


Mannlig infertilitet: Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) med spermier uthentet fra bitestikkel eller testikkel

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 7-2007
Systematisk kunnskapsoppsummering

 Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Om rapporten: Mangel på spermier i mannens sædvæske, azoospermi, medfører mannlig infertilitet. Azoospermi skyldes enten tette sædveier eller svikt i produksjon eller modning av spermier i testiklene, og finnes hos 5 % av menn hos undersøkte infertile par. Ved noen typer azoospermi finnes det likevel spermier i bitestiklene og/eller i testiklene. Spermier kan hentes ut ved åpen kirurgi eller nålestikk og brukes ved intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI). ICSI-metoden kan hjelpe infertile menn å bli (genetiske) fedre, og innebærer at en sædcelle sprøytes inn i en eggcelle og befrukter denne. Enkelte sykehus i Norge har midlertidig godkjenning til å hente ut spermier til bruk ved ICSI. Myndighetene skal i 2007 vurdere om dette skal være tillatt også i fremtiden. Rapporten er bestilt av Sosial- og helsedirektoratet og vil være med å danne grunnlaget for en eventuell videre godkjenning og fremtidig bruk av ICSI med ikke-ejakulerte spermier i Norge. **Metode:** Kunnskapsoppsummeringen er utført etter internasjonalt anerkjente prinsipper. Vi har søkt etter litteratur for perioden 1990-2006 i følgende databaser: Cochrane Library, Medline, Embase

(fortsetter på baksiden)

Utredningsgruppe:

Tom Tanbo, Kvinneklinikken, Kvinnehelsesenteret, Rikshospitalet-Radiumhospitalet
Helseforetak (faglig leder)

Karen Helene Ørstavik, Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet-Radiumhospitalet
Helseforetak og Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Universitetet i Oslo

Rolv Terje Lie, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Avdeling for Medisinsk Fødselsregister,
Bergen, og Universitetet i Bergen.

Pål Romundstad, Institutt for samfunnsmedisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige
universitet (NTNU)

Therese Opsahl Holte, Kunnskapssenteret (prosjektleder)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004, St. Olavs plass

N-0130 Oslo

(+47) 23 25 50 00

www.kunnskapssenteret.no

ISBN 978-82-8121-148-3 ISSN 1890-1298

nr 7-2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) og Register of Current controlled trials. **Konklusjoner:** Vi fant ingen forskjell i risiko for medfødte misdannelser samlet sett etter ICSI med bruk av spermier fra bitestikkel eller testikkel sammenliknet med ejakulert sperm. Vi fant en tendens til økt risiko for spontanabort etter ICSI med testikulære spermier. Dette fortjener oppmerksomhet i videre forskning og overvåkning. Vi fant ingen studier med oppfølgingsdata på barn født etter ICSI med uthenting av spermier og kun få og små studier med data på kromosomfeil. Det er et stort behov for videre overvåkning og forskning knyttet til bruk av ICSI og annen in vitro fertilisering i Norge og internasjonalt. Norge har gode forutsetninger for å bidra i slik forskning. Det er nødvendig med en samordnet internasjonal studie med lengre oppfølgingstid for å registrere andre utfall enn de graviditetsrelaterte, ettersom det gjøres få inngrep og fødes få barn etter de ulike ICSI- teknikkene. **Etikk:** ICSI med uthentede spermier representerer en utvidelse av infertile menns muligheter til å bli genetiske fedre. Metoden forsterker imidlertid de etiske spørsmålene som knytter seg til ICSI.

Tittel	Mannlig infertilitet: Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) med spermier uthentet fra bitestikkel eller testikkel
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Holte, Therese Opsahl; Hofmann, Bjørn; Lie, Rolv Terje; Norderhaug, Inger Natvig; Romundstad, Pål; Sæterdal, Ingvil; Ørstavik, Karen Helene; Tanbo, Tom
ISBN	978-82-8121-148-3
Rapport	Nr 7-2007
Prosjektnummer	232
Antall sider	69
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt, nytte og kvalitet av metoder, virkemidler og tiltak innen alle deler av helsetjenesten.

Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet. Det har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Oslo, januar 2007

Innhold

INNHold	3
FORORD	5
ORDLISTE	6
ENGLISH SUMMARY	8
NORSK SAMMENDRAG	10
1 INNLEDNING	12
1.1 BAKGRUNN FOR OPPDRAGET.....	12
1.2 MANDAT.....	13
1.3 MANNLIG INFERTILITET.....	13
1.4 ICSI.....	14
1.5 ICSI MED UTHENTEDE SPERMIER.....	15
1.6 UTVIKLINGSAVVIK.....	16
1.6.1 Spontanabort.....	16
1.6.2 Misdannelser.....	17
1.6.3 Kromosomfeil.....	17
1.6.4 Vekstforstyrrelser.....	18
1.6.5 Nevrologisk funksjonsavvik.....	18
1.6.6 Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon.....	18
2 METODE	19
2.1 VALG AV STUDIER.....	19
2.2 LITTERATURSØK.....	20
2.3 VURDERING AV RELEVANS.....	21
2.4 VURDERING AV KVALITET.....	21
2.5 STATISTISKE METODER FOR META-ANALYSE.....	21
3 RESULTATER	22
3.1 LITTERATURSØK.....	22
3.2 GENERELL BESKRIVELSE AV DE INKLUDERTE STUDIENE.....	23
3.2.1 Studiedesign.....	23
3.2.2 Studiepopulasjonen.....	23
3.2.3 Endepunkter.....	23
3.2.4 Sammenlikningsgrupper.....	23
3.2.5 Størrelsen på studiene.....	24
3.2.6 Kvaliteten på studiene.....	24
3.3 SPONTANABORT.....	27
3.3.1 Bitestikkelspermier sammenlignet med ejakulerte spermier.....	27
3.3.2 Testikkelspermier sammenlignet med ejakulerte spermier.....	28
3.3.3 Testikkelspermier sammenliknet med bitestikkelspermier.....	28
3.4 MISDANNELSER.....	31
3.4.1 Bitestikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier.....	31
3.4.2 Testikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier.....	32
3.4.3 Testikkelspermier sammenliknet med bitestikkelspermier.....	32
3.5 KROMOSOMFEIL.....	35
3.5.1 ICSI med bitestikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier.....	35
3.5.2 ICSI med testikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier.....	35
3.5.3 ICSI med bitestikkelspermier sammenliknet med testikkel- spermier.....	35
3.6 VEKSTFORSTYRRELSER (SGA).....	35
3.7 NEVROLOGISK FUNKSJONSAVVIK.....	35

4	DISKUSJON	36
4.1.1	<i>Generelt om datakvaliteten</i>	36
4.1.2	<i>Spontanabort</i>	36
4.1.3	<i>Misdannelser</i>	37
4.1.4	<i>Kromosomfeil</i>	37
4.1.5	<i>Vekstforstyrrelser</i>	38
4.1.6	<i>Nevrologisk funksjonsavvik</i>	38
4.1.7	<i>Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon</i>	38
	KONKLUSJON	38
5	ETISKE ASPEKTER VED NYE BEFRUKTNINGSTEKNIKKER	40
5.1	FEM KJERNESPØRSMÅL	40
5.2	ER DET NOEN MORALSK RELEVANT FORSKJELL PÅ ICSI MED CELLER FRA EJAKULAT OG FRA TESTIKLER ELLER BITESTIKLER?	40
5.3	HVOR STOR REPRODUKTIV FRIHET SKAL DET ENKELTE INDIVID (PAR) HA OG HVOR VIKTIG ER GENETISK FARSKAP?	41
5.4	HVOR STOR RISIKO KAN VI AKSEPTERE, OG HVEM HAR ANSVARET?	42
5.5	ER DET RIKTIG Å VIDEREFØRE EN TILSTAND SOM MAN SELV OPPFATTER SOM UØNSKET?	42
5.6	ER MANNLIG INFERTILITET EN ALVORLIG SYKDOM SOM SKAL PRIORITERES?	43
5.7	ENDEPUNKTSDEFINISJONER OG FORSKNING	44
5.8	AVSLUTNING	44
6	REFERANSELISTE	45
7	VEDLEGG	50
	VEDLEGG 1 SØKESTRATEGI	50
	VEDLEGG 2 TRINN 2-SKJEMA: SORTERING AV ARTIKLER	52
	VEDLEGG 3 SJEKKLISTE	53
	VEDLEGG 4 EVIDENSTABELLER	55

Forord

Denne rapporten er skrevet på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet.

Kunnskapsoppsummeringen er utført i samarbeid med en utredningsgruppe som ble etablert i mars 2006 og har bestått av følgende personer:

- Tom Tanbo, Kvinneklinikken, Kvinnehelsesenteret, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Helseforetak
- Karen Helene Ørstavik, Avdeling for medisinsk genetikk, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Helseforetak og Fakultetsdivisjon Rikshospitalet, Universitetet i Oslo
- Rolv Terje Lie, Nasjonalt Folkehelseinstitutt, Avdeling for Medisinsk Fødselsregister, Bergen, og Universitetet i Bergen.
- Pål Romundstad, Institutt for samfunnsmedisin, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)

Tanbo, Ørstavik og Lie deltok i 2000-2002 i en ekspertgruppe som i samarbeid med Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) oppsummerte dokumentasjonen på risiko for utviklingsavvik hos barn født etter standard ICSI (53).

Tom Tanbo har vært faglig leder for utredningsgruppen. Bjørn Hofmann, Kunnskapscenteret, er ansvarlig for de etiske betraktningene knyttet til problemstillingen. Therese Opsahl Holte fra Kunnskapscenteret har vært prosjektleder for dette arbeidet.

Litteratursøket ble utført i samarbeid med bibliotekar Karianne Hammerstrøm. Ingvil Sæterdal har bidratt under utvelgelse av titler/sammendrag, lesing av artikler og utarbeidelse av rapporten. Begge er ansatt ved Kunnskapscenteret. Inger Norderhaug har bidratt i diskusjoner og ved utarbeidelse av rapporten.

Alle medlemmene i utredningsgruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan påvirke en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Kunnskapscenteret takker utredningsgruppen for stor innsats og godt samarbeid.

Oslo, 12.01.2007

Berit Mørland
Ass. direktør

Therese Opsahl Holte
Prosjektleder

Ordliste

Aneuploidi	Unormalt antall kromosomer.
Azoospermi	Fravær av sædceller i sædvæsken.
Azoospermiefaktor	Mikrodelesjoner av AZF regionen på Y-kromosomet som er assosiert til oligozoospermi og azoospermi hos menn.
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.
De novo	Nyoppstått.
Ejakulat	Sæd.
Embryo	Befruktet egg og videre utvikling av individet i tidlig stadium av svangerskapet. Overgang mot betegnelsen foster er flytende.
Epididymis	Bitestikkel.
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.
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.
Hypospadi	Medfødt misdannelse som består i at urinrøret munner ut på undersiden av penis.
ICSI	Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon, mikroinjeksjon. Variant av in vitro fertilisering. Metoden innebærer at en sædcelle injiseres i en eggcelle og befrukter denne.
Infertilitet	Ufrivillig barnløshet.
IVF	In vitro fertilisering, prøverørsbefruktning.
Karyotype	Beskrivelse av kromosomenes antall og utseende.
Klinefelter syndrom	Menn som har et ekstra X kromosom, XXY
Klinisk svangerskap	Svangerskap påvist ved ultralyd eller histologisk undersøkelse av abortmateriale.

Kongenital	Medfødt.
Kromosomfeil	Synlige strukturelle eller 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.
MESA	Microsurgical epididymal sperm aspiration. Metode for uthenting av sædceller fra bitestikler som deretter benyttes til ICSI.
Mikrodelesjon	Mangel på kromosommateriale som ikke kan påvises ved rutine kromosomanalyse (karyotyping).
Oligozoospermi	Unormalt lavt antall sædceller (færre enn 10 millioner spermier per milliliter sæd).
Oocytt	Eggcelle.
Paritet	Antall barn en kvinne har født.
Perinatal død	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.
SGA	Small for gestational age, mål for nedsatt tilvekst av fosteret inne i livmoren.
TESA	Testicular sperm aspiration. Uthenting av spermier (spermatozoa) fra testikler hos menn med azoospermi, med bruk av en sommerfuglnål. Benyttes i forbindelse med ICSI.
TESE	Testicular sperm extraction. Åpen operasjon for å få tak i testikkelvev, for å hente ut spermier hos menn med azoospermi. Benyttes i forbindelse med ICSI.
Trisomi	Overtallig kromosommateriale.
VLBW	Very low birth weight, veldig lav fødselsvekt hos levende fødte og dødfødte. Benyttes vanligvis ved fødselsvekt < 1500 gram.

English summary

Male infertility: Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using surgically retrieved sperm from the testis or the epididymis

Background

Lack of sperm in the ejaculate (azoospermia) occurs in about 5% of infertile men. Sperm may, however, be present in the epididymis or the testes depending on the type of azoospermia. Sperm can be extracted surgically or by needle aspiration biopsy, and subsequently used for intracytoplasmic sperm injection (ICSI). In Norway, some infertility clinics have a provisional permission to retrieve sperm for ICSI treatment. The Norwegian authorities will in 2007 assess whether sperm retrieval will be permitted also in the future.

Mandate

The Directorate for Health and Social Affairs has asked the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to answer the following question using available scientific documentation:

In the case of male infertility, what is the effect of ICSI treatment with sperm retrieved from the epididymis or testis on the risk of spontaneous abortion, chromosome aberrations, growth restriction, malformations, abnormal neurological development, and transmission of reduced sperm quality to subsequent generations?

Methods

Searches for relevant literature were performed using the following databases: Cochrane Library, Medline, Embase and Registry of Current controlled trials. The following designs were included in the search: systematic reviews, randomized controlled studies, reports/registry data with well defined comparisons between groups, and cohort and case control studies with relevant comparisons.

Results

We identified 15 relevant cohort studies. Most of the studies were of medium quality. Eleven of these studies reported spontaneous abortions, whereas six studies reported malformations. Only two studies reported chromosome aberrations. We were unable to identify relevant studies reporting on growth restriction or abnormal neurological development in offspring conceived after ICSI with the use of retrieved sperm from the testes or epididymis.

A meta-analysis of the available data on abortions showed no difference in risk of spontaneous abortions between pregnancies conceived by ICSI using ejaculated sperm compared to sperm retrieved from the epididymis (RR= 0.95, 95% CI 0.75-1.19) or the testes (RR=1.23, 95% CI: 0.96-1.58). There was however a tendency towards an increased risk of abortions in ICSI pregnancies using sperm collected from the testes relative to sperm retrieved from the epididymis (RR=1.47, 95% CI 1.12-1.93, p=0.006). Whether this reflects a true increased risk of abortion or can be explained by selection bias is uncertain.

In a meta-analysis of malformations, no associations were observed between source of sperm and risk of malformation.

The studies on chromosome aberrations were too small to be conclusive.

Conclusion

We found no differences in the risk of malformations in ICSI pregnancies when comparing the use of testicular, epididymal and ejaculated sperm. The risk of spontaneous abortion showed a non-significant tendency to be higher for testicular sperm than for epididymal sperm. This finding deserves attention in future research and surveillance.

No studies with follow-up data on children conceived after ICSI using sperm retrieved from testis or epididymis were found.

There is a need for further research and surveillance related to the use of assisted reproduction technology both in Norway and internationally. Due to the relatively small number of children conceived in Norway using different methods of assisted reproductive technology, there is a need for international collaboration to initiate follow-up studies of children beyond pregnancy and birth.

