



Fehlbildungsrisiko der mit der Methode ICSI gezeugten Kinder im Vergleich zu IVF- bzw. natürlich konzipierten Kindern

Zusammenfassender Bericht

des Unterausschusses „Familienplanung“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

20.02.2008

© Unterausschuss „Familienplanung“
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung MVL
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Inhaltsverzeichnis	I	
1	Abkürzungen	1
2	Zusammenfassung / Abstract	3
3	Einleitung	6
4	Grundlagen	9
4.1	Epidemiologie	9
4.2	Verfahren	9
4.3	ICSI versus konventionelle IVF - Verfahrensvergleich	10
4.4	Potenzielle Risikofelder der assistierten Reproduktion	13
4.5	Potenzielle Risiken für die Frau	13
4.6	Abort	15
4.7	Mehrlingsschwangerschaften	16
4.8	Weitere potenzielle Risiken für das Kind	17
4.9	Kindliche Fehlbildungen	19
5	Methodik	24
5.1	Konkretisierung der Fragestellung	24
5.2	Fragestellung	24
5.3	Recherchestrategie und Ergebnisse der Literaturrecherche	27
6	Ergebnisse: Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?	30
6.1	Ergebnisse der Informationssynthesen	32
6.2	Ergebnisse der Primärstudien	35
6.3	Neu veröffentlichte Daten aus dem Mainzer Geburtenregister	43
6.4	Ergebnisverzerrungen durch vorgeburtliche Selektion	43
7	Diskussion: Erklärungsansätze für die beobachtete Varianz der Fehlbildungsrate	45
8	Imprintingfehler	49
8.1	A. Beckwith-Wiedemann-Syndrom	51
8.2	B. Angelman- und Prader-Willi-Syndrom	53
8.3	C. Retinoblastom	55
8.3.2	D. Imprintingdefekte allgemein	56
8.3.3	Fazit	57
9	Anhang	58
9.1	Verfahrensordnung des G-BA	58
9.2	Bundessozialgerichtsurteil vom 03.04.2001; AZ: B 1 KR 40/00 R	59
9.3	Literaturlisten	72

9.3.1	Teil A: Im Entscheidungsprozess berücksichtigt	72
9.3.2	Teil B: Nicht im Entscheidungsprozess berücksichtigt	76
9.4	Datenextraktionen (Vergleich von ICSI und IVF bzgl. Fehlbildungsrate)	85
9.4.1	HTA-Extraktionen	85
9.4.2	Extraktionen von Metaanalysen	90
9.4.3	<i>Extraktionen von Primärstudien</i>	99
9.4.4	Katalinic und Ludwig 2004	140
9.4.5	Westergaard et al, 1999	176
9.5	Literaturlauswertungen zu Imprintingdefekten	179
9.5.1	A. Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS)	179
9.5.2	B. Angelman-Syndrom (AS) und Prader-Willi-Syndrom (PWS)	183
9.5.3	C. Retinoblastom	186
9.5.4	D. Imprintingdefekte allgemein	187
9.5.5	Hintergrundliteratur zu Imprintingdefekten	188
9.6	Exakte Recherchestrategie	189

1 Abkürzungen

ART	Assisted Reproductive Technologies
AS	Angelman-Syndrom
BSG	Bundessozialgericht
BUB-Richtlinie	Richtlinie zur Überprüfung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
BWS	Beckwith-Wiedemann-Syndrom
CI	Konfidenzintervall
D	Deutschland
DÄ	Deutsches Ärzteblatt
DK	Dänemark
EUROCAT	European Register of Congenital Anomalies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-vitro-Fertilisation
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KCQ	Kompetenz-Centrum „Qualitätssicherung/Qualitätsmanagement“ (extern) beim Medizinischen Dienst der Krankenversicherung in Baden-Württemberg
KOV	Kriegsopfer Versorgung (KOV-Anpassungsgesetz)
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen
MDS	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände
MESA	Mikrochirurgische Epididymale Spermienaspiration
N	Norwegen
NL	Niederlande
OHSS	ovarielles Über- bzw. Hyperstimulationssyndrom
OR	Odds Ratio
PESA	Perkutane epididymale Spermienaspiration
PG	Projektgruppe
PND	Pränataldiagnostik
PID	Präimplantationsdiagnostik
PWS	Prader-Willi-Syndrom
RL	Richtlinie(n)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Abkürzungen

SH	Selbsthilfegruppe
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
UK	United Kingdom, Großbritannien
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

2 Zusammenfassung / Abstract

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für etwa 70 Millionen Versicherte. Der G-BA legt fest, welche Leistungen der medizinischen Versorgung von der GKV erstattet werden. Rechtsgrundlage für die Arbeit des G-BA ist das fünfte Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V).

Die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) wurde 2002 durch Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (Rechtsnachfolger ist seit 2004 der Gemeinsame Bundesausschuss) in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen. Aufgrund der nicht abschließend geklärten Fehlbildungsproblematik zu diesem Zeitpunkt wurde in einer Protokollnotiz festgehalten, dass der Bundesausschuss seinen Beschluss im Zeitraum von drei Jahren überprüfen will.

Mit der Sitzung vom 27.09.2005 konstituierte sich daher eine Projektgruppe (PG), bestehend aus Mitgliedern des Unterausschusses „Familienplanung“ des G-BA und Patientenvertretern, um den wissenschaftlichen Sachstand zur Fragestellung:

Haben Kinder, die mit Hilfe von ICSI (Intracytoplasmatische Spermieninjektion) gezeugt wurden, ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen gegenüber Kindern, die mit Hilfe einer IVF (In-vitro-Fertilisation) ohne ICSI bzw. auf natürlichem Weg gezeugt wurden?

aufzuarbeiten.

Methode:

Die ICSI wird seit Anfang der neunziger Jahre in Deutschland angewandt. Bei der ICSI wird eine einzelne Spermienzelle über eine Mikromanipulationsvorrichtung ins Zytoplasma der reifen Eizelle injiziert. Diese Methode wird v. a. bei männlicher Fertilisationsstörung angewandt.

Die gesundheitlichen Folgen sind bislang nicht vollständig bekannt. Unter anderem besteht die Möglichkeit, dass die künstliche Zeugung das Risiko für Fehlbildungen erhöht. Hierfür sind zwei grundsätzliche Ursachen denkbar:

- Eltern, die eine ICSI in Anspruch nehmen, haben grundsätzlich ein höheres Risiko für ein fehlgebildetes Kind, weil sie im Durchschnitt älter sind und weil die Infertilität, insbesondere des Vaters, auf genetische oder chromosomale Abweichungen zurückgehen kann.
- Durch die ICSI-Prozedur selber können Schädigungen des Embryos entstehen, die zu Fehlbildungen des Kindes führen. Zusätzlich kommt es durch die Implantation mehrerer Embryonen häufiger zu Mehrlingsschwangerschaften, die ihrerseits mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko der Kinder verbunden sind.

Beratungsergebnisse:

Um den derzeitigen Wissensstand über den Zusammenhang zwischen ICSI-Zeugung und großen Fehlbildungen beim Kind abzubilden, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt und nach festgelegten Filterkriterien alle Studien ausgewählt, die das Fehlbildungs-Risiko für ICSI-Kinder im Vergleich zu Kindern, die mit Hilfe einer In-vitro-Fertilisation (IVF) oder auf natürlichem Weg gezeugt wurden, untersuchen. Zusätzlich wurden Studien ausgewählt, die das Auftreten der seltenen imprinting disorders bei ICSI-Kindern beschreiben.

Insgesamt wurden 21 Studien nach systematischer Recherche und Selektion gefunden, die das Fehlbildungsrisiko zwischen ICSI-Kindern und IVF bzw. natürlich gezeugten Kindern vergleichen. In 15 dieser Studien konnte eine Odds Ratio für den Vergleich zwischen ICSI-Kindern und IVF-/natürlich gezeugten Kindern berechnet werden. Zusätzlich wurden 13 Studien zu Imprinting disorders identifiziert. Vier Informationssynthesen, ein Health Technology Assessment und drei Metaanalysen, zu den interessierenden Fragestellungen wurden ebenfalls dargestellt.

Neun Studien untersuchten den Unterschied der Risiken für große Fehlbildungen zwischen ICSI-Kindern und IVF-Kindern. Die Studien waren relativ einheitlich aufgebaut und die Kohorten weitgehend vergleichbar für weitere Risikofaktoren. In keiner der Studien wurde ein signifikanter Unterschied im Fehlbildungsrisiko beobachtet. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen auch eine Metaanalyse und ein neuseeländischer HTA-Bericht zu dieser Fragestellung. Es erscheint vor diesem wissenschaftlichen Hintergrund unwahrscheinlich, dass die Zeugung durch ICSI das Fehlbildungsrisiko der Kinder zusätzlich zur IVF deutlich erhöht.

Sechs der acht Studien zeigten für den Vergleich der Fehlbildungsraten von ICSI -Kindern und normal gezeugten Kindern ein höheres Risiko für die ICSI-Kinder, in drei dieser Studien ist dieses signifikant. Die Frage einer Risikoerhöhung der IVF im Vergleich zu einer natürlichen Zeugung war nicht Fragestellung dieser Untersuchung. In den beiden Metaanalysen, die diese Fragestellung untersuchten, waren die Fehlbildungsraten der IVF und ICSI-Kinder gemeinsam im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern jedoch signifikant erhöht.

Aufgrund dieser Studienlage kann nicht ausgeschlossen werden, dass ICSI das Risiko für große Fehlbildungen gegenüber der natürlichen Zeugung erhöht. Allerdings waren die untersuchten Studien sehr heterogen und eine Ergebnisverzerrung durch Confounder und anderen Bias wahrscheinlich. Zur Beantwortung dieser Fragestellung sind deswegen weitere prospektive Kohortenstudien mit vergleichbaren Gruppen nötig.

Aufgrund der eingeschränkten Berichtsqualität der Studien ist es derzeit nicht möglich, den Einfluss unterschiedlicher Selektionsmechanismen vor und während der Schwangerschaft auf das Fehlbildungsrisiko von den Risikofaktoren der Eltern und der ICSI-Prozedur selber zu unterscheiden.

In den letzten Jahren wurde bei einzelnen ICSI-Kindern eine Reihe von imprinting disorders beobachtet. Insbesondere wurden das Beckwith-Wiedemann-Syndrom, das Angelman- und Prader-Willi-Syndrom und das Retinoblastom beschrieben. Ob diese seltenen Erkrankungen bei ICSI-Kindern gehäuft auftreten, kann derzeit nicht abgeschätzt werden und sollte weiter beobachtet werden.

Die Ergebnisse lassen sich in folgenden Kernsätzen zusammenfassen:

- Nach gegenwärtiger Datenlage haben Kinder, die mit ICSI gezeugt wurden, gegenüber Kindern mit Zeugung durch IVF kein signifikant erhöhtes Risiko für major Fehlbildungen.
- Kinder, die mit IVF oder ICSI gezeugt wurden, haben gegenüber auf natürlichem Wege gezeugten Kindern ein erhöhtes Risiko für major Fehlbildungen.
- Über die Frage eines Zusammenhangs zwischen ICSI bzw. IVF und einigen seltenen Erkrankungen, deren Ursache in sog. imprinting Fehlern vermutet wird, kann anhand der hierzu erst in den letzten Jahren publizierten spärlichen Literatur keine Aussage getroffen werden (eine Risikoerhöhung durch Methoden der künstlichen Befruchtung kann gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden).

Empfehlungen der Projektgruppe:

Die Projektgruppe empfiehlt, die Anforderungen an die Beratungsinhalte zu den Methoden IVF und ICSI in den „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses der o. g. Bewertung der Datenlage entsprechend anzupassen.