Norsk sammendrag

Bakgrunn

Mangel på spermier i mannens sædvæske, azospermi, medfører mannlig infertilitet og finnes hos 5 % av menn hos undersøkte infertile par. Årsakene til azospermi er enten tette sædveier eller svikt i produksjon eller modning av spermene i testiklene. Ved noen typer azospermi finnes det likevel spermier i bitestiklene og/eller i testiklene. Spermene kan hentes ut ved bruk av åpen kirurgi eller nålestikk og benyttes til intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI). Dette er en metode som kan hjelpe infertile menn til å bli (genetiske) fedre. Den innebærer at en sædcelle injiseres i en eggcelle og befrukter denne.

I Norge har enkelte sykehus midlertidig godkjenning til å hente ut spermier til bruk ved ICSI. I 2007 skal myndighetene vurdere hvorvidt uthenting av spermier skal være tillatt også i fremtiden. Høsten 2006 var det utført noe over 200 behandlingsforsøk med uthentede spermier, med til sammen 71 oppnådde graviditeter.

Mandat

Sosial- og helsedirektoratet har bedt Kunnskapssenteret gå gjennom vitenskapelig dokumentasjon om emnet og besvare følgende spørsmål: *"Ved ufrivillig barnløshet på grunn av mannlig infertilitet, hva er effekten av intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI) med spermier hentet ut fra bitestikkel eller testikkel på risiko for spontanabort, kromosomfeil, vekstforstyrrelser, medfødte misdannelser, nevrologisk funksjonsavvik og overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon."*

Metode

Vi har søkt etter litteratur for perioden 1990-2006 i følgende databaser: Cochrane Library, Medline, Embase og Register of Current controlled trials. Vi søkte etter studier med følgende studiedesign: systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, rapporter/registerdata med systematisk sammenlikning av ICSI og definert kontrollgruppe, og kohortstudier med relevant sammenlikning.

Resultater

Vi identifiserte 15 relevante kliniske kohortstudier. De fleste studiene var av middels kvalitet. Elleve av studiene var relevante med hensyn til endepunktet spontanabort, to studier var relevante for endepunktet kromosomfeil og seks av studiene var relevante for misdannelser.

Vi fant ikke studier om vekstforstyrrelser (SGA) eller nevrologisk funksjonsavvik hos barn unnfanget etter ICSI med spermier hentet fra bitestikler eller testikler.

Meta-analyser av dataene på spontanabort viser ingen forskjell i risiko for spontanabort mellom graviditeter oppnådd ved ICSI med spermier fra bitestikkel eller spermier fra testikkel sammenliknet med ejakulerte spermier.

Sammenlikning mellom testikkelspermier og bitestikkelspermier viser en tendens til høyere risiko for spontanabort for testikkelspermier. Det er usikkert hvorvidt denne forskjellen er reell eller kan forklares med seleksjonsproblemer i de inkluderte studiene.

Meta-analyser av dataene på misdannelser fant ikke at risiko for misdannelser totalt ved ICSI er påvirket av kilden for spermene.

Det er for få og små studier til å konkludere om risiko for kromosomfeil som følge av bruk av uthentede spermier.

Konklusjon

Vi fant ingen forskjell i risiko for medfødte misdannelser samlet sett etter ICSI ved bruk av spermier fra bitestikkel eller testikkel sammenliknet med ejakulert sperm. Vi fant en ikke signifikant tendens til noe høyere risiko for spontanabort etter ICSI med testikulære spermier. Dette fortjener oppmerksomhet i videre forskning og overvåkning.

Vi fant ingen studier som har oppfølgingsdata på barn født etter ICSI med uthentede spermier og kun få og små studier med data på kromosomfeil.

Det er et stort behov for videre overvåkning og forskning knyttet til bruk av ICSI og annen in vitro fertilisering i Norge og internasjonalt. Norge har gode forutsetninger for å bidra i slik forskning. Fordi det gjøres få inngrep og fødes få barn etter de ulike ICSI – teknikkene er det imidlertid også nødvendig med en samordnet internasjonal studie med lengre oppfølgingstid for å registrere andre utfall enn de graviditetsrelaterte.

1 Innledning

1.1 Bakgrunn for oppdraget

Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon, ICSI, er en metode innenfor assistert befruktning der én enkelt spermie isoleres fra sædvæsken og injiseres i egget med en mikropipette. Metoden brukes ved mannlig subinfertilitet, dvs. dårlig sædkvalitet. Det første ICSI-barnet ble født i Belgia i 1992 (37). ICSI med bruk av ejakulert sæd har vært tillatt i Norge siden 1995.

SMM (Senter for medisinsk metodevurdering) oppsummerte dokumentasjonen på resultater av standard ICSI i 2002 (53).

Azoospermi, mangel på spermier i mannens sædvæske, er den mest absolutte formen for mannlig infertilitet. Ved azoospermi kan det imidlertid finnes spermier i bitestiklene eller testiklene som kan hentes ut kirurgisk eller ved et nålestikk, for å benyttes ved ICSI. MESA og PESA er metoder for uthenting av spermier fra bitestikkel. TESE og TESA er metoder for uthenting av spermier fra testikkel (nærmere beskrevet i punkt 1.5).

I Europa, inkludert Danmark og Sverige, har uthenting av spermier fra testikkel og bitestikkel vært praktisert sammen med ICSI i flere år. I Norge har man vært restriktive med å godkjenne ICSI med ikke-ejakulerte spermier på grunn av manglende dokumentasjon når det gjelder risiko for utviklingsavvik hos barna.

Etter 2004 har imidlertid enkelte virksomheter i Norge søkt om og fått midlertidig godkjenning fra Sosial- og helsedirektoratet til å utføre MESA/PESA/TESA/TESE for å fremskaffe spermier til bruk ved ICSI¹. Godkjenningen gjelder frem til 1. mai 2007 og bygger blant annet på en anbefaling fra Bioteknologinemnda. Bioteknologinemnda regner risikoen som liten når metoden brukes ved modne spermier.

Både Bioteknologinemnda og Sosial- og helsedirektoratet har vært opptatt av behovet for å følge utviklingen når det gjelder resultater av ICSI i kombinasjon med MESA/PESA/TESA/TESE. Sosial- og helsedirektoratet har derfor bedt Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten om å gjøre en systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjon av resultatene av ICSI + MESA/PESA/TESA/TESE med hensyn til utviklingsavvik hos barna, inkludert spontanabort og kromosomfeil, og langtidseffekter som nedsatt sædkvalitet. Konklusjonen av gjennomgangen vil være med å danne grunnlag for en eventuell videre godkjenning og fremtidig bruk av ICSI med ikke-ejakulerte spermier i Norge.

¹ Pr april 2006 er følgende virksomheter godkjent til å utføre MESA/PESA/TESE/TESA: Universitetssykehuset i Nord-Norge, St.Olavs hospital, Fertilitetsklinikken Trondheim, Helse-Fonna i Haugesund, Sykehuset i Telemark, Radiumhospitalet-Rikshospitalet Volvat medisinske senter i Oslo, Omniaklinikken i Oslo

1.2 Mandat

Sosial- og helsedirektoratet har bedt Kunnskapssenteret gå gjennom vitenskapelig dokumentasjon om emnet og besvare følgende spørsmål: *"Ved ufrivillig barnløshet på grunn av mannlig infertilitet, hva er effekten av intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (ICSI) med spermier hentet ut fra bitestikkel eller testikkel på risiko for spontanabort, kromosomfeil, vekstforstyrrelser, medfødte misdannelser, nevrologisk funksjonsavvik og overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon."*

I et møte med Sosial- og helsedirektoratet høsten 2006, etter at arbeidet med kunnskapsoppsummeringen var i gang, ble det også fremmet ønske om at Kunnskapssenteret drøfter de etiske aspektene som knytter seg til en eventuell godkjenning av MESA, PESA, TESA eller TESE i kombinasjon med ICSI. Denne delen av mandatet besvares i kapittel 5.

1.3 Mannlig infertilitet

Ufrivillig barnløshet er definert som ikke å ha blitt gravid i løpet av ett år med ubeskyttet samleie. Om lag 15 % av par i fruktbar alder opplever ufrivillig barnløshet, og hyppigheten er sannsynligvis økende (12;56). Det er tre hovedårsaker til infertilitet: nedsatt sædkvalitet, ødelagte eggledere og egglosningsforstyrrelser.

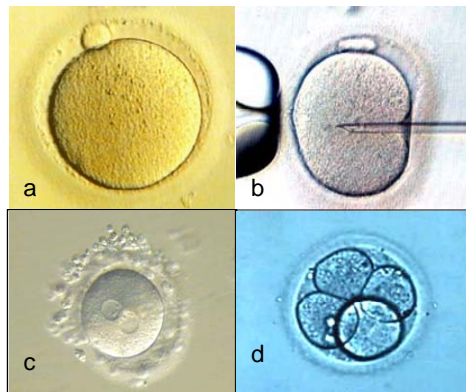
Nedsatt sædkvalitet som hovedårsak til ufrivillig barnløshet varierer i forskjellige undersøkelser fra ca 15 – 60 % (26). Hos 2 % av alle menn foreligger det azoospermi, det vil si ingen spermier i en sædprøve (61). Ved nedsatt sædkvalitet er det en økt hyppighet av kromosomfeil. I en oversikt rapporteres hyppigheten av kromosomfeil ved oligozoospermi (få spermier) å ligge på i underkant av 5 % med overvekt på autosomale feil, mens den ved azoospermi ligger på ca 14 %, alt overveiende kjønnskromosomfeil, spesielt Klinefelters syndrom (57). Mikrodelesjoner på Y-kromosomets lange arm er også en hyppig årsak til betydelig nedsatt sædkvalitet (17).

Årsakene til azoospermi kan deles inn i to, tette sædveier (obstruksjon) eller produksjons-modningssvikt i testiklene. Både hos menn med obstruktiv og ikke-obstruktiv azoospermi og med normal karyotype er det en økt forekomst av et unormalt antall kromosomer (aneuploidi) i spermier sammenliknet med ejakulerte spermier, og forekomsten er høyest ved ikke-obstruktiv azoospermi (16).

Ufrivillig barnløshet forårsaket av svært dårlig sædkvalitet kunne før in vitro fertilisering (IVF) bare behandles med inseminasjon av sæd fra fremmed giver. Ved økende grad av redusert sædkvalitet ble resultatene ved konvensjonell IVF dårlige, ofte ved at det ikke ble oppnådd befruktning av eggene. Vellykket konvensjonell IVF ved azoospermi med spermier hentet ut fra bitestiklene på grunn av obstruksjon i sædveiene ble beskrevet allerede i 1988, men resultatene var dårlige med lav befruktningsrate (47). Etter at ICSI ble utviklet viste kombinasjonen av denne metoden og spermier hentet ut fra bitestikkel eller testikkel å gi høy befruktnings- og graviditetsrate (49).

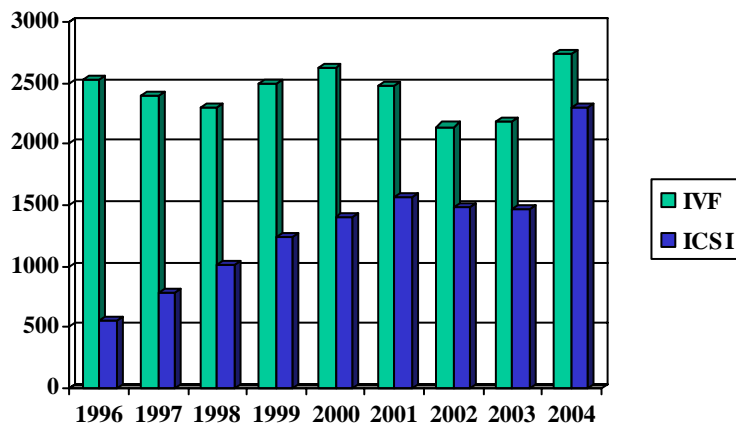
1.4 ICSI

Siden konvensjonell IVF var lite egnet ved ufrivillig barnløshet forårsaket av betydelig nedsatt sædkvalitet, ble intracytoplasmatiske spermieinjeksjoner (ICSI) utviklet som et behandlingsalternativ. Prosedyren ved ICSI er lik IVF med hensyn til hormonstimulering av kvinnen, egguthenting og innsetting av befruktede egg. Etter egguthenting fjernes de somatiske cumuluscellene som omgir eggcellen for å vurdere dens modenhetsgrad. Kun eggceller som har nådd metafase II av meiosedeling benyttes til ICSI. Selve befruktingen av egget foretas ved at en enkelt spermie suges opp i en tynn glasspipette som så injiseres direkte gjennom egghinnen (zona pellucida) og inn i eggets cytoplasma. Dagen etter kan man observere om egget er blitt befruktet ved at man ser to forkjerner og to pollegemer. To dager etter befruktingen skal egget optimalt ha delt seg til fire celler (blastomerer), se figur 1.



Figur 1. a) Oocyt i metafase II – stadiet. Cellekjernen (germinal vesikkelen) er borte og første pollegeme er utstøtt. b) intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI) i metafase II –oocyt. c) befruktet, udelt oocyt ca 20 timer etter ICSI. To forkjerner (pronuclei) er synlige i oocytten. d) fire-delt embryo 2 dager etter ICSI.

Det første ICSI-barnet ble født i 1992 (37). I Norge ble ICSI midlertidig tillatt som behandlingsmetode i 1995, men kun med ejakulerte spermier. Ca 12000 ICSI-forsøk ble gjort i Norge i perioden 1996 – 2004 og de første norske resultatene ble publisert i 1998 (54). Figur 2 viser antall påbegynte IVF- og ICSI forsøk i perioden 1996 - 2004. Figuren viser at den relative andelen av ICSI i forhold til IVF har økt jevnt, muligens som uttrykk for at nedsatt sædkvalitet blir en stadig hyppigere årsak til infertilitet. I perioden 1996 – 2004 fødte mer enn 2500 kvinner levende barn etter ICSI i Norge. I forbindelse med vurdering av forlenget godkjenning av ICSI som behandlingsmetode publiserte Senter for medisinsk metodevurdering i 2002 en rapport som omhandlet risiko for utviklingsavvik og overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon (31;53). Rapporten konkluderte med at det ikke var noen signifikant økning av risiko for alvorlige medfødte misdannelser og at Y-mikrodelesjoner som genetisk årsak til nedsatt sædkvalitet overføres til neste generasjon



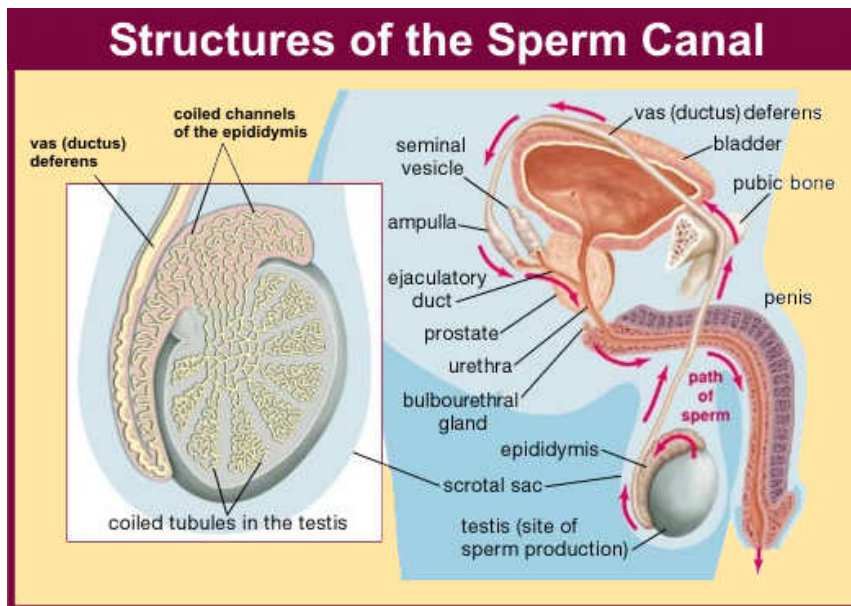
Figur 2. IVF og ICSI-aktivitet i Norge i perioden 1996 - 2004

1.5 ICSI med uthentede spermier

Ved azoospermi er ikke ICSI aktuell metode med mindre man kan hente ut spermier fra bitestikkel eller testikkel (fig 3). Ved obstruktiv azoospermi vil gangsystemet være utvidet distalt for okklusjonen og man vil der kunne finne spermier. Dersom okklusjonen er av infeksjons eller kirurgisk opphav vil disse spermierne ha gjennomgått full modning og være normale. Unntaket er hos menn som har cystisk fibrose (CF) hvor det foreligger en medfødt defekt i sædveiene. En variant er menn som er homozygote for en CF-mutasjon men kun har defekten i sædveiene, ikke CF. Denne tilstanden kalles congenital bilateral absence of vas deferens, CBAVD. I slike tilfelle tilbys parret genetisk veiledning, og den kvinnelige partner kan, dersom hun ønsker det, få undersøkt om hun er arvebærer for CF, noe som forekommer i ca 3 % av den norske populasjonen.