Vor dem wissenschaftlichen Hintergrund der aktuellen Aufarbeitung erscheint es unwahrscheinlich, dass die Zeugung durch ICSI das Fehlbildungsrisiko der Kinder im Vergleich zur IVF deutlich erhöht. Nicht ausgeschlossen werden kann jedoch, dass die ICSI das Risiko für große Fehlbildungen gegenüber der natürlichen Zeugung erhöht. Dies gilt in gleichem Maße auch für die IVF.

Die Beratung des Ehepaares sollte sich daher nicht ausschließlich auf die Möglichkeit vermehrter Fehlbildungen bei der ICSI beschränken, sondern das höhere Fehlbildungsrisiko bei den „Assisted Reproductive Technologies“ (ART, insbesondere IVF und ICSI) insgesamt berücksichtigen.

Es wird daher empfohlen, einen Textabschnitt unter Nr. 16 der „Richtlinien über künstliche Befruchtung“, in dem festgelegt ist, dass die Eltern auf ihre Verantwortung für die ihnen überlassene Entscheidung zur Anwendung dieser Methode (gemeint ist hier die ICSI) und damit für das erhebliche Risiko von Fehlbildungen bei den Kindern hinzuweisen ist, zu streichen.

Vorgeschlagen wird, das Ehepaar vielmehr auf das gegenüber natürlicher Empfängnis erhöhte Risiko von Fehlbildungen bei den Kindern bei Anwendung der In-vitro-Fertilisation oder der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion hinzuweisen. Eine mögliche Verankerung dieser Beratung könnte unter der Nr. 14 der obigen Richtlinie erfolgen.

Das Auftreten sogenannte imprinting disorders sollte weiter beobachtet werden. Eine abschließende Feststellung, ob diese Erkrankungen bei ICSI-Kindern gehäuft auftreten, kann derzeit nicht getroffen werden.

3 Einleitung

Seit dem KOV-Anpassungsgesetz (1990) gibt es eine im SGB V niedergelegte gesetzliche Vorschrift für Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (§ 27a). Die Leistungsvoraussetzungen, wie z. B. die ausschließliche Behandlung von Ehepaaren, sowie im homologen System (keine Eizell- bzw. Spermiaspenden) werden dort abschließend geregelt, ohne auf spezielle Methoden der künstlichen Befruchtung im Einzelnen einzugehen. Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen bekam vom Gesetzgeber die Aufgabe zugewiesen, die medizinischen Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen festzulegen. Die vom Bundesausschuss anerkannten Verfahren umfassten in den folgenden Jahren verschiedene Inseminationsverfahren, die IVF sowie den intratubaren Gametentransfer.

Die ICSI wird seit Anfang der neunziger Jahre in Deutschland angewandt. Bei dieser Methode wird ein einzelnes Spermium mittels einer Nadel in die Eizelle injiziert. Diese Methode wird v. a. bei männlicher Fertilisationsstörung angewandt.

Der Arbeitsausschuss „Familienplanung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen hat aufgrund der raschen Verbreitung der ICSI in der Mitte der neunziger Jahre die Beratungen zur Methode ICSI aufgenommen. Da eine u. U. deutliche Erhöhung der Fehlbildungsraten zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden konnte, hat der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen im Oktober 1997 beschlossen, die ICSI nicht in den Leistungskatalog der GKV zu übernehmen.

In Grundsatzurteilen zur künstlichen Befruchtung hat das Bundessozialgericht (BSG) in Kassel in den folgenden Jahren den Entscheidungsspielraum des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen bei der Thematik künstliche Befruchtung deutlich begrenzt (vgl. u. a. Bundessozialgerichtsurteil vom 03.04.2001; AZ: B 1 KR 40/00 R). Der Ausschluss der ICSI wurde als nicht rechtswirksam beurteilt, da er gegen die Vorgaben des § 27 a SGB V verstoße. Das BSG hob somit den Beschluss von 1997 auf und verpflichtete den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, die ICSI in den Leistungskatalog mit aufzunehmen: Methoden der künstlichen Befruchtung müssten von den Krankenkassen unabhängig davon bezahlt werden, ob ein erhöhtes Risiko von Missbildungen besteht. Begründet wurde diese Auffassung damit, dass der Gesetzgeber die Entscheidung "den Eltern überlassen" habe, ob sie ein solches Risiko eingehen wollen. Ein Ausschluss der ICSI sei demnach vom Bundesausschuss nur dann rechtskonform, wenn eine massiv erhöhte Fehlbildungsrate nachgewiesen wäre. Insofern sollen - sofern nicht belegt ist, dass mit ICSI eine ganz erheblich höhere Gefährdung des werdenden Lebens einhergeht als bei anderen Techniken der künstlichen Befruchtung - die beiden Befruchtungsmethoden laut BSG rechtlich nicht unterschiedlich behandelt werden.

Als Schlussfolgerung ergab sich ein konkreter Handlungsauftrag an den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, die Indikationen für die ICSI festzulegen und

eine an den BUB-Richtlinien angelehnte Verfahrensweise als Grundlage für die methodische Aufarbeitung zu wählen. Eine massiv erhöhte Fehlbildungsquote bei den durch ICSI gezeugten Kindern, etwa um mehr als das Doppelte im Vergleich zu natürlich konzipierten Kindern, konnte im Laufe der folgenden Beratungen bis zur Beschlussfassung 2002 weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. In der Gesamtbetrachtung wurde von einer gewissen Erhöhung der Fehlbildungshäufigkeit bei ICSI ausgegangen, die ihren Grund u. a. in der Häufung genetischer Auffälligkeiten der betroffenen Eltern, insbesondere der Väter, haben könnten.

Die ICSI wurde daher 2002 durch Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aufgenommen. Mit dem Beschluss vom 26.02.2002 wurde in die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“) aufgrund der nicht abschließend geklärten Fehlbildungsproblematik eine Protokollnotiz aufgenommen.

„Protokollnotiz zum Beschluss des Bundesausschusses vom 26.02.2002 zur Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI): Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hält die weitere Betrachtung der Fehlbildungsrate in prospektiven Untersuchungen für erforderlich, da das Fehlbildungsrisiko auf der Basis diskrepanter Studienergebnisse nicht abschließend beurteilt werden kann. Der Bundesausschuss beabsichtigt, seinen Beschluss in einem Zeitraum von drei Jahren zu überprüfen.“

Mit der Sitzung vom 27.09.2005 konstituierte sich daher eine Projektgruppe (PG), bestehend aus Mitgliedern des Unterausschusses „Familienplanung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses und Patientenvertretern, um den wissenschaftlichen Sachstand zur Fragestellung:

Haben Kinder, die mit Hilfe von ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) gezeugt wurden, ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen gegenüber Kindern, die mit Hilfe einer IVF (In-vitro-Fertilisation) ohne ICSI bzw. auf natürlichem Weg gezeugt wurden?

aufzuarbeiten und im Unterausschuss „Familienplanung“ vorzutragen.

Hierzu wurde eine systematische Aufarbeitung und Bewertung der derzeit vorliegenden nationalen und internationalen wissenschaftlichen Daten zur Frage von Fehlbildungen nach ICSI (und IVF) vorgenommen. Diese Auswertung stellt keine erneute Methodenbeurteilung dar. Aus diesem Grund wurde auf eine Veröffentlichung als Beratungsthema verzichtet. In der PG-Sitzung vom 01.12.2005 unterrichtet die Abteilung Recht die PG zur Frage, ob für den der PG zugrunde liegenden Prüfauftrag ein Antrag oder eine Veröffentlichung gem. § 13 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) erforderlich ist: demnach kann die Protokollnotiz vom 26.02.2002 auf der Basis des § 7 Abs. 4 VerfO („Prüfung als eine Art Vortest, ob die Entscheidung dem Stand der

Erkenntnis noch entspricht“) umgesetzt werden und bedarf daher keiner Veröffentlichung und keiner Beschlussfassung zur Einleitung des Verfahrens (vgl. § 5 Abs. 1 S. 2 VerfO).

Zeigt diese Prüfung, dass neue Erkenntnisse vorliegen, die die bestehende Richtlinien-Entscheidung der Aufnahme der ICSI in Zweifel ziehen, ist dieses „Vortest“-Verfahren in ein normales Beratungsverfahren zu überführen.

4 Grundlagen

4.1 Epidemiologie

Schätzungsweise 10 - 15 % aller Paare in Europa sind ungewollt kinderlos und wünschen eine Behandlung (Schirren, 2003). Bei unerfülltem Kinderwunsch eines Ehepaares und Vorliegen bestimmter medizinischer Gründe, die einer natürlichen Konzeption entgegenstehen, kann eine künstliche Befruchtung als Leistung der GKV in Frage kommen (§ 27 a SGB V).

4.2 Verfahren

Zu den Maßnahmen der künstlichen Befruchtung zählen die **intrauterine Insemination** (dabei wird das labortechnisch aufbereitete Ejakulat zum Ovulationszeitpunkt über einen Katheter in den Uterus eingebracht), die **In-vitro-Fertilisation** (IVF) und die **Intrazytoplasmatische Spermieninjektion** (ICSI).

IVF und ICSI werden in definierten Schritten vollzogen. Bis auf den eigentlichen Befruchtungsvorgang sind die diesem Schritt vorausgehenden und nachfolgenden Prozesse jeweils gleich. Initial wird in der Regel eine Reifung mehrerer Eizellen durch hormonell vermittelte ovarielle Stimulation veranlasst. Die Überwachung des Follikelwachstums erfolgt ab dem 8. Zyklustag mit Hilfe von Ultraschall und Hormonanalysen

- die Ovulation (Eisprung) wird artifiziell über Hormongabe ausgelöst
- transvaginale, ultraschallgesteuerte Entnahme (Punktion) von Follikelflüssigkeit mit entsprechender Untersuchung auf das Vorhandensein von Eizellen (wünschenswert ca. 5 - 12 reife Eizellen)
- Überführung der Eizellen in Nährlösung zur Kultivierung im Brutschrank
- parallel zur Follikelpunktion erfolgt die Gewinnung von Spermien (i. d. R. Masturbation).

Weitergehende Maßnahmen zur Spermengewinnung sind die **Mikrochirurgische Epididymale Spermienaspiration** (MESA), bei der die Spermien aus dem Nebenhoden extrahiert werden und die ebenfalls chirurgisch gestützte **Testikuläre Spermienextraktion** (TESE) bzw. **Perkutane epididymale Spermienaspiration** (PESA) aus dem Hodengewebe (Hodenbiopsie). Die Verfahren sind in Betracht zu ziehen, wenn z. B. Verschlüsse der Samenleiter vorliegen. Das Befruchtungsverfahren nach MESA und TESE besteht grundsätzlich immer in der ICSI-Technik.

Die extrakorporale Befruchtung der gewonnenen Eizellen erfolgt danach entweder auf konventionelle Weise durch Zusammenführen der Eizellen mit dem aufbereiteten Sperma im Reagenzglas bzw. in der Petrischale (In-vitro-Fertilisation = "Befruchtung im Glas") oder durch die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

Während sich bei der In-vitro-Fertilisation die vitalen Spermien in einem natürlichen Selektionsprozess durchsetzen und die Eizelle befruchten können, wird bei der Intra-zytoplasmatischen Spermieninjektion eine einzelne Spermienzelle über eine Mikro-manipulationsvorrichtung ins Zytoplasma der reifen Eizelle injiziert. Die Spermien werden zuvor aufbereitet und die Eizellen von anhaftenden Granulosazellen befreit. Welches Spermium in die Eizelle gelangt, unterliegt damit nicht einem natürlichen, sondern einem künstlichen Auswahlprozess.