Hos menn med azoospermi på grunn av produksjons- eller modningssvikt, kan man allikevel finne spermier i testikkel ved å gjøre finnålsbiopsi eller en åpen biopsi (48). Også umodne former av spermier (spermatider) fra testikkelbiopsier har vært benyttet til intracytoplasmatiske spermieinjeksjon. Det har vært reist advarsler mot dette siden umodne spermier har en annerledes pakking av DNA (histoner i stedet for protamin). Centriolen eller det mikrotubulus organiserende senteret er ikke ferdig organisert, noe som kan øke risiko for genomisk imprintingdefekter (4). I Norge er det kun tillatt å bruke modne spermier fra bitestikkel og testikkel til ICSI.

Forskjellige teknikker benyttes til å hente ut spermier, åpen punksjon av bitestikkel (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA) eller åpen biopsi av testikkel (testicular sperm extraction, TESE). De fleste benytter imidlertid perkutan finnålsaspirasjon av bitestikkel (percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA) eller testikkel (testicular sperm aspiration, TESA)(19). Disse metodene ble midlertidig tillatt i Norge i 2004. Syv klinikker har tatt i bruk metodene, og per oktober 2006 var det utført 228 behandlingsforsøk med til sammen 71 oppnådde graviditeter (oppgitt fra klinikkene til Tom Tanbo pr telefon).



Figur 3. Hentet fra Kelly Sexuality Today. The Human Perspective. The McGraw-Hill Companies.

1.6 Utviklingsavvik

1.6.1 Spontanabort

Spontanabort defineres som et svangerskap som opphører av seg selv før fosteret er blitt levedyktig. Forekomsten av spontanabort er sterkt avhengig av når i svangerskapet man undersøker, men hyppigheten av klinisk identifiserbare, sporadiske spontanaborter oppgis til 12 – 15 % (45;60). I en studie hvor kvinner som ønsket å bli gravide leverte daglige urinprøver for analyse med en meget sensitiv metode på svangerskapshormonet humant choriongonadotropin (hCG), ble det funnet en spontanabortfrekvens på 31 % i løpet av de første åtte uker av svangerskapet (60). Av disse opphørte graviditeten før den ble klinisk erkjennbar i ca to tredjedeler av tilfellene. Hos kvinner hvor det ble sett et levende foster i 8. svangerskapsuke var imidlertid forekomsten av spontanabort senere i svangerskapet bare 3.2 % (52), etter 14. uke 2 % (24) og etter 16. uke 1 % (51). Dette indikerer at når en spontanabort debuterer med smerter og blødning etter 8. uke, har fosteret i de aller fleste tilfelle vært dødt en viss tid.

I to oversiktsartikler over cytogenetiske studier av i alt ca 10 000 spontanaborter ble det funnet kromosomfeil hos ca 50 % (22;50). Numeriske feil (feil i antall kromosomer) var langt hyppigst, ca 90 %. Av disse utgjorde trisomiene 52 % (hvorav trisomi 16 ca en tredjedel), polyploidier 22 % og monosomi X 13 % (22). Trisomi 16 er ikke forenlig med liv. Trisomi av kromosom 13,18,21,22 og kjønnskromosomene er også hyppig forekommende. Ved fødsel er hyppigheten av kromosomfeil ca 0,6 %.

Forekomsten av aneuploidi blant ubefruktede egg ligger på ca 27 % hvorav over 90 % utgjøres av numeriske feil. Hyppigheten øker med økende alder (43). Blant spermier forekommer aneuploidi hos ca 7 % (41), men hyppigheten er høyere i spermier fra menn med nedsatt sædkvalitet (58). Forekomsten av kromosomfeil i befruktete egg kan hos infertile par bare undersøkes etter behandling med IVF/ICSI. Også her har kvinnens alder stor betydning. I en studie ble det funnet at blant morfologisk normalt utseende embryo etter IVF var hyppigheten av kromosomfeil henholdsvis 16 %, 37 % og 53 % for aldersgruppene 20-34 år, 35-39 år og 40-45 år (33). I morfologisk unormale embryo er hyppigheten av kromosomfeil mye høyere, i en studie ca 70 % (34).

Ut fra dette synes det derfor klart at det fra konsepsjonstidspunktet av er en betydelig grad av naturlig bortseleksjon av embryo og foster med kromosomfeil og at tidligaborter er uttrykk for at naturen kvitter seg med foster som ikke er forenlig med liv. Fra et slikt ståsted kan derfor ulik forekomst av tidligaborter ved forskjellige behandlingsalternativer for ufrivillig barnløshet være uttrykk for ulik risiko for kromosomfeil ved de enkelte metodene og derved forskjellige risiko for alvorlige misdannelser.

1.6.2 Misdannelser

Medfødte misdannelser er anatomiske defekter som oppstår i løpet av de første to månedene i fostertiden. Det er ikke noen entydig inndeling av misdannelser i alvorlige og mindre alvorlige. Enkelte studier klassifiserer alvorlige misdannelser som de som trenger operativ behandling eller fører til et eller annet form for handikap, og alt annet som mindre alvorlige misdannelser. Vanligvis klassifiseres misdannelser etter hvilket organ eller hvilken kroppsdel som er berørt.

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 (en medfødt misdannelse som består i at urinrøret munner ut på undersiden av penis.) Mindre alvorlige misdannelser kan også være en indikasjon på kromosomfeil, som i de fleste tilfeller er alvorlig.

Registrert forekomst av medfødte misdannelser varierer og avhenger av en rekke forhold knyttet til registrering av utfall så som klassifisering, nøyaktighet ved diagnostikk, kompletthet ved registrering eller melding av barn med misdannelser og tidspunkt for diagnose.

Vanligvis registreres medfødte misdannelser ved fødselen. En del fostre med alvorlige misdannelser vil spontanaborteres eller bli oppdaget ved fosterdiagnostikk og deretter bli abortert. 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, og 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 registreringstidspunkter innenfor en lang observasjonstid. På grunn av disse forholdene varierer rapportert forekomst av misdannelser mye fra studie til studie. Likevel vil forskjeller mellom grupper fulgt opp på samme måte kunne være valide.

Både arv og miljøfaktorer kan påvirke risiko for misdannelser. Høy alder på foreldre og flerlingesvangenskap kan også øke risikoen. 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 ICSI vil genetiske forhold hos far teoretisk kunne representere en ytterligere risikofaktor.

1.6.3 Kromosomfeil

Kromosomfeil kan føre til mannlig infertilitet. Opptil 25 % av alle erkjente graviditeter har en kromosomfeil, og de fleste av disse er så alvorlige at de fører til spontanabort. Hele 5 % av dødfødsler og nærmere 1 % av levendefødte har også en kromosomfeil.

Kromosomfeil kan skyldes feil i antall kromosomer. Ved slike numeriske kromosomfeil er det vanlig at foreldrene har normale kromosomer, og kromosomfeilen er derfor ikke

nedarvet. Strukturelle kromosomfeil er feil på ett eller flere kromosomer og kan være ubalanserte eller balanserte. Balanserte kromosomfeil innebærer at det er normal mengde kromosommateriale. Dette medfører derfor ikke sykdom, men kan være årsak til nedsatt infertilitet, særlig hos menn. Strukturelle kromosomfeil kan være nedarvet eller nyoppstått. Det kan ofte være vanskelig å avgjøre om en strukturell kromosomfeil er balansert eller ubalansert. Dersom den samme feilen finnes hos friske foreldre taler det for at feilen er balansert.

Balanserte strukturelle kromosomfeil finnes i noen prosent hos kvinnen eller mannen ved habituell abort. Individuer med balanserte strukturelle kromosomfeil har øket risiko for å få barn med ubalansert strukturell kromosomfeil, men kan også få normale barn og barn med samme strukturelle kromosomfeil som de selv har.

Ubalanserte kromosomfeil innebærer vanligvis medfødte misdannelser og mental retardasjon. Et unntak fra dette er feil i kjønnskromosomene X og Y. En av de hyppigste kromosomfeil er Klinefelter syndrom som er menn med et ekstra X kromosom (47XXY). De har vanligvis ikke spermier i ejakulat. Menn med Klinefelter syndrom kan få barn ved hjelp av MESA/PESA/TESA.

1.6.4 Vekstforstyrrelser

Vekstforstyrrelser defineres som pre- og/eller postnatal veksthemning eller vekstøkning (53). En vanlig benyttet definisjon av lav fødselsvekt (low birthweight, LBW) er fødselsvekt < 2500 gram. En vanlig benyttet definisjon av veldig lav fødselsvekt (very low birth weight, VLBW) er nyfødte < 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.

1.6.5 Nevrologisk funksjonsavvik

Nevrologiske funksjonsavvik kan grovt inndeles i tre kategorier: Nevro-motoriske funksjonshemninger, mental retardasjon og syns- og hørselsdefekter (53). Nevrologiske funksjonsavvik vil ofte ikke kunne oppdages før etter flere års observasjonstid.

1.6.6 Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon

Menn med Klinefelter syndrom har azoospermi, men kan få barn ved hjelp av uthenting av spermier fra testikkel. Som forventet er det vist at denne kromosomfeilen, og dermed også den nedsatte sædkvalitet kan overføres til sønnene. Menn med balanserte strukturelle kromosomfeil kan også overføre denne kromosomfeilen til sine barn.

Mikrodelesjoner på Y kromosomet er en annen genetisk betinget årsak til infertilitet hos menn. Slike mikrodelesjoner vil nødvendigvis overføres til sønner som alltid arver farens Y kromosom (36). Mikrodelesjoner på Y kromosomet kan også forekomme som mosaikker, det vil si at noen menn har normale og andre har unormale Y kromosomer. Mikrodelesjonene kan da være vanskelig å påvise. Menn uten påvisbare mikrodelesjoner på Y kromosomet kan derfor likevel få sønner med mikrodelesjoner. Mikrodelesjoner på Y kromosomet som gir infertilitet kan sannsynligvis ikke nedarves ved naturlig befruktning, og det må derfor antas at nye mutasjoner er hyppig forekommende (2).

Menn som er homozygote for mutasjoner i genet for cystisk fibrose genet har manglende utvikling av sædledere, CBAVD (congenital bilateral absence of vas deference), og blir derfor infertile. Barna vil bli friske arvebærere for sykdommen, men vil ikke bli syke dersom de ikke også arver et gen for cystisk fibrose fra moren.

2 Metode

2.1 Valg av studier

Vi inkluderte studier som oppfylte følgende kriterier:

POPULASJON

Graviditeter oppnådd ved ICSI med spermier fra bitestikkel eller testikkel
Fostre unnfanget ved ICSI med spermier fra bitestikkel eller testikkel
Barn unnfanget ved ICSI med spermier fra bitestikkel eller testikkel

INTERVENSJONER

ICSI med epididymale spermier (uthentet fra bitestikkel) (MESA eller PESA)
ICSI med testikulære spermier (uthentet fra testikkel) (TESA eller TESE)

RELEVANTE SAMMENLIKNINGER

ICSI med ejakulerte spermier
Vanlig in vitro fertilisering
Normal befruktning
IVF med donorsæd
ICSI med spermier fra bitestikkel versus ICSI med spermier fra testikkel

ENDEPUNKTER

Spontanabort: Ingen krav til definisjon
Kromosomfeil
Medfødte misdannelser: Alle alvorlighetsgrader
Intrauterine vekstforstyrrelser: Fødselsvekt relatert til svangerskapets varighet; Small for gestational age (SGA)
Nevrologiske funksjonsavvik: Nedsatt syn og hørsel, motorisk og psykisk utviklingshemning, nedsatt/forsinket kognitiv utvikling eksempelvis lærevansker (skrive- og lesevansker) og intellektuell svikt.
Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon

STUDIENDESIGN

Systematiske oversikter
Randomiserte kontrollerte studier
Rapporter/registerdata med systematisk sammenlikning av ICSI og definert kontrollgruppe
Kohortstudier med relevant sammenlikning

SPRÅK

Engelskspråklige artikler samt artikler med engelsk abstrakt. Skandinaviske artikler.

2.2 Litteratursøk

Bibliotekar ved Kunnskapssenteret utarbeidet endelig søkestrategi etter å ha diskutert et forslag med utredningsgruppen. Detaljert søkestrategi er beskrevet i vedlegg 1. Søket skal fange opp all relevant litteratur i henhold til mandatet.

Det ble brukt filter for systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte studier, observasjonsstudier og registerstudier. Søket omfatter tidsperioden 1. januar 1990 til 9. oktober 2006.

Vi har gjennomført systematisk søk i følgende databaser:

- Cochrane Library
- Medline
- Embase
- Register of Current controlled trials

2.3 Vurdering av relevans

For å identifisere relevante artikler har to personer (Therese Opsahl Holte og Ingvil Sæterdal) ved Kunnskapssenteret gått gjennom alle referansene (titler/abstrakter) i litteratursøket i henhold til inklusjonskriteriene i protokollen.

Vi bestilte et utvalg potensielt relevante artikler i fulltekst. Medlemmene i utredningsgruppen vurderte disse med tanke på relevans. Til hjelp i dette arbeidet benyttet vi et skjema for vurdering av relevans (vedlegg 2).

2.4 Vurdering av kvalitet

Medlemmene i utredningsgruppen har vurdert alle inkluderte, relevante studier kritisk med hensyn til kvalitet.

I arbeidet med å vurdere den interne validiteten brukte vi en generell sjekkliste for kohortstudier (se vedlegg 3).

Utredningsgruppen vurderte styrker og svakheter ved hver av de inkluderte studiene, og definert kvaliteten som høy, middels eller lav (se Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten) (6).

Høy kvalitet ble brukt hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten var oppfylt. De svakheter som eventuelt er dokumentert antas ikke å kunne endre studiens konklusjon.

Middels kvalitet ble brukt hvis noen av kriteriene fra sjekklisten var oppfylt eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Når kriteriene ikke er oppfylt, eller ikke er tilfredsstillende beskrevet, antas det å være usannsynlig at svakhetene faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.

Lav kvalitet ble brukt hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten var oppfylt eller ikke var tilfredsstillende beskrevet. Svakheter kan innebære at studiens konklusjon er feil.