Nach Absolvieren des Befruchtungsvorganges (beide Verfahren) werden die Eizellen im Brutschrank kultiviert. Die **erfolgreiche Befruchtung** zeigt sich an der resultierenden Zellteilung. Ein Fertilisationsversagen ist also daran zu erkennen, dass sich die kultivierte Eizelle nicht teilt.

Am 2. – 3. Tag nach Befruchtung (meist 4-8 Zell-Stadium) bzw. auch erst am 5. Tag (Blastozystenstadium) erfolgt der Embryonentransfer in den Uterus, wobei wegen des Risikos einer komplikationsträchtigen Mehrlingsschwangerschaft meist nicht mehr als zwei Embryonen transferiert werden. Weitere befruchtete Eizellen im Vorkernstadium - vor Verschmelzung der beiden Kerne - werden meist kryokonserviert (flüssiger Stickstoff). Aussagekräftig für eine erfolgreiche Implantation ist ein Schwangerschaftstest (Blutentnahme, β -HCG-Bestimmung) frühestens 2 Wochen nach der Follikelpunktion.

Die **Kosten** für ICSI werden in Deutschland seit 2004 nur zu 50 % von der Gesetzlichen Krankenversicherung übernommen. Derzeit laufen für ICSI pro Behandlungszyklus Kosten zwischen 2.700 € und 3.200 € auf, diese liegen um etwa 500 € höher als bei konventioneller IVF.

4.3 ICSI versus konventionelle IVF - Verfahrensvergleich

Im Verfahrensvergleich ist der artifizielle Eingriff in die natürlichen Regulierungsmechanismen der Befruchtung bei der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion in der Tat weitreichender als bei der konventionellen IVF. Als grundlegender Nachteil der ICSI wurde die hier nicht gegebene natürliche Selektion der Spermien angesehen. So wird davon ausgegangen, dass Männer mit Oligozoospermie ein höheres Risiko genetischer Defekte tragen (Feichtinger et al., 1995) und dass bei Injektion eventuell chromosomal geschädigter Spermien solche mit strukturellen Defekten verwendet werden könnten. Welche genauen Kongruenzen zwischen den bei Teratozoospermie vorliegenden phenotypischen Auffälligkeiten und genotypischen Veränderungen besteht, ist bislang nicht abschließend evaluiert.

Denkbar sind des Weiteren Schäden an Eizellen und/oder Spermien, die durch die reproduktionsmedizinischen mechanischen oder chemischen Manipulationen verursacht sein könnten. Verfahrenstypisch für die ICSI ist die Möglichkeit technisch bedingter potenzieller Risiken wie z. B. Schäden an der Eizellen-Spindel durch die Pipettenmanipulation, ebenso könnte Fremdmaterial in die Eizelle verschleppt werden

(genannt wurden z. B. Schwermetalle aus den Nähr- bzw. Kulturmedien oder fremdes DNA-Material). Als weitere Störzonen wurden im Übrigen die bei der In-vitro-Kultivierung generell vorhandene z. B. verzögerte Replikation des männlichen Genoms oder andere als verfahrensassoziiert bezeichnete Umstände wie z. B. reduzierte Embryonenentwicklung zum Blastozystenstadium oder verminderte Vitalität der Embryonen genannt, wobei nicht in allen Punkten klar ist, wie sich dies exakt auswirkt. Im Falle der ICSI sind (verfahrenstypisch) zwischen 5 % - 10 % der Eizellen nach dem Durchstich der Zona pellucida beschädigt (Plachot et al., 2002).

Fakt ist, dass Paare unter Einsatz von ICSI auch dann eine Chance auf Elternschaft haben, wenn nur sehr vereinzelt Samenzellen vorliegen. Unzweifelhaft kann ICSI selbst bei stark reduzierter Konzentration, Motilität und Morphologie der Spermien erfolgreich sein. Nach Daten aus Deutschland (1998) sind auch nach bioptischer Spermengewinnung aus Hoden und Nebenhoden (Verfahren: TESA, MESE) in immer noch 20 % der Fälle Schwangerschaften (Geburtenrate nicht berichtet) erzielt worden (Felberbaum und Dahncke, 2000). Für die konventionelle IVF besteht hier nach einem Cochrane-Review aus nahe liegenden Gründen kein maßgebliches Erfolgspotenzial (van Rumste et al., 2000).

Der Erfolg der assistierten Reproduktion kann letztlich nur im Abgleich zur Wahrscheinlichkeit der Spontankonzeption bemessen werden. Es wird davon ausgegangen, dass in einem Normalzyklus und bei ungestörter Reproduktionsfunktion beider Partner die Chance einer Konzeption bei 25 % - 30 % liegt. Unter optimalen Bedingungen besteht bei der In-vitro-Fertilisation eine Wahrscheinlichkeit der Einnistung von etwa 12 % - 15 % pro Embryo, d. h. die Konzeptionswahrscheinlichkeit pro Embryo liegt bei der konventionellen IVF bei etwa 50 % der Spontankonzeptionswahrscheinlichkeit. Die höchste Konzeptionswahrscheinlichkeit ergibt sich dabei in den ersten drei Behandlungszyklen. In den darauf folgenden Zyklen nimmt die Anzahl der Konzeptionen kontinuierlich ab und geht nach einem Jahr in jedem weiteren Menstruationszyklus mit einer zyklusbezogenen Schwangerschaftsrate von zwischen 0,75 % - 4 % einher.

Maßgebliche **Outcome-Größe** für die Bemessung des Behandlungserfolges nach künstlicher Befruchtung ist nach internationaler Übereinstimmung die Rate der klinischen Schwangerschaften und insbesondere die Rate der Lebendgeburten („Baby-take-home-Rate“). Es hat sich bewährt, die Erfolgsraten jeweils pro Zyklus bzw. pro Embryotransfer anzugeben. Die Angaben im Schrifttum erfolgen nicht durchgehend nach einheitlichen Regeln. Ein vielgebrauchter Outcome-Parameter ist auch die „kumulative“ Lebendgeburtenrate, die sich aus dem Ergebnis der Summe der Behandlungen ergibt. Die nationale Lebendgeburtenrate in den USA lag bis 2000 bei insgesamt 30,8 % (alle Verfahren). Die „kumulative“ Lebendgeburtenrate für ICSI wird mit zwischen 51,3 % und 66 % nach 3 bzw. 4 Stimulationszyklen beziffert.

Der diesbezügliche Outcome wird für IVF und ICSI als vergleichbar angegeben.

Mit Einführung einer 50 % igen Kostenbeteiligung für die Versicherten bei allen reproduktionsmedizinischen Behandlungen hat sich die Inanspruchnahme dieser Leistungen von 2003 auf 2004 beachtlich reduziert. Laut persönlicher Mitteilung (Dr. K. Bühler, Vorstand des DIR, am 22.9.2006 in Berlin) zeigen die Auswertungen für 2005 keine durchgreifenden Änderungen relativ zu 2004, so dass die derzeit aktuellen Daten des Deutschen IVF-Registers aus 2004 als repräsentativ für das Behandlungsaufkommen betrachtet werden können. Demnach haben 2004 insgesamt 41.093 stimulierte Zyklen (100 %) stattgefunden, hierbei wurden 38.584 (93,9 %) Follikelpunktionen vorgenommen, es erfolgten 10.828 (91,4 %) Fertilisierungen mit den Mitteln der konventionellen IVF und 24.381 (96,2 %) Fertilisierungen über ICSI, es kam zu 2.971 (28,2 %) klinischen Schwangerschaften nach IVF und zu 6.658 (28,0 %) nach ICSI. Die durchschnittlichen Schwangerschaftsraten können hier insgesamt mit zwischen 25 % - 40 % angegeben werden und schwanken je nach Indikationsstellung und Einrichtung. Als wichtigster limitierender Faktor bei den Erfolgsraten ist das Alter der Frau anzusehen. Derzeit verläuft die künstliche Befruchtung für etwa 40 % der Paare in der BRD erfolgreich, hierfür sind aber mehrere Behandlungs-Zyklen erforderlich.

4.4 Potenzielle Risikofelder der assistierten Reproduktion

Die Reproduktionsmedizin ist von ihren Anfängen an von der Sorge begleitet worden, dass sowohl die Schwangerschaftsmorbidität der Frau als auch Morbidität und Mortalität der künstlich gezeugten Kinder erhöht sein könnten. Zwar liegen zahlreiche Erfahrungen aus der veterinären Reproduktionsmedizin vor, es existieren aber keine Tiermodelle, die hinsichtlich bestimmter Sicherheitsfragen auf die humane Situation übertragen werden können. Da der (humanen) Embryonenforschung äußerst enge Grenzen gesetzt sind und aussagekräftige klinische Studien trotz der überbordenden Datenlage immer noch vielfach fehlen, sind bestimmte Fragen bis heute nicht abschließend geklärt.

Grundsätzlich werden mehrere potenzielle Risikofelder der assistierten Reproduktion ausgemacht, die - fast ohne Ausnahme - die konventionelle IVF und die ICSI im Wesentlichen gleichermaßen betreffen. Interessierende Themen sind Raten der kindlichen Fehlbildungen, Häufigkeit der Mehrlingsschwangerschaften und Aborte, intrauterine Wachstumsverzögerung, Alterationen hinsichtlich der Geburtsgewichte, Früh-/Totgeburten, erhöhte perinatale Mortalität bzw. frühkindliche Morbidität und Auftreten der chromosomalen Aneuploidie. Daneben sind die Implikationen zu beachten, die sich für die betroffenen Frauen ergeben.

4.5 Potenzielle Risiken für die Frau

Die assistierte Reproduktion ist für die Frau nicht ohne Risiken. Präeklampsie, Extrauterin gravidität, Aborte und Frühgeburlichkeit wurden als gefürchtetste Komplikationen bezeichnet. Insbesondere aus dem Umstand einer Mehrlingsschwangerschaft heraus ergeben sich Risiken, z. B. sind Krankenhausaufenthalte bei Mehrlingsschwangerschaften deutlich häufiger. So ist eine medizinisch indizierte Reduzierung der Mehrlingsschwangerschaft immer mit einem Risiko für die Frau verbunden. Auch ist die Häufigkeit von Kaiserschnitt-Entbindungen nach künstlicher Befruchtung erhöht und wurde bei Einlingen mit um 35 %, bei Zwillingen mit um 65 % und bei Drillingen mit ungefähr 96 % angegeben.

Unter normalen Umständen tritt eine **Präeklampsie** in zwischen 2 % und 8 % aller Schwangeren auf, bei Mehrlingsschwangerschaften kann sie nach Angaben der Österreichischen Gesellschaft für Prä- und Perinatalmedizin auf bis zu 35 % erhöht sein. Auch im Falle der assistierten Reproduktion treten signifikant höhere Raten in Erscheinung. In einer dänischen Studie unterscheidet sich das diesbezügliche mütterliche Risiko nach IVF/ICSI allerdings nicht wesentlich von jenem der Frauen mit natürlicher Konzeption, ist aber auch hier bei Frauen mit z. B. Zwillingen akzentuiert vorhanden (Pinborg et al., 2004). Das Deutsche IVF-Register macht keine Aussage bezüglich der Inzidenz der Präeklampsie.