2.5 Statistiske metoder for meta-analyse

Vi estimerte samlet relativ risiko med 95 % konfidensintervall med programmet Metan for meta-analyse i STATA v. 9. Ettersom de aktuelle intervensjonene her er relativt veldefinerte og variasjon i utfallsmålene hovedsakelig vil skyldes varierende kompletthet i registrering av utfall, valgte vi å prioritere estimering med en såkalt "fixed effect" modell som antar at det under hver studie ligger en fast effekt. Denne antagelsen gir noe større statistisk styrke i analysene. Dersom det er tydelig heterogenitet mellom studiene bør likevel en "random effect" analyse foretrekkes. Her estimeres en gjennomsnittlig effekt og spredningen mellom studiene inkorporeres i bredden på konfidensintervallene. Alle analysene ble derfor kontrollert for konsistens med "random-effect" analyser, og en test for heterogenitet i relativ risiko mellom de inkluderte studiene (basert på DerSimonian og Laird's metode) ble også utført.

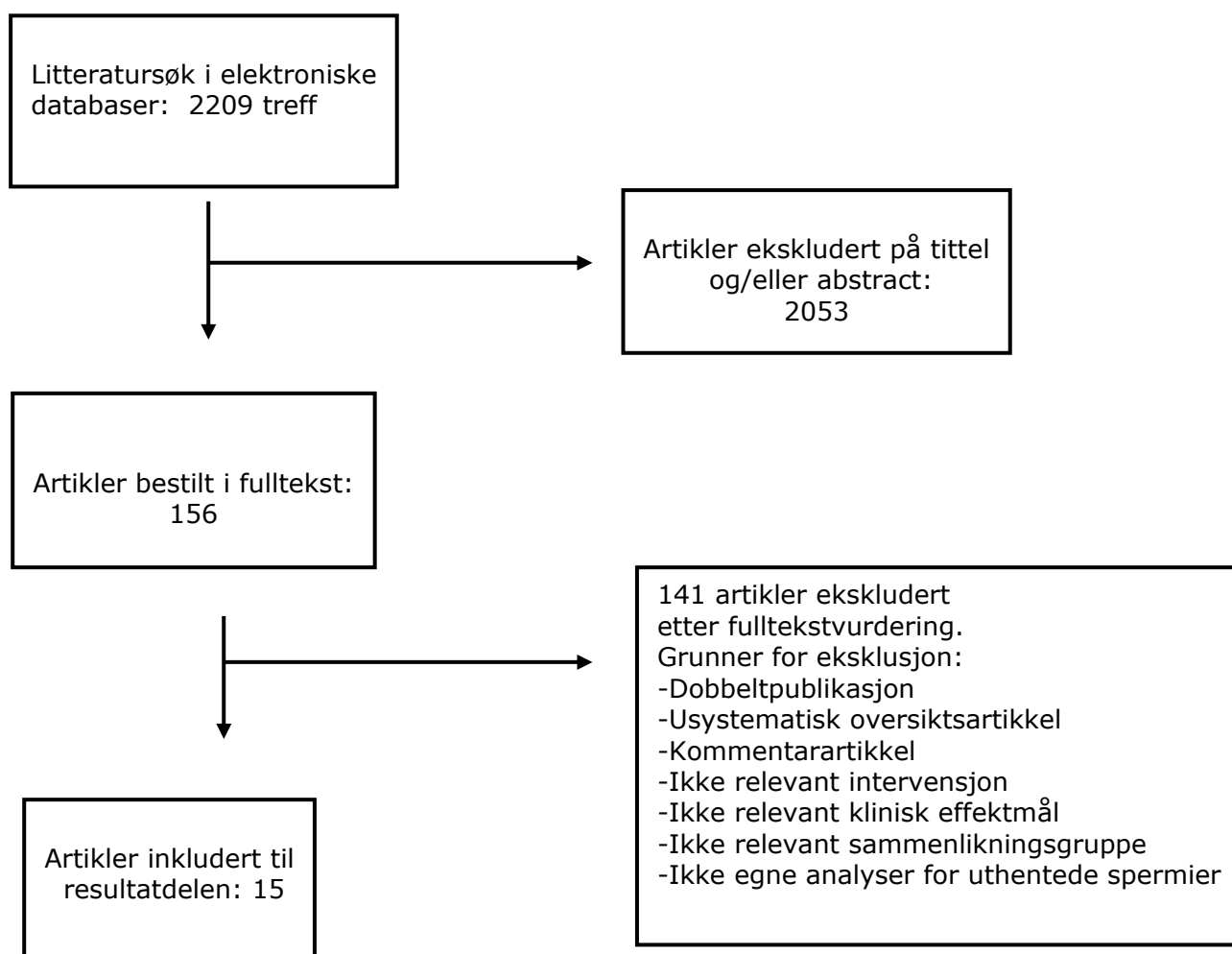
3 Resultater

3.1 Litteratursøk

Litteratursøket omfatter perioden 1990 til oktober 2006.

Resultatet av litteratursøket og sorteringsprosessen er vist i figur 3. Det ble funnet 2209 referanser, hvorav 156 av disse ble vurdert i fulltekst. 15 av publikasjonene oppfylte inklusjonskriteriene og ble inkludert i denne rapporten.

Figur 3. Flytdiagram: identifisering av relevant litteratur



3.2 Generell beskrivelse av de inkluderte studiene

Vi har identifisert 15 studier som dokumenterer spontanabort og/eller utviklingsavvik hos graviditeter/fostre/barn unnfanget etter ICSI med spermier hentet ut fra bitestikkel (MESA/PESA) eller testikkel (TESA/TESE) (tab 1). For nærmere beskrivelse av de enkelte studiene med kvalitetsvurdering, se evidens-tabeller i vedlegg 4.

3.2.1 Studiedesign

Alle studiene unntatt Källén 2005 (29) er prospektive kliniske kohortstudier. Källén 2005 er en svensk populasjonsbasert studie med data fra ulike svenske registre.

Flere av studiene er ensenterstudier (5;8;9;18;21;39). Tre av studiene, Buffat 2006 (13) Wennerholm 2000 (59) og Pasqualotto 2005 (40), har alle hentet data fra to ulike fertilitetssentre i henholdsvis Frankrike, Sverige og Brasil, mens Nicopoullou 2004 (35) og Ludwig 2003 (32) omfatter flere fertilitetssentre i henholdsvis Storbritannia og Tyskland. Tarlatzis 1996 (55) har analysert data fra over 20 sentre i mange europeiske land.

I de kliniske kohortstudiene som omfatter ett eller få sentre har helsepersonell hentet inn data samtidig med oppfølgingen av de gravide kvinnene. Ludwig 2003 kontaktet imidlertid de gravide kvinnene pr telefon for rapportering. Tarlatzis 1996 samlet inn data ved hjelp av spørreskjema til klinikere.

3.2.2 Studiepopulasjonen

Skillet mellom obstruktiv og ikke-obstruktiv azoospermi er en relevant prognostisk faktor for utfallet av ICSI. Ca halvparten av de inkluderte studiene angir ikke om årsaken til azoospermien er obstruktiv eller ikke-obstruktiv.

Åtte av studiene (5;8;9;28;29;32;55;59) oppgir ikke opplysninger om årsaken til azoospermi i testikkelspermgruppen. Syv av studiene oppgir slik informasjon (13;18;21;23;35;39;40).

Der det er brukt spermier fra bitestikkel hentet ut ved MESA eller PESA kan vi gå ut fra at det har foreligget en obstruksjon. Der hvor det er benyttet testikkelspermier hentet ut ved TESA eller TESE kan årsaken være både obstruktiv og ikke-obstruktiv azoospermi.

3.2.3 Endepunkter

Tolv av studiene var relevante mht endepunktet spontanabort, to studier rapporterte på endepunktet kromosomfeil og seks av studiene hadde rapportert misdannelser (tab 1). Vi har ikke funnet noen studier med endepunktene vekstforstyrrelser (SGA) eller nevrologisk funksjonsavvik hos barn født etter ICSI med spermier hentet ut fra bitestikler eller testikler.

3.2.4 Sammenlikningsgrupper

De fleste studiene har rapportert på ICSI med både ejakulerte spermier, spermier fra bitestikkel og spermier fra testikkel (tab 1). Noen av studiene har bare rapportert på to av disse subgruppene. I utgangspunktet har vi oppfattet ICSI med ejakulert sæd som referansemetode, fordi det er det minst invasive tiltaket. Vårt hovedfokus har vært å sammenlikne både ICSI-svangerskap unnfanget med bitestikkelspermier og ICSI-svangerskap unnfanget med testikkelspermier med referansemetoden ved å gjøre meta-analyser. Det viste seg imidlertid at noen studier kun sammenlignet ICSI med spermier

fra bitestikkel med ICSI-svangerskap med testikkelspermier. Vi har derfor valgt å gjøre meta-analyser også for å sammenligne disse to metodene.

3.2.5 Størrelsen på studiene

Alle studiene er basert på relativt få antall ICSI-graviditeter med spermier uthentet fra bitestikkel eller testikkel (tab 2). Til sammen har man studert 496 ICSI-graviditeter og 382 ICSI-barn unnfanget med bitestikkelspermier og 298 ICSI-graviditeter og 528 ICSI-barn unnfanget med testikkelspermier. Den minste av de kliniske studiene, Ghazzawi 1998, har kun fem graviditeter med bitestikkelspermier og seks graviditeter med testikkelspermier (21). Den største, Tarlatzis 1996, har 128 graviditeter oppnådd med uthentede spermier (55). Den svenske registerstudien omfatter 135 barn født etter ICSI med bitestikkelspermier og 147 født etter ICSI med testikkelspermier (29).

3.2.6 Kvaliteten på studiene

Sett i forhold til sjekklisten for kohortstudier (vedlegg 3), har utredningsgruppen vurdert kvaliteten til å være middels for ti av de femten identifiserte studiene (tab 1). Ingen av studiene kan sies å ha høy kvalitet. Fem av studiene har lav eller middels til lav kvalitet. For nærmere beskrivelse av de enkelte studiene med gruppens kvalitetsvurderinger og kommentarer, se vedlagte evidenstabeller (vedlegg 4).

En generell svakhet ved studiene er at de mangler informasjon om bakgrunnsvariable; kvinnenens alder, flerlinger og antall tidligere ICSI-forsøk. Det er derfor uvisst om subgruppene av graviditeter/fostre/barn unnfanget etter ICSI med spermier fra ejakulat, bitestikler eller testikler er sammenliknbare med hensyn til disse prognostiske variablene.

Generelle svakheter ved lavkvalitetstudiene er at datainnsamlingen er dårlig dokumentert, og at studiepopulasjon og endepunkter er dårlig definert, f. eks er definisjoner på graviditet og spontanabort mangelfulle eller fraværende.

Tabell 1. Oversikt over identifiserte studier, kvalitetsvurdering, hvilke intervensjoner studien omfatter, og hvilke endepunkt som er målt.

Studie (ref)	Kvalitet	Intervensjoner			Endepunkter				
		ICSI med spermier fra ejakulat	ICSI med spermier fra bitestikkel	ICSI med spermier fra testikkel	Spontan-abort	Misdannelser	Kromosom-feil	Nevrologisk funksjonsavvik	Vekst-Forstyrrelser (SGA)
Aytoz 1998 ² (5)	Middels	X	X	X	X				
Bonduelle 2002a ³ (8)	Middels	X	X	X		X			
Bonduelle 2002b (9)	Middels	X	X	X			X		
Buffat 2006 (13)	Middels		X	X	X	X			
Dozortsev 2006 (18)	Middels		X	X	X				
Ghazzawi 1998 (21)	Middels/lav	X	X	X	X				
Göker 2002 (23)	Middels		X	X	X				
Jozwiak 2004 (28)	Lav	X		X			X		
Källén 2005 (29)	Middels	X	X	X		X			
Ludwig 2003 (32)	Middels	X	X	X	X	X			
Nicopoulos 2004 (35)	Middels/lav		X	X	X				
Palermo 1996 (39)	Middels	X	X		X	X			
Pasqualotto 2005 (40)	Lav		X	X	X				
Tarlatzis 1996 ⁴ (55)	Lav	X	X	X	X				
Wennerholm 2000 ⁵ (59)	Middels	X	X	X	X	X			

² Publikasjon på overlappende materiale: Wisanto 1996 (62)

³ Publikasjoner på deler av samme materiale: Bonduelle 1996, Bonduelle 1998, Bonduelle 1999 (7;10;11)

⁴ Publikasjon på overlappende materiale: ESHRE 1998 (1)

Tabell 2. Prospektive studier av spontane aborter i ICSI svangerskap ved bruk av ejakulert, epididymal (fra bitestikkel) og testikulær sperm

Studie (ref) ^a	Studie periode	Definisjon svangerskap ^b	Definisjon Spontan abort uker	Svangerskap etter bruk av ejakulert sperm			Svangerskap etter bruk av sperm fra bitestikkel			Svangerskap etter bruk av sperm fra testikkel			Sperm fra bitestikkel versus ejakulert	Sperm fra testikkel versus ejakulert	Sperm fra testikkel versus bitestikkel
				Aborter			Aborter			Aborter			Relativ risiko (95%CI)	Relativ risiko (95%CI)	Relativ risiko (95%CI)
				No.	No.	%	No.	No.	%	No.	No.	%	No.	No.	%
Palermo 1996 (39)	1993-1995	Klinisk FHB+gest.sac	<20 uker	389	39	10,0	46	5	10,9	-	-	-	1,08 (0,45-2,61)	-	-
Tarlatzis 1996 (55)	1991-1994	Kjemisk hCG	< 20 uker	2986	765	25,6	128	32	25,0	60	18	30,0	0,98 (0,72-1,33)	1,17 (0,79-1,73)	1,20 (0,74-1,96)
Aytoz 1998 (5)	1991-1996	Kjemisk hCG	< 20 uker	1427	201	14,1	79	9	11,4	93	19	20,4	0,81 (0,43-1,52)	1,45 (0,95-2,21)	1,79 (0,86-3,74)
Ghazzawi 1998 (21)	1996	IA	IA	7	1	14,3	5	1	20,0	6	3	50,0	1,40 (0,11-17,5)	3,50 (0,48-25,4)	2,50 (0,36-17,2)
Wennerholm 2000 (59)	1993-1998	Kjemisk hCG	< 28 uker	1010	234	23,2	69	15	21,7	38	9	23,7	0,94 (0,59-1,49)	1,02 (0,57-1,83)	1,09 (0,53-2,25)
Göker 2002 (23)	1998-1999	Klinisk Gest.sac	< 20 uker	93	24	25,8	-	-	-	7	1	14,3	-	0,55 (0,09-3,51)	-
Nicopoulos 2004 (35)	1996-2002	Kjemisk hCG	IA	-	-	-	30	7	23,3	6	3	50,0	-	-	2,14 (0,76-6,00)
Pasqualotto 2005 (40)	48 months	IA	IA	-	-	-	27	3	11,1	40	17	42,5	-	-	3,83 (1,24-11,8)
Buffat 2006 (13)	1996-2001	Klinisk Gest.sac	IA	-	-	-	56	7	12,5	28	10	35,7	-	-	2,86 (1,22-6,70)
Dozortsev 2006 (18)	2000-2003	BHCG+	ND	-	-	-	56	17	30,4	20	5	25,0	-	-	0,58 (0,26-1,32)

^a Alle studiene var kliniske kohort studier, ^b Definisjon av svangerskap: FHB=Føtale hjerteslag på dag 49 ved ultralyd screening, hCG=2 gjentatte stigninger i nivået av human chorionic gonadotropin , Gest.sac= identifisering av minst 1 gestasjonssekk ved ultralyd screening, IA=Ikke angitt

3.3 Spontanabort

Vi har valgt å gjøre meta-analyser av tallene fra de studiene som rapporterte på spontanabort. Definisjonen og registreringen av graviditeter og spontanaborter varierte mellom studiene (tab 2). Det er imidlertid stor sannsynlighet for at definisjonene og registreringen var lik innad mellom spermiegruppene i de enkelte studiene. Forskjellene mellom spontanabortraten hos MESA/PESA-ICSI, TESA/TESE-ICSI og vanlig ICSI er derfor interessant på tvers av studiene og grunnlaget for at vi har valgt meta-analyse.

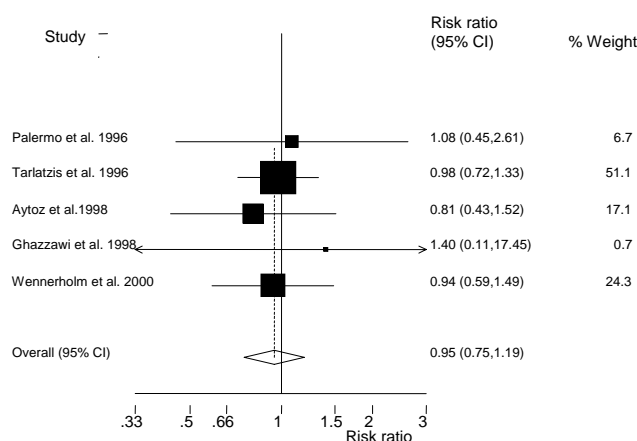
3.3.1 Bitestikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier

Vi identifiserte fem prospektive kliniske kohortstudier med analyser for spontanabort i relasjon til ICSI med bruk av spermier fra bitestikkel, sammenliknet med ICSI med bruk av spermier fra ejakulat (tab 2). Vi vurderte kvaliteten til å være lav for Tarlatzis 1996, og middels for resten av studiene.

Den minste studien hadde fem graviditeter med spermier fra bitestikkel (Ghazzawi 1998). Den største hadde 128 slike graviditeter (Tarlatzis 1996). Til sammen har man studert spontanabort hos 346 graviditeter unnfanget etter ICSI med spermier fra bitestikkel og sammenliknet disse med vanlige ICSI-graviditeter.

Spontanabortraten for graviditeter oppnådd ved bitestikkelspermier i de identifiserte studiene varierte mellom 11 % og 25 % (tab 2). Relativ risiko for spontanabort ved graviditeter oppnådd ved spermier fra bitestikkel versus spermier fra ejakulat varierte mellom 0,81 og 1,40 (tab 2 og fig 4).

Alle de fem identifiserte studiene konkluderte likt; de fant ingen signifikant forskjell i spontanabortrate mellom gruppen av graviditeter oppnådd ved ICSI med spermier fra bitestikkel og gruppen av graviditeter oppnådd ved ICSI med spermier fra ejakulat.



Figur 4. Meta-analyse. Spontanabort etter ICSI med bruk av spermier fra bitestikkel versus ICSI med spermier fra ejakulat.

Metaanalysen viser ingen tegn til statistisk heterogenitet i relativ risiko for spontanabort ($p = 0,98$) (fig 4). Samlet sett var relativ risiko for spontanabort like stor i begge gruppene (RR= 0,95, 95 % konfidens intervall (KI): 0,75-1,19).

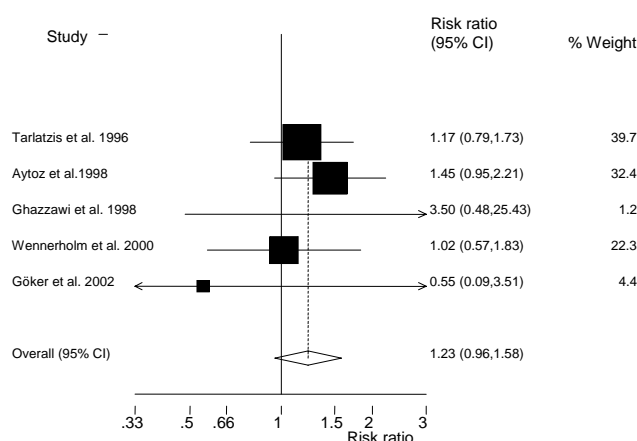
3.3.2 Testikkelspermier sammenlignet med ejakulerte spermier

Fire av studiene med data på bitestikkelspermier hadde også data for ICSI med testikkelspermier (tab 2). I tillegg fant vi en studie av middels kvalitet som sammenlignet svangerskap fra testikkelspermier og svangerskap fra ejakulerte spermier (Göker 2002) (tab 2).

De minste studiene har seks graviditeter hver med testikkelspermier (Ghazzawi 1998, Nicopoullos 2004). Den største har 93 slike graviditeter (Aytoz 1998). Til sammen har man studert spontanabort i 204 graviditeter med spermier fra testikkel sammenliknet med ejakulerte spermier.

Spontanabortraten for testikkelspermier i de identifiserte studiene varierte mellom 14% og 50% (tab 2). Relativ risiko for spontanabort hos spermier fra testikkel versus spermier fra ejakulat varierte mellom 0,55 og 3,50 (tab 2 og fig 5).

Alle de fem identifiserte studiene konkluderte likt; de fant ingen signifikant forskjell i spontanabortrate mellom gruppen av graviditeter oppnådd ved ICSI med spermier fra testikkel og gruppen av graviditeter oppnådd ved ICSI med spermier fra ejakulat.



Figur 5. Meta-analyse. Spontanabort etter ICSI med spermier fra testikkel versus spermier fra ejakulat.

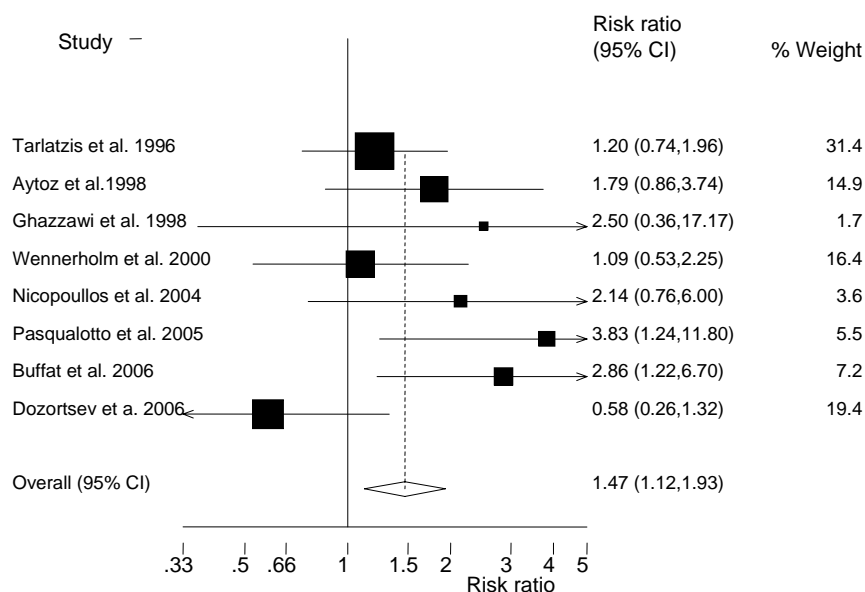
I metaanalysen av 204 ICSI-graviditeter med testikulære spermier var spontanabortfrekvensen 23 % høyere ved bruk av testikkelspermier enn ved ejakulerte spermier (RR=1,23, 95 % KI: 0,96-1,58), men forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p=0,11$). Det var ingen tegn til heterogenitet mellom studiene ($p=0,59$) (fig 5).

3.3.3 Testikkelspermier sammenliknet med bitestikkelspermier

I tillegg til fire av de allerede nevnte studiene (Tarlatzis 1996, Aytoz 1998, Ghazzawi 1998 og Wennerholm 2000) fant vi fire nyere studier av middels kvalitet (Nicopoullos 2004, Pasqualotto 2005, Buffat 2006 og Dozortsev 2006) som hadde rapportert på spontanabortfrekvens etter ICSI både med testikkelspermier og med bitestikkelspermier.

I disse åtte studiene har man informasjon fra til sammen 450 graviditeter med bitestikkelspermier og 291 graviditeter med testikkelspermier.

Spontanabort-raten for graviditeter oppnådd ved testikkelspermier i disse åtte studiene varierte mellom 20 % og 50 % (tab 2). Relativ risiko for spontanabort etter ICSI med testikkelspermier versus bitestikkelspermier varierte mellom 0,58 og 3,83, men heller ikke i denne analysen var det statistisk signifikant heterogenitet i relativ risiko mellom studiene ($p=0,09$) (tab 2 og fig 6).



Figur 6. Metaanalyse. Spontanabort etter ICSI med spermier fra testikkel versus spermier fra bitestikkel.

Spontanabort-risikoen ved bruk av spermier fra testikkel ble estimert som signifikant høyere enn ved bruk av spermier fra bitestikkel (RR=1,47, 95 % KI: 1,12-1,93, $p=0,006$). Ved en "random effect" analyse var p-verdien kun grensesignifikant ($p=0,03$) (fig.6).

Tabell 3. Prospektive studier av medfødte misdannelser hos barn unnfanget etter ICSI ved bruk av ejakulert, epididymal (fra bitestikkel) og testikulær sperm

Studie (ref) ^a	Studie periode	Svangerskaps inklusjons kriterie	Oppfølging og grunnlag for deteksjon av misdannelse	Barn unnfanget med ejakulert sperm			Barn unnfanget med sperm fra bitestikkel			Barn unnfanget med sperm fra testikkel			Sperm fra bitestikkel versus ejakulert	Sperm fra testikkel versus ejakulert	Sperm fra testikkel versus bitestikkel
				Mis-dannelser			Mis-dannelser			Mis-dannelser					
				N	N	%	N	N	%	N	N	%			
Palermo 1996 (39)	1993-1995	Levende-fødte	Undersøkelse ved fødsel + andre kilder	336 ^c	11 ^c	3,3	41 ^c	1 ^c	2,4	-	-	-	0,75 (0,10-5,62)	-	-
Tarlatzis 1996 (55)	1991-1994	IA ^b	IA	763	17	2,2	36	1	2,8	8	0	0,0	1,25 (0,17-9,11)	2,43 (0,16-37,3)	1,37 (0,06-30,9)
Bonduelle 2002 (8)	1991-1999	16 uker	Opp til 2 mnd, ulike kilder	2477	84	3,4	105	4	3,8	206	6	2,9	1,12 (0,42-3,00)	0,86 (0,38-1,94)	0,76 (0,22-2,65)
Ludwig 2003 (32)	1998-2000	16 uker	Undersøkelse innen 8 uker	1785	150	8,4	12	1	8,3	147	15	10,2	0,99 (0,15-6,52)	1,21 (0,73-2,01)	1,22 (0,18-8,49)
Källén 2005 (29)	1993-2001	28 uker	Nasjonalt register ulike kilder	4248	371	8,7	135	10	7,4	147	11	7,5	0,85 (0,46-1,55)	0,86 (0,48-1,53)	1,01 (0,44-2,30)
Buffat 2006 (13)	1996-2001	IA	IA	-	-	-	53	3	5,7	20	1	5,0	-	-	0,88 (0,10-8,00)

^a Alle studiene var kliniske kohort studier unntatt Källén 2005 som var populasjonsbasert

^b IA=ikke angitt, ^c basert på antall fødsler ikke antall barn

3.4 Misdannelser

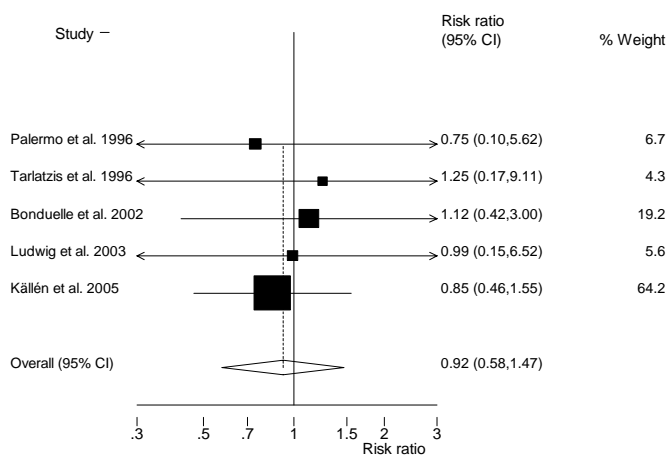
3.4.1 Bitestikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier

Det var fem studier som bidro med data på medfødte misdannelser for svangerskap etter ICSI med bitestikkelspermier og med ejakulerte spermier (tab 3). Tarlatzis 1996 har lav kvalitet, resten har middels kvalitet.

Den minste studien inkluderte tolv barn født etter ICSI med spermier fra bitestikkel (Ludwig 2003). Den største inkluderte 135 barn født etter ICSI med spermier hentet herfra (Källén 2005). Til sammen har man studert 329 barn født etter ICSI med spermier fra bitestikkel og sammenliknet disse med barn født etter vanlig ICSI.

Misdannelsesraten for barn unnfanget ved bruk av bitestikkelspermier i de identifiserte studiene varierte mellom 2 % og 8 % (tab 3). Tidspunkt for registrering varierte i studiene; ved fødsel, etter 8 uker og etter to måneder. To studier oppga ikke tidspunkt for registrering. Relativ risiko for misdannelser hos barn unnfanget ved bruk av spermier fra bitestikkel versus spermier fra ejakulat varierte mellom 0,75 og 1,25 (tab 3 og fig 7).

De fem identifiserte studiene konkluderte likt; ingen signifikant forskjell i misdannelsesrate mellom gruppen av barn født etter ICSI med spermier fra bitestikkel og gruppen av barn født etter ICSI med spermier fra ejakulat.



Figur 7. Meta-analyse. Misdannelser etter ICSI med spermier fra bitestikkel versus ICSI med spermier fra ejakulat.

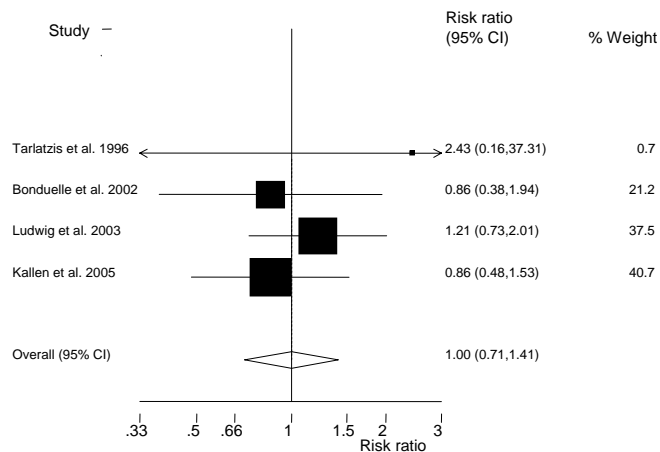
Vi fant ikke noen øket risiko for misdannelser ved bitestikkelspermier (RR=0,92, 95 % KI: 0,58-1,47). Det var ingen tegn til heterogenitet mellom studiene ($p=0,72$) (fig 7).

3.4.2 Testikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier

Fire studier bidro med data på spermier fra testikkel og på ejakulerte spermier⁶ (tab 3).

Andelen barn med misdannelser i gruppen født etter ICSI med bruk av spermier fra testikkel varierte mellom 0 % og 10 % (tab 3).

Relativ risiko for misdannelser etter ICSI med spermier fra testikkel versus spermier fra ejakulat varierte mellom 0,86 og 2,43 (tab 3 og fig 8).



Figur 8. Metaanalyse. Misdannelser etter ICSI med spermier fra testikkel versus ICSI med spermier fra ejakulat.

Det var ikke noen tegn på forskjell i risiko (RR=1,00, 95 % KI: 0,71-1,41) eller heterogenitet ($p=0,71$) (fig 8).