Die in den letzten Jahrzehnten zunehmende **Extrauterinschwangerschaft** tritt in der Allgemeinbevölkerung in 0,5 % - 1,5 % der Schwangerschaften auf und ist wegen ihrer bedrohlichen Konsequenzen gefürchtet (häufigster Grund für Todesfälle in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten und vierthäufigste Mortalitätsursache in der gesamten Schwangerschaft, Mortalität etwa 0,1 %). Sie liegt nach assistierter Reproduktion insbesondere bei Vorliegen eines tubaren Faktors in der Größenordnung von 3 % - 5 %, das Risiko einer heterotopen Gravidität bei etwa 1 %. Daten des Deutschen IVF-Registers haben im Jahr 2003 unter assistierter Reproduktion eine Extrauterin gravidität in 2,85 % der IVF- und 1,80 % der ICSI-Fälle ergeben (Jahrbuch 2004).

Im Rahmen der ovariellen Stimulation mit Gonadotropinen kann es, besonders im „langen Protokoll“, zu einem schweren, hospitalisationsbedürftigen, z. T. intensiv überwachungspflichtigen **ovariellen Über- bzw. Hyperstimulationssyndrom** (OHSS III) kommen. Die genauen Ursachen sind nicht hinreichend geklärt. Die Raten des OHSS haben aber schon vor der Jahrtausendwende deutlich abgenommen (Inzidenz in der Literatur vormals 1 % - 10 %) und liegen heute nur noch zwischen 0,6 % - 1 %. Zurückgeführt wird dies auf die zunehmend verwendeten schonenden Stimulationsprotokolle. Nach Angaben des Deutschen IVF-Registers ist es in Deutschland 2004 in 0,60 % der Fälle zu einem Überstimulationssyndrom (OHSS III) gekommen, je nach Protokoll waren gewisse Unterschiede zu verzeichnen. Weitere Folgen einer Überreaktion der Ovarien auf die hormonelle Stimulationsbehandlung können in der Bildung von Zysten und Aszites bestehen, auch operationspflichtige Stieldrehungen des Ovars als unmittelbare Antwort auf die Stimulationsbehandlung sind beschrieben.

Akutkomplikationen sind **im Rahmen der Follikelpunktion** möglich, die vormals in Deutschland mit einer Inzidenz von 0,67 % berichtet worden sind, meist vaginale Blutungen nach Follikelpunktion, mehrheitlich nicht revisionspflichtig (Felberbaum und Dahncke, 2000). Nach Angaben des Deutschen IVF-Registers gab es 2000 - 2004 Komplikationen bei der Eizellentnahme in 0,62 % der Fälle, allerdings lagen in 28,23 % keine Angaben vor (Jahrbuch 2004). Wiederum betrafen Komplikationen überwiegend vaginale Blutungen (80,08 %) gefolgt von 10,80 % an „Sonstigen“ (keine nähere Spezifizierung), intraabdominale Blutungen waren mit 5,93 % sehr viel geringer (keine Darmverletzungen), in 2,19 % der Fälle musste eine komplikationsbedingte stationäre Krankenhausbehandlung durchgeführt werden, dies aber ohne Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes.

Vormals ist ein Zusammenhang zwischen der assistierten Reproduktion und dem gehäuften **Auftreten von Krebserkrankungen** bei entsprechend behandelten Frauen in den Raum gestellt worden. Vermutet wurde bei festgestellten entsprechenden Auffälligkeiten, dass z. B. die hormonelle Stimulation mit anschließender Verletzung des Ovarialepithels durch die Follikelpunktion Auswirkungen im Sinne einer erhöhten **Inzidenz für Ovarialkarzinome** hinterlassen könnte. Aus derzeitiger Sicht liegt für diese Annahme keine Evidenz vor. Eine ähnliche Aussage kann nachzeitigem

Kenntnisstand für das Mammakarzinom getroffen werden, mit der Einschränkung, dass möglicherweise ein vorübergehendes (ca. 1 Jahr) erhöhtes Brustkrebsrisiko (und Uteruskarzinom) besteht. Darauf hingewiesen wurde ferner, dass bei Frauen mit manifestem Brustkrebs eine schlechtere Prognose zu bestehen scheint, wenn es zu einer Exposition mit fertilitätsbegünstigenden Medikamenten kam.

4.6 Abort

Der Abort ist definiert als verfrühtes Ende einer Schwangerschaft (spontan oder bewusst herbeigeführt) mit einem Fetus ohne extrauterine Lebensfähigkeit (< 500 Gramm.) vor Ablauf der etwa 22. bis 24. Schwangerschaftswoche. Ursachen können sein: genetische Faktoren, Fehlbildungen, Infektionen bei Mutter oder Kind, maternale Stoffwechselerkrankungen, immunologische Faktoren, exogene Noxen (z. B. medikamentös, Strahleneinwirkung, Toxine), psychosoziale Faktoren und mechanische Einwirkung. Zu nennen ist insbesondere auch das höhere Lebensalter der Frau: z. B. steigt das Abortrisiko bei Frauen über 30 Jahre mit einem Faktor von 1,5 sprunghaft an.

In der Literatur wird das Risiko eines Abortes (Fehlgeburt) für das erste Trimester auf zwischen 10 % und 20 % geschätzt und nimmt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer ab. Mit jedem weiteren Abort steigt das Risiko, einen erneuten Abort zu erleiden. Bei assistierter Reproduktion wird das Abortrisiko gegenüber Normalpopulationen als erhöht eingeschätzt. Neben dem gegenüber der fertilen Normalpopulationen meist deutlich erhöhten Lebensalter der Frauen sind weitere (sich teils gegenseitig bedingende) Prädiktoren eine bereits vorausgegangene Fehlgeburt, die Zahl der transferierten Embryonen, Verwendung kryokonservierter Embryonen, Embryonenqualität sowie die intrauterinen Bedingungen.

Im Schrifttum ist die Abortrate nach einer konventionellen IVF-Behandlung mit zwischen 11 % und 34 % gegenüber einer Abortrate bei spontan eingetretener Schwangerschaft (11 % - 15 %) erhöht, nach ICSI liegt die Quote zwischen 11 % und 24 % (in einer der Studien bei Einlingen 21,7 %, bei Zwillingen 17,1 %). Nach Zahlen des Deutschen IVF-Registers hat es 2003 für IVF in 21,4 % und für ICSI in 19,6 % der Fälle Aborte gegeben (Jahrbuch 2004).

Im Verfahrensvergleich ist die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion gegenüber der konventionellen IVF nicht nachgewiesenermaßen durch höhere Abortraten belastet und wird z. B. mit 21,84 % nach IVF und mit 22,42 % nach ICSI angegeben (Felberbaum und Dahncke, 2000). In einer der Untersuchungen, in der nach ICSI eine etwas niedrigere Abortrate beobachtet wird, führen die Autoren dies auf das in dieser Gruppe vergleichsweise jüngere Lebensalter der Frauen zurück.

4.7 Mehrlingsschwangerschaften

Mit der Verbreitung der assistierten Reproduktion ist es zu einem als „dramatisch“ bezeichneten Anstieg der Mehrlingsschwangerschaftsraten gekommen, deren Senkung als Aufgabe der Zukunft angesehen wird. In den USA z. B. ist die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften in den letzten 2 Dekaden von 1980 bis 1999 um 59 % gestiegen.

Nationale Daten aus den USA (n = 35.025) ergeben für die künstliche Befruchtung insgesamt in 44 % Zwillingschwangerschaften, in 9 % handelt es sich um Drillinge oder um darüber hinaus gehende Mehrlingsgeburten, die Gesamtrate der Mehrlingsschwangerschaften beträgt 53 %. Die Ursachen für Mehrlingsschwangerschaften liegen insbesondere in der **Zahl der transferierten Embryonen** begründet, sind aber auch auf das Alter der Frau zurückzuführen. Entsprechend der in den USA durchschnittlich höheren Transferraten sind dort auch Mehrlingsschwangerschaften wesentlich häufiger (zum Vergleich 40,1 % in den USA, 29,7 % in GB und 21,7 % in der Schweiz). Insgesamt sind 40 % der Kinder, die in Deutschland (und in z. B. Dänemark) nach assistierter Reproduktion geboren werden, Mehrlinge.

Die hohe Rate der Mehrlingsschwangerschaften ist grundsätzlich problematisch, da hiermit das Risiko relevanter Gesundheitsprobleme für Mutter (erhöhtes Risiko für Kaiserschnittentbindung) und Kinder (Reifungsdefizite, niedriges Geburtsgewicht, Kindstod und Behinderung) einhergehen. Grundsätzlich gilt, dass je höher die Zahl der Mehrlinge, umso gravierender das Risikopotential ist. Zwar hat sich bei z. B. Drillingen in den letzten Jahren ein zunehmend besseres Outcome ergeben, Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht, Morbidität und Mortalität sind hier aber weiterhin hoch. Was das kindliche Risiko betrifft, ist hierbei allerdings die Chorionizität zu beachten, d. h. ob eine geteilte oder gemeinsame Plazenta vorliegt.

Die Gesundheitsrisiken der Mehrlingsschwangerschaft stellen einen bedeutenden Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar.

Nach den derzeit verfügbaren Daten ist die Rate der Mehrlingsschwangerschaften im Verfahrensvergleich zwischen konventioneller ICSI und IVF in etwa vergleichbar. Zwar finden sich Schwankungen je nach Autor, es besteht aber Ergebniskonsistenz. Laut Angaben des Deutschen IVF-Registers sind 2003 nach konventioneller IVF Zwillingsgeburten in 22,5 % der Fälle verzeichnet worden, nach ICSI waren dies 20,9 % (Jahrbuch 2004). Unter kombinierter Anwendung von IVF und ICSI lag die Rate der Mehrlingsgeburten 2003 bei 23,66 % für Zwillinge. Drillinge kamen nach konventioneller IVF in 1,83 % zur Welt, nach ICSI betrug diese Quote 1,13 %. Vierlinge wurden nach konventioneller IVF in 0,07 % verzeichnet, nach ICSI in 0,02 %. Die Zahlen des Deutschen IVF-Registers sind - maßgeblich vor dem Hintergrund des Erfassungsgrades - nur bedingt aussagekräftig, da in ca. 12 % der Fälle zur Mehrlingshäufigkeit keine Angaben gemacht worden sind. Insgesamt liegt zwar hinreichende Evidenz vor, dass die künstliche Befruchtung zu ungleich höheren Raten an

Mehrlingsschwangerschaften führt, dass aber auch die Art der assistierten Befruchtung hierfür eine Stellgröße darstellt, ist momentan nicht belegbar.

4.8 Weitere potenzielle Risiken für das Kind

Neben dem Risiko von Aborten und Fehlbildungen bestehen für das werdende Leben nach assistierter Reproduktion weitere Risiken, die zwar auch nach Spontankonzeption nicht vernachlässigbar sind, im Rahmen der Reproduktionsmedizin aber meist gehäuft vorhanden sind. Genannt werden intrauterine Wachstumsverzögerung, Alterationen hinsichtlich des Geburtsgewichtes, Frühgeburt, Totgeburt, erhöhte perinatale Mortalität und frühkindliche Morbidität, inklusive chromosomaler Aneuploidien.

Etwa 5 % aller Neugeborenen sind - bezogen auf die Schwangerschaftsdauer - als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung zu klein, d. h. kleiner als 95 % der gleichaltrigen Feten. Generell wird davon ausgegangen, dass das Risiko einer verzögerten intrauterinen Entwicklung des Kindes im Fall von Mehrlingsschwangerschaften erhöht ist. Auch der assistierten Reproduktion wird ein entsprechender Effekt zugewiesen. Die Inzidenz der **intrauterinen Wachstumsverzögerung** wird bei Einlingen nach assistierter Reproduktion in 1,6 % - 16,3 % berichtet (Kontrollen 1,6 % - 13,1 %). Bei Zwillingen stellen sich keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich intrauteriner Wachstumsverzögerungen zwischen den Gruppen der artifiziell und natürlich gezeugten Kinder dar. Die allermeisten Studien beziehen sich i. d. R. auf die konventionelle IVF. Berichte, die eine vermehrte Rate intrauteriner Wachstumsverzögerungen nach ICSI ausweisen, sind der Literatur nicht zu entnehmen.