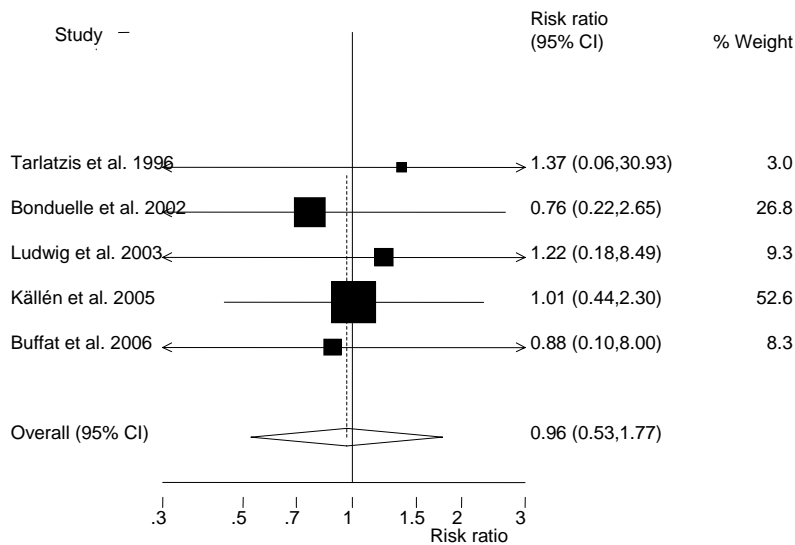
3.4.3 Testikkelspermier sammenliknet med bitestikkelspermier

Vi fant fem studier med analyser for misdannelser i relasjon til ICSI med bruk av spermier fra testikkel, sammenliknet med bruk av spermier fra bitestikkel. Tarlatzis 1996 har lav kvalitet og resten har middels kvalitet.

Andelen barn med misdannelser i gruppen født etter ICSI med bruk av testikkelspermier spermier varierte mellom 0 % og 10 % (tab 3).

⁶ Wennerholm 2000 overlapper med Källén 2005 når det gjelder misdannelser og er derfor utelatt her.

Relativ risiko for misdannelser etter ICSI med spermier fra testikkel versus spermier fra bitestikkel varierte mellom 0,76 og 1,37 (tab 3 og fig 9).



Figur 9. Metaanalyse. Misdannelser etter ICSI med spermier fra testikkel versus ICSI med spermier fra bitestikkel.

Ved sammenligning av bruk av spermier fra testikkel med bruk av bitestikkelspermier var det ikke tegn til forskjell i risiko for misdannelser (RR=0,96, 95 % KI: 0,53-1,77, test for heterogenitet: $p=0,99$) (fig 9).

Samlet sett tyder ingen av våre analyser på at risiko for misdannelser totalt ved ICSI er påvirket av metode for uthenting av spermier. Vi kan ikke si noe om spesifikke misdannelser.

Tabell 4. Studier av karyotype hos fostre unnfanget ved ICSI med bruk av ejakulerte spermier, spermier fra bitestikkel og fra testikkel

Studie	Fostre unnfanget ved bruk av ejakulerte spermier							Fostre unnfanget ved bruk av spermier fra bitestikkel							Fostre unnfanget ved bruk av spermier fra testikkel						
	N	Normal karyotype		Unormal karyotype, nyoppstått		Unormal karyotype, nedarvet		N	Normal karyotype		Unormal karyotype, nyoppstått		Unormal karyotype, nedarvet		N	Normal karyotype		Unormal karyotype, nyoppstått		Unormal karyotype, nedarvet	
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Bonduelle 2002	1469	1424	96,9	25	1,7	20	1,4	31	31	100	0	0	0	0	63	60	98,4	2	3,2	1	1,6

Studie	Fostre unnfanget ved bruk av ejakulerte spermier							Fostre unnfanget ved bruk av spermier fra testikkel						
	N	Unormal karyotype autosomal numerisk		Unormal karyotype, autosomal strukturell		Unormal karyotype, Kjønnskromosom		N	Unormal karyotype autosomal numerisk		Unormal karyotype, autosomal strukturell		Unormal karyotype, Kjønnskromosom	
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Jozwiak 2004	504	-	0,3	-	1,1	-	0,3	128	0	0	0	0	15	

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

3.5 Kromosomfeil

Vi inkluderte to studier som analyserte karyotype hos fostre unnfanget ved ICSI med ejakulerte spermier og uthentede spermier; Bonduelle 2002 (9) og Jozwiak 2004 (28) (tab 4). Bonduelle 2002 har middels kvalitet og Jozwiak har lav kvalitet. Bonduelle 2002 analyserte nyoppstått og nedarvet unormal karyotype hos fostre unnfanget med ICSI med ejakulerte, bitestikkel- og testikkelspermier (tab 4). Jozwiak 2004 analyserte autosomal (numerisk og strukturell) og kjønnskromosomal unormal karyotype (tab 4). Jozwiak hadde ikke data for analyser av nyoppståtte versus nedarvede kromosomfeil.

3.5.1 ICSI med bitestikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier

Bonduelle 2002 konkluderte med at risikoen for å få en unormal karyotype er lik blant fostre som er unnfanget ved ICSI med spermier fra bitestikkel og blant fostre som er unnfanget ved ICSI med spermier fra ejakulat. Materialet er imidlertid for lite til å kunne gi noen konklusjon utover populasjonen i denne studien.

3.5.2 ICSI med testikkelspermier sammenliknet med ejakulerte spermier

Både Bonduelle 2002 og Jozwiak 2004 konkluderte med at det ikke var forskjell mellom karyotype hos fostre unnfanget ved ICSI med testikkelspermier og fostre unnfanget ved ICSI med ejakulerte spermier (tab 4). De fant at spermie-kilde ikke påvirket karyotypen. Studiene er imidlertid små og de observerte frekvenser vil være påvirket av tilfeldigheter.

3.5.3 ICSI med bitestikkelspermier sammenliknet med testikkel-spermier

Bonduelle 2002 sammenliknet også karyotype hos fostre unnfanget med bitestikkelspermier med testikkelspermier, og fant ingen forskjell. Det er for få individer i begge gruppene til å komme med noen konklusjon.

3.6 Vekstforstyrrelser (SGA)

Vi har ikke identifisert noen studier som rapporterer om vekstforstyrrelser relatert til svangerskapets varighet (SGA) for barn født etter ICSI med spermier fra bitestikkel sammenliknet med spermier fra ejakulat.

3.7 Nevrologisk funksjonsavvik

Vi har ikke identifisert noen studier som rapporterer om nevrologisk funksjonsavvik hos barn født etter ICSI med spermier fra bitestikkel sammenliknet med spermier fra ejakulat.

4 Diskusjon

Denne kunnskapsoppsummeringen baserer seg på 15 primærstudier som har fulgt opp graviditeter, fostre og/eller barn født etter ICSI med uthentede og ejakulerte spermier. Det er generelt lite tilgjengelig informasjon i forhold til denne problemstillingen, særlig når det gjelder oppfølging av barna over tid.

4.1.1 Generelt om datakvaliteten

Vi vurderte kvaliteten av alle studiene vi inkluderte i metaanalysene som middels eller middels/lav. De aller fleste studiene var basert på kliniske kohorter og overvåkning gjort ved store IVF-sentre. Fremtidig overvåkning og forskning knyttet til utfall av ICSI-svangerskap vil i stor grad måtte basere seg på denne typen data. Studiene vil kunne bli bedre dersom oppfølgingen av svangerskap og nyfødte gjøres mer detaljert og systematisk. For studier av medfødte misdannelser mener vi at befolkningsbaserte studier som kan benytte seg av etablerte registre vil er spesielt verdifulle. Slik forskning har vi spesielt gode forutsetninger for å gjennomføre i de skandinaviske land.

4.1.2 Spontanabort

Vi fant ikke at spontanabort-risiko var forhøyet ved bruk av bitestikkelspermier ved ICSI i forhold til bruk av ejakulerte spermier eller ved bruk av testikulære spermier sammenliknet med ejakulerte spermier. I en sammenligning av ICSI med testikkelspermier og bitestikkelspermier inkluderte vi ytterligere fire studier. Sammenligningen viste en noe forhøyet risiko for spontanabort ved bruk av testikkelspermier. De fire studiene som bidro til denne forskjellen spriker nokså mye innbyrdes, og er kun av middels kvalitet. Etter vår vurdering er derfor denne tendensen nokså usikker.

Om lag halvparten av alle første trimester-aborter er forårsaket av kromosomfeil, den andre halvparten er fordelt på forskjellige årsaker som infeksjoner, uterine misdannelser, endokrinologiske faktorer, immunologiske faktorer og livsstilfaktorer som fedme, alkohol og røyking. Sannsynligheten for kromosomfeil som årsak til sporadisk spontanabort avtar med økende svangerskapsvarighet. Maternell alder er en indirekte årsaksfaktor fordi hyppigheten av kromosomfeil øker med økende alder (22;45).

Ikke i noen av de inkluderte studiene er det redegjort for mulige årsaksmekanismer ved spontanabortene, men det er ikke noen grunn til å anta at det skulle være forskjeller mellom gruppene i forhold til de ikke-kromosomale årsakene. Mulige årsaker til den økte spontanabortfrekvensen ved bruk av spermier fra testikkel er at disse har høyere forekomst av aneuploidi enn spermier fra bitestikkel og ejakulerte spermier (15;38).

Man ville forvente at høy frekvens av kromosomfeil ville gjenspeile seg i en lavere fertiliseringsrate ved ICSI ved bruk av testikulære spermier sammenliknet med bitestikkelspermier. Bare en av fem inkluderte studier som oppgir fertiliseringsrate viser dette (18), mens de fire andre (13;21;40;55) ikke viser noen signifikant forskjell. To studier har gjort preimplantasjonsgenetisk screening av embryo etter ICSI med testikulære spermier. I den ene studien ble det funnet økt forekomst av aneuploidi i embryo etter TESE-ICSI sammenliknet med ICSI med spermier fra normal sæd (44). I den andre studien ble det funnet økt forekomst av mosaikk ved TESE-ICSI enn ved ICSI med ejakulerte spermier, mens aneuploidifrekvensen var den samme (46). Den observerte økningen i spontanabort etter innsetting av embryo fra ICSI med testikulære

spermier kan derfor skyldes økt forekomst av kromosomfeil i de embryoene som er satt inn i uterus.

En usikkerhet ved tolkningen av våre funn om spontanabort, er at den studien som er høyest vektet i metaanalysene (55) er blant de av lav kvalitet, og i metaanalysen som sammenliknet ICSI med testikkelspermier mot ICSI med bitestikkel- spermier kom om lag halvparten av pasientmaterialet fra studier med lav til lav/middels kvalitet. Det totale antall graviditeter og spontanaborter i begge grupper er også lavt.

Vi har basert denne gjennomgangen på publiserte data. Det finnes upubliserte data fra ulike nasjonale registre, men ikke alle er lett tilgjengelig på nett. Det tyske IVF-registeret har i flere år oppgitt data på graviditeter etter TESE og etter ordinær ICSI. For perioden 2003 – 2005 var det registrert 975 kliniske graviditeter etter TESE og av disse var det 201 spontanaborter (21 %)(14). Tilsvarende tall for ordinær ICSI var 4948 spontanaborter av 25644 kliniske svangerskap (19 %, $p=0,3$), altså ingen forskjell (14).

Halvparten av studiene oppga ingen definisjon av spontanabort, og en studie definerte abort som spontant avbrutte svangerskap opp til 28 ukers varighet. Mulige årsaker til spontanabort innen de enkelte studiene kan derfor variere betydelig siden kromosomfeil som årsak til spontanabort avtar med økende gestasjonsalder.

4.1.3 Misdannelser

Vi fant ikke statistisk signifikant forskjell i risiko for medfødte misdannelser (sett som en samlet gruppe utfall) ved bruk av forskjellige metoder for uthenting av spermier for ICSI. Dette er til en viss grad betryggende, i og med at det finnes biologiske grunner for å vente at det i noen av disse gruppene finnes en risiko for å overføre genetisk betinget risiko. I og med at medfødte misdannelser samlet sett er en relativt vanlig og meget sammensatt type utfall, kan det imidlertid fortsatt tenkes at risiko for mer spesifikke kategorier av misdannelser er forhøyet ved bruk av spermier fra bitestikkel eller testikkel. Det vil ta lang tid før det er etablert et tilstrekkelig antall slike ICSI-svangerskap til at dette kan belyses for spesifikke kategorier av misdannelser.

Den forhøyede risikoen vi fant i vår meta-analyse av spontanabort for ICSI-svangerskap ved bruk av testikulære spermier kan teoretisk sett tenkes å indikere en øket risiko for utviklingsavvik som fører til tidlig fosterdød. Non-obstruktiv azoospermi vil være en av hovedindikasjonene for bruk av testikulære spermier. Det er kjent at testikulære spermier fra slike pasienter har økt forekomst av kromosomfeil (15). Vi kan ikke konkludere med at dette har sammenheng med en eventuelt høyere risiko for spontanabort, men dette bør være et viktig moment for videre overvåkning og forskning.

4.1.4 Kromosomfeil

Med unntak av kjønnskromosomfeil medfører kromosomfeil alltid mental retardasjon og ofte medfødte misdannelser. Kromosomfeil er derfor et viktig endepunkt for undersøkelse av eventuelle negative virkninger av MESA/PESA/TESA/TESE. Som vist over det bare noen få studier som hadde kromosomfeil som endepunkt, og dette var bare studier av spontanaborter. Dette er som forventet siden det er problematisk å gjøre systematiske kromosomanalyser.

Selv om mange barn med kromosomfeil blir identifisert kort tid etter fødselen på grunn av medfødte misdannelser, vil mange ikke få diagnosen før senere i livet. Dette gjelder særlig gutter med kjønnskromosomfeil, slik som Klinefelter syndrom, da disse guttene sjelden har problemer i de første leveår.

Det vil i dag sannsynligvis vurderes som uetisk å gjøre kromosomanalyse ved blodprøve av barn dersom det ikke foreligger en spesiell indikasjon, heller ikke som ledd i et

forskningsprosjekt. Dette gjelder i enda større grad undersøkelse av fostre ved prenatal diagnostikk. Mange gravide ønsker ikke å ta i mot et tilbud om prenatal diagnostikk med hensyn på kromosomanalyse, ikke minst fordi denne undersøkelsen har en abortrisiko.

Tilsvarende problem vil det være vanskelig å estimere forekomst av kromosomfeil i en kontrollgruppe. Det er i dag ikke regnet som etisk forsvarlig å gjennomføre en kromosomanalyse ved blodprøve av normale barn i forskningsøyemed.

4.1.5 Vekstforstyrrelser

Vi har ikke identifisert noen studier som rapporterte tall for vekstforstyrrelser relatert til svangerskapets varighet (SGA) for barn født etter ICSI med spermier fra bitestikkel eller testikkel sammenliknet med spermier fra ejakulat.

4.1.6 Nevrologisk funksjonsavvik

Vi har ikke funnet studier som rapporterte om nevrologiske funksjonsavvik hos barn født etter ICSI med uthentede spermier. Nevrologiske funksjonsavvik er et viktig endepunkt, men dette endepunktet krever minst 2 års observasjonstid av barna.