Der Prozentsatz der Kinder mit zu **niedrigem Geburtsgewicht** nach assistierter Reproduktion ist deutlich erhöht und wird insgesamt mit bis zu 75 % angegeben (Merlob et al., 2005). Kinder, die mit den Mitteln der konventionellen IVF oder ICSI gezeugt worden sind (6,5 %), tragen gegenüber spontan konzeptionierten Kindern (2,5 %) ein zwei- bis dreifach so hohes Risiko, mit einem Geburtsgewicht von unter 2.500 Gramm zur Welt zu kommen. Dies betrifft vornehmlich Einlinge. Geburtsgewichte unter 1.500 Gramm werden hier in zwischen 1,5 % - 3,9 % berichtet (zum Vergleich: bei normaler Konzeption 0,3 % - 2,7 %). Vergleicht man Zwillinge in beiden Gruppen (Spontankonzeption vs. assistierte Konzeption), sind die Unterschiede nicht so groß. Hier sind Geburtsgewichte < 2.500 Gramm nach assistierter Reproduktion in zwischen 37 % - 71 % zu verzeichnen (Normalpopulation: 53 % - 95 %). Unter 1500 Gramm wiegen dementsprechend zwischen 5 % - 20 % (Normalpopulation: 3,8 % - 10,4 %). Im Vergleich der reproduktionsmedizinischen Verfahren treten hinsichtlich Gestationsalter und Geburtsgewicht keine Unterschiede zwischen IVF und ICSI auf (Felberbaum und Dahncke, 2000).

Angaben zur Rate der **Frühgeburten** variieren definitionsabhängig. Zu Frühgeburten vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ist es in Deutschland bis 1998 in 11,5 % nach ICSI und IVF gekommen (die Statistiken differenzieren nicht zwischen

den beiden Verfahren), dies entsprach einer deutlich erhöhten Rate im Vergleich zu einer Normalpopulation (5,6 %). Für die Jahre 2003 und 2004 sind im Deutschen IVF-Register keine Daten zu eruieren. Frühgeburten (< 32 Wochen) werden in der Literatur nach assistierter Reproduktion bei Einlingen mit einer Prävalenz von 1,3 % - 2 % angegeben (bei spontaner Konzeption 0,3 % - 2,9 %). Zwischen der 32. und 36.-Schwangerschaftswoche sind dies zwischen 6,5 % und 9,2 % (bei spontaner Konzeption 3,8 % - 7,6 %). Insgesamt werden vor der 37. Woche 5,8 % - 15 % der Einlinge geboren (bei spontaner Konzeption 1,4 % - 10,5 %). Bei den Zwillingen kommt es im Rahmen der assistierten Reproduktion zu einer Geburt nach weniger als 32 Wochen in 7 % - 10,5 % der Fälle (bei spontaner Konzeption 5 % - 10,7 %), zwischen der 32. und 36. Schwangerschaftswoche werden nach assistierter Reproduktion 41,7% - 45,2 % geboren (bei spontaner Konzeption 33 % - 40,5 %). Einer stationären Intensivbehandlung bedürfen vor allem die frühgeborenen Einlinge. **ICSI** und **konventionelle IVF** haben damit ein **deutlich erhöhtes Frühgeburtsrisiko** (Filicori et al., 2005), ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Verfahren ist aber nicht nachweisbar.

Das Risiko einer **Totgeburt** liegt bei normaler Konzeption zwischen 0,4 % und 0,5 %, es wird u. a. durch das Alter der Frau, uterine/plazentare Faktoren und durch Mehrlingsschwangerschaften mitbestimmt. Das Risiko wird auch im Rahmen der assistierten Reproduktion als erhöht angegeben. Totgeburten (≥ 20 . Schwangerschaftswoche) treten z. B. Angaben des belgischen Centre for Medical Genetics zufolge in 1,3 % nach IVF und in 1,7 % nach ICSI auf. Zahlen des Deutschen IVF-Registers weisen die Rate der tot geborenen Kinder für die konventionelle IVF mit 0,72 % und für ICSI mit 0,77 % aus (Jahrbuch 2004). Insgesamt variieren die Angaben, sind aber hinsichtlich des Verhältnisses der reproduktionsmedizinischen Verfahren zueinander relativ konsistent.

Die Angaben in der Literatur zur **perinatalen Mortalität** (definiert als Tod innerhalb der ersten sechs Lebensstage. Die perinatale Mortalität ist u. a. auch durch den Zeitpunkt der Geburt beeinflusst, z. B. bei nächtlicher Geburt um bis zu 30 % erhöht) variieren teils erheblich. Generell geht man davon aus, dass die perinatale Mortalität bei Mehrlingen erhöht ist. Für Einlinge wird nach natürlicher Konzeption eine Rate von zwischen 0,1 % - 0,6 % angegeben, für die assistierte Reproduktion sind dies zwischen 0,3 % - 1,4 %. Im Durchschnitt ergibt sich eine Rate von 0,12 % bei natürlicher Konzeption und 0,8 % bei assistierter Reproduktion (Helmerhorst et al., 2004). Für Zwillinge liegt die perinatale Mortalität bei natürlicher Konzeption zwischen 0 % - 5,6 %, bei assistierter Reproduktion zwischen 0,5 % - 22,6 %. Durchschnittlich sind Zwillinge nach natürlicher Konzeption in 0,23 % und nach assistierter Reproduktion in 4,3 % bedroht. Es hat somit den Anschein, dass die perinatale Mortalität bei Einlingen nach assistierter Reproduktion im Allgemeinen nicht entscheidend höher ist als in Fällen einer natürlichen Konzeption. Bei normal gezeugten Zwillingen ist die perinatale Mortalität dagegen niedriger als bei künstlicher Zeugung, was auf plazen-

tare Faktoren zurückgeführt wird. Der Unterschied wird von oben genannten Autoren mit über 40 % angegeben, sollte angesichts der Schwankungsbreite aber mit Vorsicht interpretiert werden. Hinweise für entsprechende Unterschiede zwischen konventioneller IVF und ICSI können in der Literatur nicht identifiziert werden.

Nationale Daten aus Dänemark deuten darauf hin, dass das Risiko eines **neonatalen** Todes (d. h. innerhalb der ersten vier Lebenswochen nach Geburt) mit zunehmender Wartezeit auf eine Schwangerschaft ansteigt und durchschnittlich bei 0,24 % liegt. Abgesehen davon werden neonatale Mortalität und Komplikationen maßgeblich z. B. vom Geburtszeitpunkt (Reifezustand) beeinflusst. Bei extremer Unreife wird die neonatale Mortalität für Zwillinge mit ungefähr 10 % angegeben. Nach Daten des belgischen Centre for Medical Genetics bestehen für die assistierte Reproduktion (ICSI) keine erhöhten Quoten neonataler Komplikationen. Der neonatale Outcome insgesamt ist bei künstlich (IVF, ICSI) gezeugten Zwillingen in etwa jenem normal konzeptionierter dizygoter Zwillinge vergleichbar.

Insgesamt ergibt die Durchsicht der Literatur, dass die assistierte Reproduktion insbesondere bei Einlingen (und offenbar weniger häufig bei Mehrlingen) im Vergleich zu entsprechenden, normal gezeugten Populationen mit einem ungünstigeren perinatalen Verlauf assoziiert ist, hinsichtlich der genannten Risiken aber - soweit dies feststellbar ist - kein bedeutsamer Unterschied zwischen konventioneller IVF und ICSI zu bestehen scheint. Es ist nicht einmal klar, inwieweit Faktoren wie niedriges Geburtsgewicht, Entwicklungsverzögerungen oder Frühgeburten überhaupt auf die Fertilisierungsmaßnahmen selbst zurückgeführt werden können oder eher mit dem Umstand der elterlichen Infertilität verknüpft sind.

Teils wird die Datenlage dahingehend interpretiert, dass die Ergebnisse (Schwangerschaftsverlauf, embryonale/fetale Entwicklung und kindliche Gesundheit) weniger von der Verfahrenswahl und eher von elterlichen Faktoren abhängig sein dürften. Vorsicht bei der Interpretation bleibt geboten (z. B. nur wenige Studien führen Kontrollgruppen). Auf der Grundlage der internationalen Datenbasis ist es derzeit nicht möglich, irgendwelche Schlüsse im Hinblick auf die kindliche Gesundheit im Langzeitverlauf zu ziehen, hier sind lange Beobachtungszeiten erforderlich (momentan sind die Individuen der zu beobachtenden Population im Falle der ICSI kaum mehr als zehn Jahre alt).

4.9 Kindliche Fehlbildungen

Fehlbildungen sind **angeborene Fehlanlagen** (morphologische/funktionelle Veränderungen oder Fehler), ihre Herkunft ist häufig unbekannt oder geht auf genetische Faktoren bzw. äußere Einwirkungen (z. B. Infektionen, ionisierende Strahlen, Medikamente, Toxine, intrauterine Lagebesonderheiten mit Sauerstoffmangel, Mangel-/Fehlernährung) zurück (Dufke und Rieß, 2004). Große angeborene Entwicklungsstörungen sind definiert als strukturelle Defekte des Körpers und/oder der Or-

gane, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und behandlungsbedürftig sind. Unter dem Begriff „große Fehlbildungen“ werden alle singulären und kombinierten strukturellen Defekte, Syndrome, Sequenzen und Assoziationen subsumiert (Queißer-Luft und Spranger 2006). Die Prävalenz von Fehlbildungen bzw. genetischen Besonderheiten der Neugeborenen beträgt in der Normalbevölkerung je nach Erfassungsmuster etwa 3 % - 4 % (passive Erfassung, d. h. Meldung bei Entdeckung einer Fehlbildung) bzw. 6 % - 8 % (aktive Erfassung, d. h. standardisiertes Untersuchungsprogramm zur Identifikation von Fehlbildungen einschließlich des Einsatzes apparativer Routine-Diagnostik). Weil die Erfassung angeborener Anomalien nicht allorts systematisch und nach einheitlichen Regeln erfolgt, können Vergleiche schwierig sein. Auf eine Vereinheitlichung stellt das Erfassungsprogramm das **European Register of Congenital Anomalies (EUROCAT)** ab, das auch chromosomale Anomalien den Fehlbildungen zurechnet.

Fehlbildungen führen zu erheblichen Belastungen der betroffenen Kinder und ihrer Eltern, ein Viertel aller kindlichen Todesfälle stehen im Zusammenhang mit großen Fehlbildungen (major malformations). Daher hat die Fehlbildungsproblematik auch im Zusammenhang mit Methoden der assistierten Reproduktion besondere Relevanz, weshalb die Richtlinien zur künstlichen Befruchtung eine sorgfältige Aufklärung von Paaren vor der Entscheidung für eine Behandlung mit Methoden der künstlichen Befruchtung einfordern. Theoretisch ist ein Fehlbildungspotenzial der künstlichen Befruchtung nicht auszuschließen, da bei beeinträchtigten Spermaparametern ein Zusammenhang zu chromosomalen Anomalien besteht und es gerade die andrologische Fertilitätsstörung ist, aufgrund derer eine Indikation zur Durchführung der ICSI gestellt wird. Belegt ist der Zusammenhang zwischen obstruktiver Azoospermie und einem deutlich erhöhtem Risiko für Mutationen im Gen für zystische Fibrose (CFTR-Gen).

Das Risiko künstlich gezeugter Kinder, an genetisch bedingten Defekten zu leiden, betrifft speziell männliche Nachkommen, sofern eine androgene Sterilität Grund für die assistierte Reproduktion war. Hintergrund ist der Umstand, dass in diesen Fällen genetische Faktoren als Ursachen für die Sterilität anzunehmen sind (chromosomale Aneuploidie, Y-chromosomale Mikroschäden, X-chromosomale und autosomale Aberrationen, syndromale Konstellationen und ultrastrukturelle Spermiendefekte). Da das Verfahren der ICSI natürliche Barrieren einer Konzeption überwindet, ist das Risiko entsprechender genetischer Schäden beim Kind nicht auszuschließen. In der Tat existieren Berichte, die auf eine erhöhte Rate chromosomaler Aberrationen im geschlechtsdefinierenden Chromosom nach ICSI abstellen.

Eine weitere Störzone für die epigenetische Reprogrammierung der elterlichen Genome scheint die Präimplantationsphase zu sein, indem die beiden elterlichen haploiden Keimbahngenome hier durch unterschiedliche Mechanismen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten demethyliert werden mit der Folge einer „Methylierungs-Asymmetrie“ der elterlichen Genome während der ersten Zellteilungen. Da die Voraussetzung einer unauffälligen Entwicklung eine korrekte epigenetische Re-

programmierung ist, könnte hier ein möglicher Störmechanismus zu suchen sein. Es fehlen (die notwendigen großzahligen) systematischen Studien, die den diesbezüglichen Einfluss der konventionellen IVF und der ICSI untersuchen. Gerade vor diesem Hintergrund wird die immer wieder diskutierte Verlängerung der Kulturdauer zur besseren Beurteilung der Embryonen, aber auch die Veränderungen der bisherigen Kulturprotokolle zur Optimierung der Wachstumsbedingungen kritisch gesehen.

Hintergrundliteratur zu Kapitel 4

Der Text des Kapitels „Grundlagen“ greift auf u. a. zwei ausführliche Gutachten zurück, die in Zusammenarbeit des KCQ beim MDK Baden-Württemberg und des MDS erstellt wurden:

Bauer S, Simoes E, Boukamp K, Freund J, Mayer E D

Kompetenz-Centrum „Qualitätssicherung/Qualitätsmanagement“ (extern) beim Medizinischen Dienst der Krankenversicherung in Baden-Württemberg
Qualitätssicherung für Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung durch Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)
Gutachten im Auftrag der Spitzenverbände der Gesetzlichen Krankensicherung

Mayer E D, Boukamp K, Bauer S, Simoes E

Kompetenz-Centrum „Qualitätssicherung/Qualitätsmanagement“ (extern) beim Medizinischen Dienst der Krankenversicherung in Baden-Württemberg
Therapieoption Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) bei Fertilisationsversagen im Rahmen der In-Vitro-Fertilisation (IVF)
Gutachten im Auftrag des AOK-Bundesverbandes, November 2005

Deutsches IVF Register

Deutsches IVF Register - Jahrbuch 2004
http://www.meb.uni-bonn.de/frauen/DIR_downloads/dirjahrbuch2004.pdf

Dufke A, Rieß O

Genomisches Imprinting - Einfluß durch IVF und ICSI?
J Reproduktionsmed. Endokrinol. 2004;1(1): 28-32

Feichtinger W, Obruca A, Brunner M

Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection
Lancet. 1995;346(8989): 1566-1567

Felberbaum R, Dahncke W

Das Deutsche IVF-Register als Instrument der Qualitätssicherung und zur Beratung der Patienten
Gynäkologe. 2000;33(11): 800-811

Filicori M, Cognigi GE, Gamberini E, Troilo E, Parmegiani L, Bernardi S

Impact of medically assisted fertility on preterm birth
BJOG. 2005;112(1): 113-117 (Suppl.)

Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ

Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies
BMJ. 2004;328(7434): 261-266

Merlob P, Sapir O, Sulkes J, Fisch B

The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology
Eur J Med Genet. 2005;48(1): 5-11

Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Andersen AN

Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vi-tro fertilization

Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(1): 75-84

Plachot M, Belaisch-Allart J, Maygena JM, Chouraqui A, Tesquier L, Serkine AM

Outcome of conventional IVF and ICSI on sibling oocytes in mild male factor infertility

Hum Reprod. 2002;17(2): 362-369

Queißer-Luft A, Spranger J

Fehlbildungen bei Neugeborenen

Deutsches Ärzteblatt, Jg. 103, Heft 38, 22.9.2006, S. 2464 -2471

Schirren C

Unerfüllter Kinderwunsch - Leitfaden Reproduktionsmedizin für die Praxis

Deutscher Ärzte-Verlag Köln (2003), Hrsg.: Von C Schirren, R Anselm & M Balke-nohl, 3. Aufl., ISBN 3769104102

Van Rumste MM, Evers JL, Farquhar CM, Blake DA

Intra-cytoplasmic sperm injection versus partial zona dissection, subzonal insemination and conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation

Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2): CD001301

5 Methodik

5.1 Konkretisierung der Fragestellung

Um eine gezielte Auswahl und Bewertung der wissenschaftlichen Literatur zu einer medizinischen Fragestellung durchzuführen, geht eine Operationalisierung der Population, der medizinischen Methode, der Vergleichsmethode und der Zielvariablen voraus.

Zusätzlich werden die Studientypen festgelegt, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet erscheinen.

5.2 Fragestellung

Haben Kinder, die mit Hilfe von ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) gezeugt wurden, ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen gegenüber Kindern, die mit Hilfe einer IVF (In-vitro-Fertilisation) ohne ICSI bzw. auf natürlichem Weg gezeugt wurden?

Die einzelnen Parameter wurden folgendermaßen konkretisiert:

Population

Eingeschlossen wurden Studien an Kinderwunsch-Paaren, insbesondere bei Infertilität des Mannes und ihren nach einer ICSI-Behandlung gezeugten, lebend oder tot geborenen Kinder.

Als Vergleichsgruppe wurden Kinderwunsch-Paare und ihre nach einer IVF-Behandlung ohne ICSI gezeugten Kindern oder Paare und ihre natürlich gezeugten Kinder eingeschlossen.

Medizinische Methode

Jede Form der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI).

Vergleichsmethode

A: Jede Form der In-vitro-Fertilisation (IVF) ohne ICSI

B: natürliche Zeugung ohne ärztliche Behandlung

Zielvariablen

Major malformation (große Fehlbildungen):

Für major malformationen oder große Fehlbildungen gibt es keine einheitliche Definition. Die Autoren der thematisch relevanten Studien definieren große Fehlbildungen einheitlich als körperliche Abweichung, die mit dem Leben nicht vereinbar ist, einer operativen Korrektur bedarf und/oder als funktionelle Behinderung betrachtet werden muss. Im Übergangsbereich zwischen major und minor malformationen kann die Einordnung in einer der beiden Gruppen sich von Studie zu Studie unterscheiden.

Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien sind normalerweise der Goldstandard für die Bewertung einer medizinischen Methode. Die hier untersuchte Fragestellung kann aus zwei Gründen nicht in einer kontrollierten randomisierten Studie beantwortet werden.

- In einer randomisierten klinischen Studie müssten Elternpaare zufällig zu einer Zeugung mit Hilfe von ICSI und einer natürlichen Zeugung eines Kindes zugeteilt werden. Hierzu müssten sich eine große Anzahl Elternpaare bereit erklären, weil Fehlbildungen bei Neugeborenen eine seltene Erscheinung sind. Eine solche Interventionsstudie ist aus ethischen Gründen nicht durchführbar.
- Eine solche Studie könnte nur mit grundsätzlich zeugungsfähigen Paaren durchgeführt werden, weil nur diese auch ohne ICSI Kinder bekommen können. Eine Übertragung auf unfruchtbare Paare, die eigentliche Zielgruppe der ICSI, wäre nicht möglich. Dasselbe gilt für einen Vergleich mit Kindern, die durch IVF gezeugt wurden. Kinderwunsch-Paaren wird dann zu einer ICSI Behandlung geraten, wenn eine Befruchtung durch IVF alleine unwahrscheinlich erscheint.

Die Zeugung eines Kindes durch ICSI kann in dieser Fragestellung als möglicher Risikofaktor für Fehlbildungen betrachtet werden und die Höhe des zusätzlichen Risikos im Vergleich zu normal gezeugten Kindern in Kohortenstudien oder Fall-Kontrollstudien untersucht werden. Beobachtungsstudien stellen für diese Fragestellung die höchste erreichbare Evidenz dar. Innerhalb der Beobachtungsstudien kann die Fragestellung in Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien untersucht werden.

Kohortenstudien

Die Kohortenstudie entspricht in ihrem Design weitgehend einer klinischen Studie ohne Randomisierung. Es wird eine Kohorte von Menschen, hier Elternpaaren, eingeschlossen, die entweder gegenüber dem Risikofaktor exponiert sind, also eine Zeugung mit Hilfe von ICSI durchführen, oder nicht exponiert sind. Die Kohorte wird anschließend über den Beobachtungszeitraum verfolgt. Die beiden Gruppen werden hinsichtlich des Auftretens des Zielereignisses, hier der Fehlbildung beim Kind, verglichen. Kohortenstudien bieten sich besonders bei seltenen Expositionen an, weil die Exponierten gezielt in die Kohorte eingeschlossen werden können. Eine Kohortenstudie kann sowohl prospektiv als auch retrospektiv durchgeführt werden. Für eine retrospektive Kohortenstudie muss eine natürliche Kohorte von Menschen vorliegen, deren Exposition mit ausreichender Sicherheit nachträglich festgestellt werden kann. Fehler können in Kohortenstudien z. B. durch unkontrollierte Confounder-Variablen, Selektion und durch Drop-outs bei längeren Beobachtungszeiträumen entstehen. Bei seltenen Zielereignissen müssen entsprechend große Kohorten eingeschlossen werden.

In Kohortenstudien können Inzidenzen der Erkrankung, sowie Relative Risiken (RR) und Odds-Ratios (OR) ermittelt werden.

Fall-Kontroll-Studien

Fall-Kontroll-Studien sind immer retrospektive Studien. Für die vorliegende Fragestellung würden gezielt Kinder mit Fehlbildungen als Fälle eingeschlossen, zu denen jeweils ein oder mehrere Kontrollen gesucht werden. Die Kontrollen sollten den Fäl-

len möglichst ähnlich sein, aber keine Fehlbildungen haben. Für Fälle und Kontrollen wird die frühere Exposition gegenüber dem untersuchten Risikofaktor erhoben. Die Wahrscheinlichkeit, exponiert gewesen zu sein, wird zwischen Fällen und Kontrollen verglichen. Fall-Kontroll-Studien bieten sich besonders bei seltenen Erkrankungen an, weil die Erkrankten gezielt in die Studie eingeschlossen werden können.

Eine wichtige Fehlerquelle in Fall-Kontroll-Studien ist der Recall-Bias, weil sich unter Umständen Fälle und Kontrollen unterschiedlich gut an ihre Exposition erinnern. Bei der vorliegenden Fragestellung ist die Gefahr hierfür aber gering. Die Auswahl der Kontrollen kann ebenfalls zu einem Bias führen. Bei seltenen Expositionen müssen entsprechend viele Fälle und Kontrollen eingeschlossen werden. Durch die fehlende Randomisierung können unkontrollierte Confounder auch in Fall-Kontroll-Studien zu Bias führen. In Fall-Kontroll-Studien ist ausschließlich die Berechnung von Odds-Ratios möglich. Diese können aber bei seltenen Zielereignissen als Relative Risiken gedeutet werden. Inzidenzen der Erkrankung können nicht berechnet werden.