4.1.7 Overføring av nedsatt sædkvalitet til neste generasjon

Som vist ovenfor vil menn med infertilitet på grunn av mikrodelesjon på Y kromosomet overføre sitt Y kromosom og derfor også infertiliteten til alle sønner. Hvorvidt ICSI vil føre til økning av menn med Y delesjon er avhengig av fitness hos disse mennene, det vil si hvor mange av dem som vil få barn i forhold til befolkningen for øvrig. Ved en fitness på 0,5 og en mutasjonsfrekvens på 0.0001 vil forekomsten være fordoblet i løpet av 5 generasjoner. Sannsynligvis vil fitness holde seg lavere, og økningen vil være ubetydelig (30). Når det gjelder cystisk fibrose vil overføring av genet til neste generasjon fra affiserte menn spille svært liten rolle i forhold den overføring som finner sted fra de som er heterozygote for sykdommen (ca 3 % av den norske befolkning)

Siden ICSI-rapporten ble skrevet i 2002 (53) er det kommet flere rapporter som viser en øket forekomst av visse sjeldne utviklingsfeil ved bruk av ICSI (3). Eksempler på slike utviklingsfeil er Beckwith-Wiedemann syndrom og Angelman syndrom, som skyldes forandringer i gener som er gjenstand for genomisk imprinting. Til å begynne med trodde man økningen bare gjaldt ICSI svangerskap men det kan nå se ut til at økningen gjelder IVF generelt. Antallet pasienter er for lite til at man kan si noe sikkert om hvor stor denne økningen er og den biologiske sammenheng mellom IVF og disse sjeldne utviklingsfeil er ikke kjent. Man kan derfor heller ikke si noe om sannsynligheten for at uthenting av spermier fra bitestikkel eller testikkel vil øke forekomsten av disse og liknende utviklingsfeil.

Konklusjon

Vi fant ingen øket tendens til medfødte misdannelser samlet sett etter ICSI ved bruk av testikulære eller epidydemale spermier. Vi fant en tendens til noe høyere risiko for spontanabort etter ICSI med testikulære spermier. Dette fortjener oppmerksomhet i videre forskning og overvåkning.

Ingen studier har oppfølgingsdata på barn født etter ICSI med MESA/PESA/TESE/TESE. Det er et stort behov for videre overvåkning og forskning knyttet til bruk av ICSI og annen IVF i Norge og internasjonalt.

Norge har gode forutsetninger for å bidra i slik forskning. Det gjøres imidlertid få inngrep og fødes få barn etter de ulike ICSI – teknikkene. Derfor er det også nødvendig med en samordnet internasjonal studie for å registrere andre utfall enn de graviditetsrelaterte.

5 Ethiske aspekter ved nye befruktningsteknikker

Denne rapporten viser at kunnskapen om utviklingsavvik for barn unnfanget ved ICSI generelt og ved MESA/PESA/TESA/TESE spesielt, er begrenset. Samlet sett viser metaanalysen ingen økt tendens til medfødte misdannelser ved bruk av spermier fra testikler eller bitestikler sammenlignet med ICSI med ejakulat, mens det er noe høyere forekomst av spontanabort ved spermier fra testikler enn bitestikler. Det er ingen oppfølgingsdata på barn født etter ICSI i kombinasjon med MESA/PESA/TESA/TESE, og enkelte studiedesign for å fremskaffe slik kunnskap vil av mange oppfattes som uetiske (eksempelvis kromosomanalyse av nyfødte). Det betyr at vi har begrenset kunnskap om utviklingsavvik for barn født etter disse metodene, noe som kan oppfattes som moralsk utfordrende.

Moralsk sett representerer ICSI en viktig metode for å hjelpe infertile menn til å bli (genetiske) fedre, noe som er et betydelig gode for mange av disse. MESA/PESA/TESA/TESE representerer en utvidelse av denne muligheten. Samtidig involverer metodene både kvinnen og det fremtidige barnet, og i den grad metodene medfører belastning eller risiko for lidelse, utgjør dette en moralsk utfordring.

De moralske utfordringene ved MESA/PESA/TESA/TESE knytter seg i hovedsak til utfordringer ved ICSI, som er drøftet i en tidligere SMM rapport (53) og i den internasjonale litteraturen (25).

5.1 Fem kjernespørsmål

Selv om uthenting av spermier fra testikkel eller bitestikkel kanskje ikke bringer vesentlige nye momenter, aktualiserer og forsterker disse metodene de moralske utfordringene med ICSI:

1. Er det noen moralsk relevant forskjell på å gjøre ICSI med kjønnsceller fra ejakulat og fra testikler eller bitestikler?
2. Hvor stor reproduktiv frihet skal det enkelte individ (par) ha og hvor viktig er genetisk farskap?
3. Hvor stor risiko for barnet kan vi akseptere, og hvem har ansvaret?
4. Er det riktig å videreføre en tilstand som man selv oppfatter som uønsket til sine barn?
5. Er mannlig infertilitet en alvorlig sykdom som skal prioriteres?

5.2 Er det noen moralsk relevant forskjell på ICSI med celler fra ejakulat og fra testikler eller bitestikler?

Dersom det ikke er noen betydelig forskjell i effektivitet, risiko eller kostnad, og man i alle tilfeller bare kan bruke modne sædceller, kan det hevdes at det ikke finnes noen relevant moralsk forskjell. Det leder til en argumentasjon for at dersom ICSI tillates, bør også MESA/PESA/TESA/TESE tillates. Kunnskapen om forskjellene med hensyn på effektivitet, risiko og kostnad er begrenset. Spesielt har vi foreløpig lite kunnskap om utviklingsavvik.

MESA/PESA/TESA/TESE reiser derfor ikke nødvendigvis nye moralske spørsmål, men forsterker de moralske utfordringene med ICSI.⁷ Dessuten kan det argumenteres med at de største forskjellene neppe finnes mellom ICSI med og uten MESA/PESA/TESA/TESE men i forhold til hvorvidt det gjøres modne eller umodne celler. Grunnen er at risiko for utviklingsavvik kan være høyere og effektivitet kan være vesentlig lavere ved bruk av umodne celler.

Selv om MESA/PESA/TESA/TESE ikke representerer noen teknisk avansert prosedyre, vil mange kunne oppfatte dette som en utvidelse av vår inngripen i menneskets grunnleggende biologiske prosesser, og enkelte vil oppfatte dette som utilbørlig.

5.3 Hvor stor reproduktiv frihet skal det enkelte individ (par) ha og hvor viktig er genetisk farskap?

Med ICSI er det etablert en større symmetri mellom mann og kvinne innen assistert befruktning: Mens man tidligere bare kunne avhjelpe infertilitet med opphav hos kvinnen, gir ICSI menn hjelp for sin infertilitet. Dette er vesentlig utvidet med MESA/PESA/TESA/TESE.

Alternativet til ICSI er sæddonasjon, som kun gir sosialt farskap. ICSI i kombinasjon med kirurgisk uthenting av spermier utvider farens mulighet til også å bli genetisk far og utvider med dette den reproduktive frihet. Det utjevner forskjellene mellom kvinnelig og mannlig foreldreskap ved assistert befruktning, og kan knytte genetisk og sosialt farskap nærmere sammen.

Alternativene til ICSI (med eller uten MESA/PESA/TESA/TESE) er sæddonasjon, adopsjon og barnløshet. Sæddonasjon vil i Norge være med identifiserbar donor. Av disse alternativene synes mange infertile menn å foretrekke ICSI. Dette kan skyldes at alternativene er mindre attraktive, ønsket om eller behovet for å føre genene sine videre, et redusert skille mellom genetisk og sosialt farskap, og ønske om større reproduktiv frihet.

Selv om MESA/PESA/TESA/TESE kan bidra til å redusere forskjellene mellom farskap og morskap, vil det ikke utviske dem. Med dagens teknologiske muligheter kan vi skille mellom sosialt morskap, genetisk morskap (gjennom eggets arveegenskaper) og biologisk morskap (gjennom svangerskap og fødsel), mens vi for mannen (foreløpig) kun kan skille mellom genetisk og sosialt farskap.

Uansett bidrar MESA/PESA/TESA/TESE til å øke den reproduktive frihet hos mange infertile menn: De kan velge om de også vil være genetiske fedre til sine barn.⁸ Det å legge begrensninger på en slik frihet vil kunne oppfattes som paternalistisk. Samtidig vil nye muligheter også føre til et press for å benytte seg av dem fordi det ikke å benytte seg av dem vil kunne bli stigmatiserende eller medføre forventet ubehag (anticipated decision regret). Økt fokus på genetisk farskap vil kunne få følger for oppfatningen av sosialt farskap alene (adopsjon). For mange dreier dette seg om spørsmålet om hvorvidt det å bli genetisk far er et (legitimt) biologisk behov eller en menneskerett.

⁷ Når en ny teknologi bygger på en teknologi som er kontroversielle aktualiseres de kontroversielle aspektene ved den etablerte teknologi. Dette skyldes at en beslutning på et kontroversielt område ikke oppløser kontroversene, men bare tilbyr en mer eller mindre akseptabel praktisk håndtering.

⁸ Dersom man tillater MESA/PESA og man tillater IVF med sæddonasjon for enslige kvinner vil man kunne hevde at reproduktiv kloning bør tillates, fordi det tilkjenner den enslige kvinnen som vil reprodusere seg en reproduktiv frihet tilsvarende paret som får MESA/PESA. Dersom genetisk farskap tillegges så stor vekt (ved MESA/PESA/TESA/TESE), bør også den enslige kvinnen ha kontroll over det genetiske "farskap".

Verdien av å få et barn med arvemateriale fra (sosial) far synliggjøres av akseptnivået for risiko for utviklingsavvik barnet og abortrate.

5.4 Hvor stor risiko kan vi akseptere, og hvem har ansvaret?

Resultatene er mangelfulle med tanke på risiko for utviklingsavvik. Dette er en utfordring, for eksempel i forhold til føre-var prinsippet. Selv om det ikke er store forskjeller i risiko for utviklingsavvik mellom metodene, så er det en forhøyet risiko i forhold til normale fødsler, som man har antatt i hovedsak er knyttet til flerlingefødsel. Nyere studier antyder dog at det er knyttet til infertiliteten eller dens determinanter (63). Dersom mannlig infertilitet eller dets determinanter selv representerer en risiko for utviklingsavvik hos barnet er dette prinsipielt utfordrende. Uansett er en forhøyet risiko en moralsk utfordring, fordi det kan bryte med ikke-skade prinsippet.

Dessuten er det vesentlig å se at ICSI er en metode der risiko og nytte ikke bæres av samme person. I den forbindelse reises spørsmål om hvor langt kan man gå i å behandle *en* person for uønskede tilstander hos en *annen* person? I hvilken grad er personene som utsettes for risiko fri (for sosialt press)? Det er derfor vesentlig at paret er godt informert om belastninger, bivirkninger, risiko for abort og for utviklingsavvik hos barnet, blant annet i forhold til samtykke.

Det er ikke mulig å sette noen absolutt risikogrense, men høy risikotoleranse være uttrykk for parets eller mannens sterke ønske om å bli genetisk far. Risikoproblematikken reiser med dette spørsmål om ansvar: I hvilken grad er helsevesenet ansvarlig for resultatene når man forestår assistert befruktning? Hvem skal i tilfelle stille helsevesenet til ansvar? Foreldrene vil ikke kunne gjøre det: De har samtykket og ønsket behandlingen. En person født ved ICSI som har store utviklingsavvik kan vanskelig trekke infertilitetsklinikkene eller helsevesenet ansvarlige for sine utviklingsavvik, selv om det barnet som hadde blitt født dersom de hadde brukt andre alternativer, ville ha blitt friskt. Grunnen til det er at man kan hevde at det (ved disse alternativene) ville ha vært et annet barn. Valget står derfor ikke mellom barn med eller uten utviklingsavvik, men mellom to barn – ett uten og ett med (mulig) utviklingsavvik. Men det at fremtidige personer vanskelig kan stille infertilitetsklinikkene eller helsevesenet til ansvar for sine utviklingsavvik kan vanskelig være det viktigste argumentet *for* en praksis som øker sannsynligheten for utviklingsavvik.

ICSI reiser altså, som mange andre typer reproduksjonsteknologi, spørsmålet om forholdet mellom reproduktiv frihet, risiko (20) og ansvar.

5.5 Er det riktig å videreføre en tilstand som man selv oppfatter som uønsket?

Det finnes også en viss risiko for at årsaken til den uønskede tilstanden (infertilitet) føres videre til barnet, for eksempel ved mik rodelesjoner på Y-kromosomet eller ved Klinefelter syndrom. Dette er relevant i forhold til en uttrykt bekymring for redusert sædkvalitet for menn i Skandinavia (27) og i forhold til å overføre noe som man selv oppfatter som negativt til en annen (barnet).

Det kan hevdes at det siste representerer en fare for å redusere vedkommende til bare et middel. Mot dette kan det argumenteres at også barn unnfanget på vanlig vis kunne være intendert primært som et middel (for eksempel med tanke på en trygg alderdom). Dessuten blir de fleste foreldre glade i sine barn uansett opprinnelige intensjoner og "alle barn er glade for å være født". Videre vil samme behandling være tilgjengelig for barnet.

I tillegg vil det være det enkelte par som velger for sitt barn, og som må stå ansvarlige for valget.

I tillegg til infertilitet kan også andre tilstander og disposisjoner videreføres. Dette reiser spørsmålet om det finnes grenser for reproduktiv frihet og hvilke typer tester som kan eller bør gjøres så vel av far, mor og det befruktete egg før innsetting med tanke på sykdom. Eksempelvis kan en far som har behov for MESA/PESA/TESA/TESE ha en rekke arvelige kroniske sykdommer og disposisjoner. Dersom alternativet er sæddonasjon fra en frisk donor reises spørsmålet om farens/parets behov for genetisk farskap veier verdimesig tyngre enn det fremtidige barnets helse.⁹

Utfordringen med argumenter som angår videreføring av sykdommer generelt og frykten for å øke den generelle mannlige infertiliteten som følge av medisinske inngrep (30) som ICSI spesielt, er at det bygger på fordommer om disse sykdommene eller på eugenikk. Selv om man har blitt følsom overfor eugeniske argumenter i etiske debatter, er det ikke vanskelig å tenke seg situasjoner der risikoen for barnets helse øker betraktelig som følge av farens arveegenskaper og der dette vil oppfattes som et dilemma for infertilitetsklinikkene spesielt, og helsevesenet generelt. Ett eksempel vil være dersom en person med påvist gen for Cystisk fibrose ønsker MESA/PESA/TESA/TESE fordi sædlederen er tett som følge av sykdommen. I tilfellet vil genet føres videre til barnet/barna, men de vil ikke bli syke dersom de ikke også får genet fra moren. Et annet eksempel vil være om en person med en alvorlig genetisk sykdom i familien (CF, thalassemia major, Huntington) og som ikke ønsker å la seg teste vil ha MESA/PESA/TESA/TESE.

I tillegg reiser utfordringen med risikoen for videreføring av sykdom spørsmålet om testing av far (for sykdom eller bærertilstand), testing av mor (for bærertilstand) og det befruktete egg (med tanke på sykdom og evt. bærertilstand).

5.6 Er mannlig infertilitet en alvorlig sykdom som skal prioriteres?

Prioritering er et moralsk så vel som helseøkonomisk anliggende. Ufrivillig barnløshet er en tilstand som oppfattes som svært alvorlig av dem det gjelder. Enten dette er på grunn av et biologisk behov om å få barn eller det skyldes sosialt press, ønsker personene seg svært hjelp. Dersom man ser på antall friske barn født per forsøk ved ICSI er dette sammenlignbart med barn født uten assistert befruktning fordi sannsynligheten for å bli gravid er forholdsvis lav (ca 20% per syklus unntatt første måned etter fødsel da sannsynligheten er på ca 40%. Kilde:Tom Tanbo).