Trennung zwischen Risiko für Fehlbildungen durch die ICSI-Methode von anderen Risikofaktoren der Eltern

Die gesundheitlichen Folgen sind bislang nicht vollständig bekannt. Unter anderem besteht die Möglichkeit, dass die künstliche Zeugung das Risiko für Fehlbildungen erhöht. Hierfür sind zwei grundsätzliche Ursachen denkbar:

- Eltern, die eine ICSI in Anspruch nehmen, haben grundsätzlich ein höheres Risiko für ein fehlgebildetes Kind, weil sie im Durchschnitt älter sind und weil die Infertilität, insbesondere des Vaters, auf genetische oder chromosomale Abweichungen zurückgehen kann.
- Durch die ICSI-Prozedur selbst können Schädigungen des Embryos entstehen, die zu Fehlbildungen des Kindes führen. Zusätzlich kommt es durch die Implantation mehrerer Embryonen häufiger zu Mehrlings-schwangerschaften, die ihrerseits mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko der Kinder verbunden sind.

Diese beiden Ursachen lassen sich in Studien zum Fehlbildungsrisiko nach ICSI-Befruchtung nicht vollständig trennen. Merkmale der Eltern, die eine natürliche Befruchtung unwahrscheinlich machen und gleichzeitig ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bedingen, können als Confounder bzw. Effektmodifikatoren wirksam werden. Die Effekte solcher Faktoren auf den Risikoschätzer können mit statistischen Verfahren bei der Modellierung des Risikos geschätzt werden.

Im konkreten Fall könnten

- genetische Veränderungen der elterlichen Gameten die Ursache für die Unfruchtbarkeit sein, die zum Einsatz von ICSI führt, die wiederum ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko der Kinder bedingt (Kausalkette).
- genetische Veränderungen der elterlichen Gameten sowohl zu Unfruchtbarkeit und damit zu ICSI als auch zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko bei den Kindern führen (Confounder).
- genetische Veränderungen der elterlichen Gameten das Risiko, dass es durch ICSI zu Fehlbildungen beim Kind kommt, erhöhen (Effektmodifikation).

Zusätzlich sind Mischformen dieser Einflussmodelle möglich. Grundsätzlich beeinflussen Kausalketten den Risikoschätzer nicht. Der Einfluss von Confoundern und einfachen Effektmodifikationen kann bei ausreichender Fallzahl gut geschätzt werden, komplexere Effektmodifikationen und Mischformen sind aber nur schwer zu kontrollieren. Eine Kontrolle solcher Einflussfaktoren ist selbstverständlich nur für bekannte und messbare Faktoren möglich.

5.3 Recherchestrategie und Ergebnisse der Literaturrecherche

Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden wissenschaftliche Veröffentlichungen zu folgender Fragestellung gesucht:

„Haben Kinder, die mit Hilfe von ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion) gezeugt wurden, ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen gegenüber Kindern, die mit Hilfe einer IVF (In-vitro-Fertilisation) ohne ICSI bzw. auf natürlichem Weg gezeugt wurden?“. Die Recherche wurde auf den Zeitraum nach 1998 beschränkt.

Die Literaturrecherche wurde im Oktober 2005 durchgeführt. Im Mai 2006 wurde eine Updaterecherche angeschlossen. Die entsprechenden Literaturlisten befinden sich in Kapitel 9.3.

Der Aufbau der Recherche und die zu den einzelnen Schritten gefundenen Treffer sind exemplarisch für die Datenbank Pubmed in Abbildung 1 dargestellt.

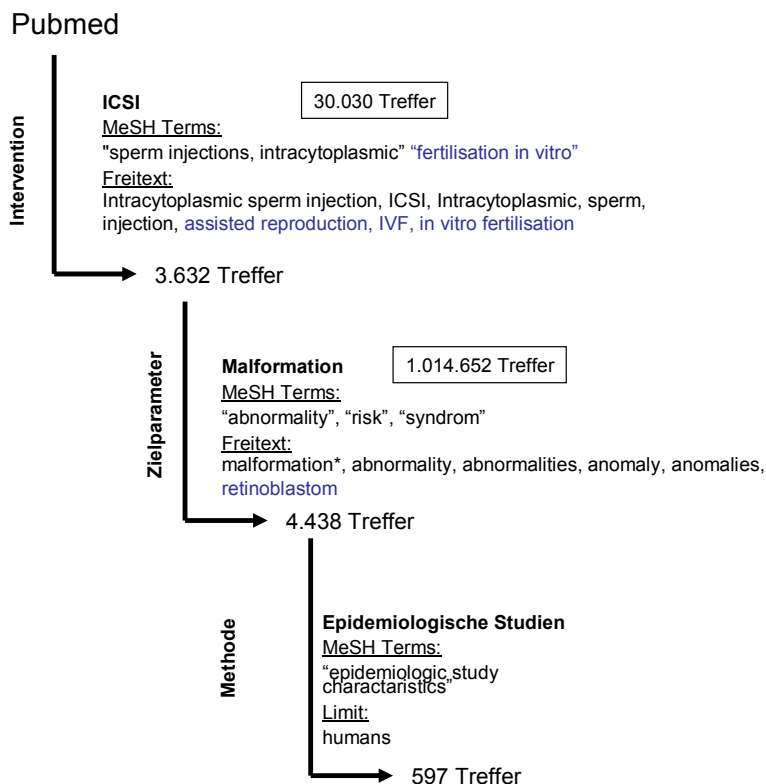


Abbildung 1: Rechercheablauf und -ergebnisse in der Datenbank Pubmed

Zusätzlich zu der Recherche in Pubmed wurden die Literaturdatenbanken Cancerlit, Embase Alert und Embase mit einer entsprechenden Suchstrategie durchsucht. Hierbei wurden zusätzlich 332 Treffer ermittelt. Die Rohliste als Rechercheergebnis beinhaltet insgesamt 929 Artikel. Die Rohliste der Updaterecherche enthielt zusätzlich 42 Dokumente.

Die in der Literaturrecherche gefundenen Treffer wurden in einem zweistufigen Verfahren nach relevanten Studien durchsucht.

Zuerst wurden die Titel und Abstracts der gefundenen Zitate von jeweils zwei Bewertern nach relevanten Studien durchsucht. Alle Studien, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:

- I. Thematisch nicht relevant
- II. Anderes Verfahren als ICSI, IVF, ART
- III. Andere Fragestellung als Fehlbildung, Fehlbildungssyndrome, Retinoblastom, Beckwith-Wiedemann, Angelman, Hirnschädigungen
- IV. Publikationen vor 01/1998
- V. Tierstudien/Grundlagenforschung
- VI. keine klinische oder epidemiologische Studie
- VII. Abstracts und Poster ohne Vollpublikation z. B. Kongressabstracts, editorials, letters
- VIII. Sonstiges (z. B. keine engl./deutsch./franz./span. Publikation)

Eingeschlossen wurden alle Zitate, die von mindestens einem Bewerter für thematisch relevant erachtet wurden.

Im zweiten Schritt wurden die eingeschlossenen Studien erneut von zwei Bewertern auf Grundlage des Volltextes bewertet. Studien, mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:

1. Ergebnisse zu ICSI nicht extrahierbar, Methode ICSI nicht angewandt
2. Studien ohne Vergleich zu IVF und/oder natürliche Zeugung (beinhaltet auch sonstige Sterilitätstherapie)
3. Keine Daten zu Fehlbildungen
 - Studien ohne Fehlbildungsklassifizierung in Bezug auf die Fehlbildungsrate (minor/major nicht unterscheidbar)
 - Studien ohne Aussage über den Ein- oder Ausschluss von Totgeburten/Aborten
4. Kohortenüberschneidung, ältere Version bei Mehrfachpublikation
5. narrativer Review, Übersichtsartikel

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, für die aufgrund der Volltexte deutlich wurde, dass sie die Ausschlusskriterien des ersten Screenings erfüllten.

Unabhängig von diesen Kriterien wurden Studien eingeschlossen, die über „imprinting disorders“ bei durch ICSI gezeugten Kindern berichteten. Auch im zweiten Schritt wurden die Studien eingeschlossen, wenn mindestens einer der Bewerter sie als thematisch relevant einordnete.

Der Ablauf dieser beiden Screeningschritte und die Zahl der jeweils ein- und ausgeschlossenen Literaturstellen sind in Abbildung 2 dargestellt.

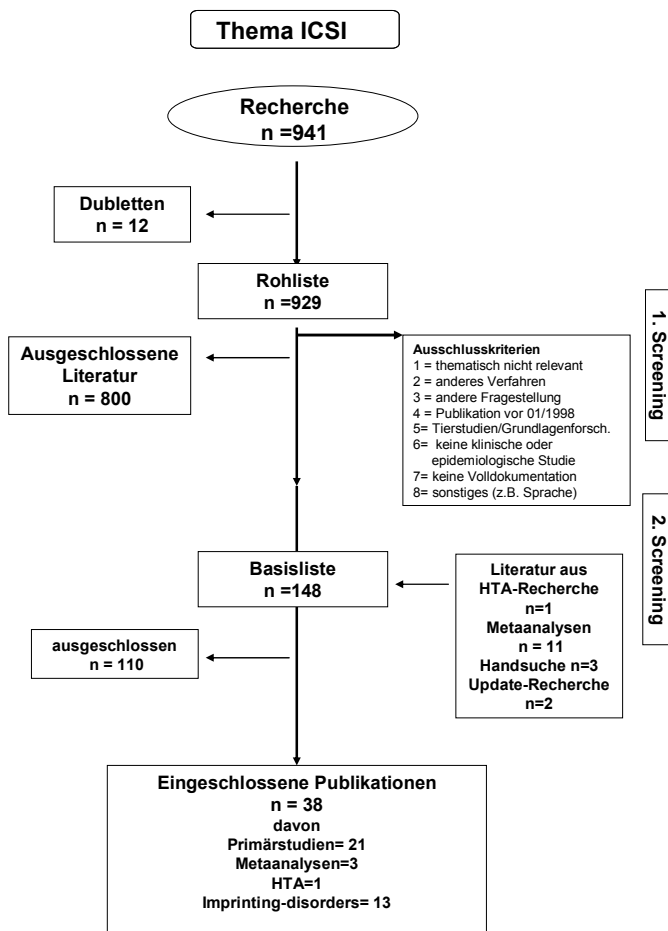


Abbildung 2: Ablauf des zweistufigen Literatur-Screeningverfahrens

Die Rohliste der Updaterecherche enthielt zusätzlich 42 Dokumente, von denen 2 Studien thematisch relevant waren. Zusätzlich wurde eine Recherche nach HTAs in den gängigen HTA-Datenbanken durchgeführt. Aus einer Rohliste von 6 HTAs wurde eine relevante Publikation identifiziert.

Die relevanten Veröffentlichungen wurden mit Hilfe eines an die Fragestellung angepassten Datenextraktionsbogens für Beobachtungsstudien bzw. für Informationssynthesen ausgewertet (siehe Kap. 9.4).

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

6 Ergebnisse: Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Die Literaturrecherche erbrachte für die Fragestellungen: „Haben Kinder, die mit ICSI gezeugt wurden, ein höheres Risiko für major malformationen als Kinder, die mit IVF oder auf natürlichem Weg gezeugt wurden?“ insgesamt vier Informationssynthesen (einen HTA-Bericht und drei Metaanalysen) und 21 Primärstudien. Diese 21 Studien werden in Tabelle 1 dargestellt. In 15 dieser 21 Primärstudien waren die Daten für die Fehlbildungsprävalenz so eindeutig angegeben, dass die Odds Ratio für den Vergleich ICSI-IVF bzw. ICSI-natürliche Zeugung entweder der Studie entnommen oder nachträglich berechnet werden konnte.