Hvis man derimot sammenligner behandlingen med annen medisinsk behandling kan det hevdes at effektiviteten er lav, og at dette må vurderes opp mot kostnadene (kostnadseffektivitet). Dette gjelder særlig hvis man tar hensyn til belastningen for kvinnen og økt antall barn født med utviklingsavvik eller dersom man sammenligner med sæddonasjon. Dette gjør at ICSI (MESA/PESA/TESA/TESE) kan komme dårlig ut i forhold til tradisjonelle prioriteringskriterier. Disse problemstillingene gjør at ICSI av enkelte oppfattes som en prima facie negativ rettighet (20), altså som noe som man har frihet til å anvende, men ikke kan forlange.

⁹ I den forbindelse kan det reises spørsmål om det bør være en aldersgrense i forbindelse med MESA/PESA/TESA/TESE og med ICSI generelt.

5.7 Endepunksdefinisjoner og forskning

Det synes å være betydelig variasjon i valg av endepunkter for assistert befruktning (42), og selv for gitte endepunkter er det betydelige variasjoner i definisjoner, for eksempel av abort og utviklingsavvik. Dette kan være knyttet til verdivalg og gir seg betydelige utslag i presentasjonen av resultatene. Ett eksempel er at endepunktene er foreldrebaserte, slik som abortrate, gjennomførte svangerskap og fødselsrate. Det finnes få studier som ser på konsekvenser for barna. En grunn til dette kan være at det er foreldrebaserte utfall som er mest relevant for fertilitetsklinikkene og som registreres hos disse.

I tillegg er det en metodisk utfordring at viktige utviklingsavvik først viser seg lenge etter fødsel og at det kan oppfattes som uetisk å teste nyfødte barn for dette.

5.8 Avslutning

ICSI en metode som kan hjelpe infertile menn til å bli (genetiske) fedre, og MESA/PESA/TESA/TESE representerer en utvidelse av denne muligheten. Samtidig involverer metodene både kvinnen og det fremtidige barnet, og i den grad metodene medfører belastning eller risiko for lidelse, utgjør dette en moralsk utfordring. ICSI generelt og utvidelse til MESA/PESA/TESA/TESE spesielt reiser grunnleggende spørsmål om reproduktiv frihet, prioritering og helsetjenestens ansvar.

6 Referanseliste

- (1) 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. Hum Reprod 1998 Jun;13(6):1737-46.
- (2) Aitken RJ, Marshall Graves JA. The future of sex. Nature 2002 Feb 28;415(6875):963.
- (3) Allen C, Reardon W. Assisted reproduction technology and defects of genomic imprinting. BJOG 2005 Dec;112(12):1589-94.
- (4) Aslam I, Fishel S, Green S, Campbell A, Garratt L, McDermott H, et al. Can we justify spermatid microinjection for severe male factor infertility? Hum Reprod Update 1998 May;4(3):213-22.
- (5) Aytoz AF, Camus MF, Tournaye HF, Bonduelle MF, Van Steirteghem AF, Devroey P, et al. Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. Fertility and sterility 998 Sep;(0015-0282 (Print)).
- (6) Bjørndal A (red). Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006.
- (7) 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. [Review] [57 refs]. Human Reproduction 1999 Sep;14 Suppl 1:243-64.
- (8) Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Human Reproduction 2002 Mar;17(3):671-94.
- (9) Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: Incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. Human Reproduction Vol 17(10)(pp 2600-2614), 2002 Date of Publication: 01 OCT 2002 2002;(10):2600-14.
- (10) Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Devroey P, Van Steirteghem AC, 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 Apr;13 Suppl 1:196-207.
- (11) 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 Dec;11 Suppl 4:131-55.

- (12) Bongaarts J. A method for the estimation of fecundability. *Demography* 1975 Nov;12(4):645-60.
- (13) Buffat C, Patrat C, Merlet F, Guibert J, Epelboin S, Thiounn N, et al. ICSI outcomes in obstructive azoospermia: Influence of the origin of surgically retrieved spermatozoa and the cause of obstruction. *Human Reproduction* Vol 21(4)(pp 1018-1024), 2006 2006;(4):1018-24.
- (14) Bühler K, Felberbaum R, Van der Ven H. Deutsches IVF Register. 2006 Available from: URL: http://www.meb.uni-bonn.de/frauen/DIR_downloads/dirjahrbuch2005.pdf
- (15) Burrello N, Calogero AE, De Palma A, Grazioso C, Torrisi C, Barone N, et al. Chromosome analysis of epididymal and testicular spermatozoa in patients with azoospermia. *Eur J Hum Genet* 2002 Jun;10(6):362-6.
- (16) Burrello N, Vicari E, Calogero AE. Chromosome abnormalities in spermatozoa of patients with azoospermia and normal somatic karyotype. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):363-5.
- (17) Chandley AC. Chromosome anomalies and Y chromosome microdeletions as causal factors in male infertility. *Hum Reprod* 1998 Apr;13 Suppl 1:45-50.
- (18) Dozortsev D, Neme R, Diamond MP, Abdelmassih S, Abdelmassih V, Oliveira F, et al. Embryos generated using testicular spermatozoa have higher developmental potential than those obtained using epididymal spermatozoa in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2006 Sep;86(3):606-11.
- (19) Ekerhovd E. [Infertility treatment of men with azoospermia]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006 Jun 8;126(12):1598-601.
- (20) Elsner D. Just another reproductive technology? The ethics of human reproductive cloning as an experimental medical procedure. *J Med Ethics* 2006 Oct;32(10):596-600.
- (21) Ghazzawi IM, Sarraf MG, Taher MR, Khalifa FA. Comparison of the fertilizing capability of spermatozoa from ejaculates, epididymal aspirates and testicular biopsies using intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 1998 Feb;13(2):348-52.
- (22) Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000 Oct;14(5):855-65.
- (23) Goker EN, Sendag F, Levi R, Sendag H, Tavmergen E. Comparison of the ICSI outcome of ejaculated sperm with normal, abnormal parameters and testicular sperm. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2002 Sep 10;104(2):129-36.
- (24) Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994 Aug;84(2):294-7.
- (25) Hofmann B. Technological assessment of intracytoplasmic sperm injection: an analysis of the value context. *Fertil Steril* 2003 Oct;80(4):930-5.
- (26) Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Hum Reprod* 1998 Apr;13 Suppl 1:33-44.

- (27) Jorgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. *Int J Androl* 2006 Feb;29(1):54-61.
- (28) Jozwiak EA, Ulug U, Mesut A, Erden HF, Bahceci M. Prenatal karyotypes of fetuses conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Fertility & Sterility* 2004 Sep;82(3):628-33.
- (29) Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Research Vol 73(3)(pp 162-169)*, 2005 2005;(3):162-9.
- (30) 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? *Hum Reprod* 1998 Oct;13(10):2808-11.
- (31) Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005 Jun;34(3):696-701.
- (32) Ludwig M, Katalinic A. Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. *Human Reproduction* 2003 Feb;18(2):351-7.
- (33) Munne S, Alikani M, Tomkin G, Grifo J, Cohen J. Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 1995 Aug;64(2):382-91.
- (34) Munne S, Lee A, Rosenwaks Z, Grifo J, Cohen J. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 1993 Dec;8(12):2185-91.
- (35) Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Ramsay JW. The results of 154 ICSI cycles using surgically retrieved sperm from azoospermic men. *Human Reproduction* 2004 Mar;19(3):579-85.
- (36) Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Human Reproduction Vol 17(11)(pp 2813-2824)*, 2002 Date of Publication: 01 NOV 2002 2002;(11):2813-24.
- (37) Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992 Jul 4;340(8810):17-8.
- (38) Palermo GD, Colombero LT, Hariprashad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum Reprod* 2002 Mar;17(3):570-5.
- (39) 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 Dec 18;276(23):1893-7.

- (40) Pasqualotto FF, Rossi LM, Guilherme P, Ortiz V, Iaconelli A, Jr., Borges E Jr. Etiology-specific outcomes of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients.[see comment]. *Fertility & Sterility* 2005 Mar;83(3):606-11.
- (41) Pellestor F. Differential distribution of aneuploidy in human gametes according to their sex. *Hum Reprod* 1991 Oct;6(9):1252-8.
- (42) Pinborg A, Loft A, Ziebe S, Nyboe AA. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is there a single 'parameter of excellence'? *Hum Reprod* 2004 May;19(5):1052-4.
- (43) Plachot M. Chromosomal abnormalities in oocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001 Oct 22;183 Suppl 1:S59-S63.
- (44) Platteau P, Staessen C, Michiels A, Tournaye H, Van Steirteghem A, Liebaers I, et al. Comparison of the aneuploidy frequency in embryos derived from testicular sperm extraction in obstructive and non-obstructive azoospermic men. *Hum Reprod* 2004 Jul;19(7):1570-4.
- (45) Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989 Aug 26;299(6698):541-5.
- (46) Silber S, Escudero T, Lenahan K, Abdelhadi I, Kilani Z, Munne S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2003 Jan;79(1):30-8.
- (47) Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 1988 Sep;50(3):525-8.
- (48) Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod* 1997 Nov;12(11):2422-8.
- (49) Silber SJ, Nagy Z, Liu J, Tournaye H, Lissens W, Ferec C, et al. The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection: the genetic implications for male infertility. *Hum Reprod* 1995 Aug;10(8):2031-43.
- (50) Simpson JL, Bombard A. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortions: frequency, pathology and genetic counselling. Oxford: Blackwell Scientific Publications ; 1987.
- (51) Simpson JL. Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1990 Feb;35(2):165-73.
- (52) Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, Ober CL, Aarons J, Jovanovic L, et al. Low fetal loss rates after ultrasound-proved viability in early pregnancy. *JAMA* 1987 Nov 13;258(18):2555-7.
- (53) Tanbo Tom BLS, Jacobsen Geir, Ørstavik Karen Helene, Lie Rolv Terje, Lyngstadaas Anita. Barn født etter intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Senter for medisinsk metodevurdering; 2002 May 23. SMM-rapport Nr 3/2002.

- (54) Tanbo T, Kjekshus E, Dale PO, Storeng R, Lunde O, Magnus O, et al. [Intracytoplasmic sperm injection]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998 Feb 28;118(6):864-9.
- (55) Tarlatzis BC. Report on the activities of the ESHRE Task Force on intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* Vol 11(SUPPL 4)(pp 160-176), 1996 1996;(SUPPL. 4):160-76.
- (56) te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000 Jun 3;355(9219):1928-9.
- (57) Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996 Dec;11 Suppl 4:1-24.
- (58) Vegetti W, Van Assche E, Frias A, Verheyen G, Bianchi MM, Bonduelle M, et al. Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in-situ hybridization in infertile men. *Hum Reprod* 2000 Feb;15(2):351-65.
- (59) Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Westlander G, Wikland M, Wood M. Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. *Human Reproduction* 2000 May;15(5):1189-94.
- (60) Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988 Jul 28;319(4):189-94.
- (61) Willott GM. Frequency of azoospermia. *Forensic Sci Int* 1982 Jul;20(1):9-10.
- (62) Wisanto A, Bonduelle M, Camus M, Tournaye H, Magnus M, Liebaers I, et al. Obstetric outcome of 904 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 11:Suppl-9.
- (63) Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ* 2006 Sep 30;333(7570):679.

7 Vedlegg

Vedlegg 1 Søkestrategi

Søkestrategi for MEDLINE

1. meta analysis/
2. metaanalys\$.tw.
3. meta analys\$.tw.
4. meta analysis.pt.
5. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
6. Literature Review/
7. cochrane.ab.
8. embase.ab.
9. (psychlit or psyclit).ab.
10. (psychinfo or psycinfo).ab.
11. (cinahl or cinhal).ab.
12. science citation index.ab.
13. bids.ab.
14. cancerlit.ab.
15. reference list\$.ab.
16. bibliograph\$.ab.
17. hand-search\$.ab.
18. relevant journals.ab.
19. manual search\$.ab.
20. (selection criteria or data extraction).ab. and review.pt.
21. or/1-20

22. Randomized controlled trial.pt.
23. Double blind method/
24. Single blind method/
25. Clinical trial.pt.
26. exp clinical trials/
27. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
28. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
29. Placebos/
30. Randomly allocated.tw.
31. (allocated adj2 random).tw.
32. or/22-31

33. Epidemiologic studies/
34. exp case control studies/
35. exp cohort studies/
36. case control.tw.
37. (cohort adj (study or studies)).tw.
38. cohort analy\$.tw.
39. (follow up adj (study or studies)).tw.
40. (observational adj (study or studies)).tw.
41. longitudinal.tw.
42. retrospective.tw.
43. cross sectional.tw.
44. Cross-sectional studies/
45. or/33-44

46. 21 or 32 or 45

47. editorial.pt.

48. comment.pt.
49. case report.tw.
50. case reports.pt.
51. letter.pt.
52. historical article.pt.
53. review of reported cases.pt.
54. animal/
55. human/
56. 54 not (54 and 55)
57. or/47-53,56
58. 46 not 57

59. Registries/
60. (registry-based or register-based).tw.
61. exp Databases/
62. data base\$.tw.
63. database\$.tw.
64. databank\$.tw.
65. data bank\$.tw.
66. 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65

67. Comparative Study/
68. 46 or 66 or 67
69. 68 not 57

70. (microsurgical and epididymal and sperm and aspiration\$.tw.
71. mesa.tw.
72. 70 or 71

73. (percutaneous and epididymal and sperm and aspiration\$.tw.
74. pesa.tw.
75. 73 or 74

76. (testicular and sperm and aspiration\$.tw.
77. tesa.tw.
78. 76 or 77

79. (testicular and sperm and extract\$.tw.
80. tese.tw.
81. 79 or 80

82. exp Sperm Injections, Intracytoplasmic/
83. intracytoplasmic sperm injection\$.tw.
84. icsi.tw.
85. or/82-84

86. 72 or 75 or 78 or 81 or 85

87. sperm\$.mp.
88. 69 and 86 and 87
89. limit 88 to yr="1990 - 2006"

Denne søkestrategien ble tilpasset for bruk i de andre litteraturobasene

Vedlegg 2 Trinn 2-skjema: sortering av artikler

ICSI med spermier uthentet fra bitestikler eller testikler

Følgende studie vurderes (førsteforfatter/publiseringsår/deler av tittel):

.....

Vurdert av:.....

Relevant pasientgruppe?	Kryss
Menn med azoospermi	
Barn unnfanget etter ICSI med spermier hentet ut fra bitestikler eller testikler	
Relevant intervensjon?	
ICSI med spermier uthentet fra bitestikler (MESA/PESA).	
ICSI med spermier uthentet fra testikkel (TESA/TESE/TEFNA).	
Relevante endepunkter?	
Spontanaborter, levende og dødfødte barn	
Medfødte misdannelser	
Vekstforstyrrelser	
Nevrologisk funksjonsavvik	
Kromosomfeil	
Overføring av infertilitet til neste generasjon	
Relevante sammenlikningsgrupper?	
Normal befruktning	
Vanlig IVF	
IVF med donorsæd	
Vanlig ICSI	
Sammenlikning mellom ICSI med spermier fra bitestikkel og ICSI med spermier fra testikkel	
Studiedesign	
Systematisk oversikt	
Randomisert kontrollert studie	
Rapport/registerdata med systematisk sammenlikning av ICSI og definert sammenlikningsgruppe	
Kohortstudie	
Kasus-kontroll-studie	
Konklusjon:	
Studien ekskluderes fra videre vurdering pga:	
Ikke aktuell populasjon	
Ikke aktuell intervensjon	
Ikke aktuelt endepunkt	
Ikke aktuelt studiedesign	
Studien inkluderes:	
Som bakgrunnsartikkel/organisering/etikk/jus/økonomi/kulturell bakgrunn	
Til trinn 3 (videre kritisk granskning)	