Tabelle 1:
Relevante Literaturstellen als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche

Zitat	Kurzzitat	Bemerkung
Informationssynthesen		
Marjoribanks J, Farquhar C, Marshall C 2005 Systematic review of the health risks to the mother, child and family associated with the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI).	Marjoribanks 2005	HTA Australien
Rimm et al. 2004 A metaanalysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children	Rimm 2004	Metaanalyse
Hansen et al. 2005 Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. Human reproduction 20, (2) 328-3380	Hansen 2005	Metaanalyse
Lie RT et al. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. Int J Epidemiol 2005; 34 (3): 696-701.	Lie 2005	Metaanalyse
Primärstudien		
Aytoz A et al. Obstetric outcome of pregnancies after the transfer of cryopreserved and fresh embryos obtained by conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1999; 14 (10): 2619-24.	Aytoz	Gleiche Kohorte wie Bonduelle 2002
Bonduelle M et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum Reprod 2002; 17 (3): 671-94.	Bonduelle 2002	
Bonduelle M et al. Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. Reprod Biomed Online 2004; 9 (1): 91-101.	Bonduelle 2004	
Bonduelle M et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod 2005; 20 (2): 413-9.	Bonduelle 2005	

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Zitat	Kurzzitat	Bemerkung
Bowen JR et al. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. <i>Lancet</i> 1998; 351 (9115): 1529-34.	Bowen	
de Mouzon J et al. Fécondation in vitro par micro-injection et état des enfants à la naissance, en France. [In vitro fertilization by microinjection and conditions of newborns in France]. <i>Reproduction Humaine et Hormones</i> 2003; 16 (6): 427-34.	de Mouzon	Trennung zwischen major und minor Malformationen nicht möglich
Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. <i>Hum Reprod</i> 2001; 16 (3): 504-9.	Ericson	Trennung zwischen major und minor Malformationen nicht möglich
Govaerts I et al. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization. <i>Hum Reprod</i> 1998; 13 (6): 1514-8.	Govaerts	Trennung zwischen major und minor Malformationen nicht möglich
Hansen M et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. <i>N Engl J Med</i> 2002; 346 (10): 725-30.	Hansen	
Hourvitz et al. Neonatal and obstetric outcome of pregnancies conceived by ICSI or IVF. <i>Reprod Biomed Online</i> . 2005 Oct;11(4):469-75.	Hourvitz	Odds Ratio nicht berechenbar
Katalinic A, Rosch C, Ludwig M Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. <i>Fertil Steril</i> 2004; 81 (6): 1604-16.	Katalinic	Gleiche Kohorte wie Ludwig/Katalinic
Kuwata T et al. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. <i>Twin Res</i> 2004; 7 (3): 223-7.	Kuwata	
Ludwig M, Katalinic A Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. <i>Reprod Biomed Online</i> 2002; 5 (2): 171-8.	Ludwig/Katalinic	
Olson CK et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. <i>Fertil Steril</i> 2005; 84 (5): 1308-15.	Olson	
Palermo GD et al. ICSI and its outcome. <i>Semin Reprod Med</i> 2000; 18 (2): 161-9.	Palermo	
Place I, Englert Y A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. <i>Fertil Steril</i> 2003; 80 (6): 1388-97.	Place	
Sutcliffe AG et al. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. <i>Lancet</i> 2001; 357 (9274): 2080-4.	Sutcliffe 2001	
Sutcliffe AG et al. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. <i>Fertil Steril</i> 2003; 79 (3): 512-6.	Sutcliffe 2003	

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Zitat	Kurzzitat	Bemerkung
Van Golde R et al. A retrospective follow-up study on intracytoplasmic sperm injection. J Assist Reprod Genet 1999; 16 (5): 227-32.	van Golde	
Wennerholm UB et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. Hum Reprod 2000; 15 (4): 944-8.	Wennerholm	Odds Ratio nicht berechenbar
Westergaard HB et al. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. Hum Reprod 1999; 14 (7): 1896-902.	Westergaard	

6.1 Ergebnisse der Informationssynthesen

Zu der hier untersuchten Fragestellung wurden vier thematisch relevante aktuelle Informationssynthesen gefunden.

HTA-Bericht

Der HTA-Bericht Majoribanks et al. 2005 „Systematic Review of the health risks to the mother, child and family associated with the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI)“ der New Zealands Guidelines Group untersucht unter anderem auch das Risiko für Fehlbildungen, Chromosomenanomalien und imprinting disorders.

Der Bericht liefert valide und im Wesentlichen nachvollziehbar dargestellte Aussagen zu der für die PG relevanten Fragestellung. Die Ergebnisse sind auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar. Die systematische Analyse der Datenlage ergibt keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos für major Fehlbildungen zwischen IVF und ICSI bei Follow-up im ersten Lebensjahr.

Es bleibt allerdings fraglich, ob durch die Berechnung von Metaanalysen aus den selektierten Studien die Aussagekraft zur Frage der major Fehlbildungen erhöht werden kann. Ob die vier zu major Fehlbildungen metaanalytisch berechneten Studien vergleichbare Fehlbildungsklassifikationen verwendet haben, ist nicht beurteilbar, da dies Kriterium bei der systematischen Datenextraktion nicht im Einzelnen dargestellt wurde. Heterogen ist der Rechenansatz zur Ermittlung der Fehlbildungsrate mit unterschiedlicher Berücksichtigung der Fehlbildungsfälle bei Totgeburten und induzierten Aborten.

Die Methode der Gewichtung der 4 Studien wird nicht beschrieben, es bleibt daher unklar, warum die von den Fallzahlen her zweitgrößte Studie (1.816 ICSI-Kinder, Hurst 2001) fast das gleiche Gewicht hat wie eine Publikation mit nur 301 ICSI-Kindern (Hansen 2002). Diese mit 20 % gewichtete Studie findet sich in den ansonsten systematisch und vollständig dargestellten Datenextraktionen nicht (Hurst 2001), sodass die Aussagen zur Qualität dieser Studie nicht überprüft werden können. Aus der Qualitätsbeurteilung in Tab. 2 geht hervor, dass bei dieser Studie keine Informationen zur Vergleichbarkeit der IVF/ICSI Gruppen vorlagen.

Die spärliche Datenlage zur Frage von imprinting disorders wird im Überblick dargestellt, es ergeben sich Hinweise für ein erhöhtes Risiko für das Beckwith-Wiedemann

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?
-

Syndrom durch Techniken der assistierten Reproduktion insgesamt, vergleichende Studien zu ICSI versus IVF wurden zu dieser Thematik nicht gefunden.

Metaanalysen

Es wurden drei aktuelle Metaanalysen zu den relevanten Fragestellungen analysiert. Die Metaanalyse Lie 2005 vergleicht ICSI-Kinder mit IVF-Kindern, während die Metaanalysen Rimm 2004 und Hansen 2005 die Fehlbildungsraten von IVF- und ICSI-Kindern gemeinsam mit Fehlbildungsraten natürlich gezeugter Kinder vergleichen.

Die Metaanalyse **Lie et al. 2005** ist eine qualitativ hochwertige, nachvollziehbar dargestellte Metaanalyse von Studien, die ICSI- und IVF-Kohorten hinsichtlich der Rate von großen Fehlbildungen vergleicht. Er verfolgt zwei methodische Ansätze, die folgende Ergebnisse zeigen:

1. Metaanalyse aus 4 systematisch selektierten klinischen Vergleichsstudien zeigt keine signifikante Risikoerhöhung für ICSI gegenüber IVF. RR = 1.12, 95% CI: [0.97–1.28]

Relevante Verzerrungen durch Unterschiede der Vergleichsgruppen erscheinen aufgrund der eingegrenzten Fragestellung (IVF versus ICSI) unwahrscheinlich. Es sind keine erheblichen Unterschiede bei Altersstruktur, Mehrlingen, Medikation, Inanspruchnahme von PND/PID anzunehmen. Trotz unterschiedlicher gesetzlicher Vorgaben und resultierender Unterschiede bei Embryonenselektion, induzierten Aborten bzw. Mehrlingen in den betrachteten Ländern erscheint die Übertragbarkeit gegeben.

Eine Schwäche ist die mangelnde Darstellung der in den eingeschlossenen Studien verwendeten Fehlbildungsklassifikationen und des Untersuchungsmodus. Auf mögliche Verzerrungen durch unterschiedliche Klassifikation/unterschiedlichen Erfassungszeitpunkt wird von den Autoren jedoch hingewiesen.

Trotz der Beschränkung auf nur vier Studien umfasst diese Metaanalyse $n_{\text{ICSI}} = 5395$ und $n_{\text{IVF}} = 13\,086$ ($n_{\text{ges}} = 18481$) untersuchter Kinder.

2. Erweiterung der Metaanalyse um Registerdaten aus vier Ländern weist die Risikoerhöhung zwischen ICSI und IVF als signifikant aus (OR: 1,2; 95 % CI:[1,09-1,31]

Da genauere Angaben zur Definition großer Fehlbildungen in den Registerdaten und zum Prozedere der Untersuchung fehlen, kann die Ursache dieser divergenten Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit nicht weiter geklärt werden.

Fazit: Die Metaanalyse liefert einen Beleg mit hoher Aussagekraft, dass für die betrachteten Fehlbildungen in den vier eingeschlossenen klinischen Studien keine prozessbedingte Risikoerhöhung durch die ICSI-Methode gegenüber konventioneller IVF besteht. Dieser Befund lässt sich mit Registerdaten aus vier Ländern allerdings nicht bestätigen.

6 Ergebnisse:

Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Die Metaanalyse **Hansen et al. 2005** vergleicht die Rate der großen Fehlbildungen für IVF- und ICSI-Kinder gemeinsam mit der Rate für natürlich gezeugte Kinder. Die ICSI-Kinder werden nicht getrennt von den IVF-Kindern ausgewertet, so dass die Fragestellung nicht ganz mit der Fragestellung dieses Berichts übereinstimmt.

Die Metaanalyse aller 25 Studien zeigt eine signifikante Risikoerhöhung für Fehlbildungen durch ART (IVF und ICSI) mit einer Odds Ratio von 1,29, 95 %CI [1,21-1,37]. In den sieben Reviewer-selektierten Studien ist die Odds Ratio der gemeinsamen Auswertung etwas höher und liegt bei 1,40 (95 % CI 1,28–1,53).

Die Metaanalyse liefert valide und nachvollziehbar dargestellte Aussagen zur gewählten Fragestellung. Es fehlen genaue Angaben zu den Fehlbildungsklassifikationen, Verzerrungen durch Pränataldiagnostik/selektive Aborte sind möglich. Die Autoren begründen ihr Vorgehen, nicht für Mehrlinge zu adjustieren damit, dass hohe Mehrlingsraten bei ART methodenimmanent und daher ohne Adjustierung mitzuzählen sind. Da jedoch Mehrlingsschwangerschaften auch bei natürlicher Konzeption ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko haben und die Rate bei ART durch die Anzahl der transferierten Embryonen (bzw. hierzu existierende Gesetzesvorgaben in den Ländern) beeinflusst wird, können hier Verzerrungen zuungunsten der ART resultieren. Separate Daten für ICSI sind nur mit Einschränkung verfügbar.

Fazit: Da die Fragestellung der Metaanalyse nicht mit der Fragestellung des vorliegenden Berichtes identisch ist, kann Hansen et al. lediglich Hinweise für relevante Kriterien zur Selektion/Methodenbewertung liefern und einige Studien, die die Fragestellung der PG (Fehlbildungsrisiko bei ICSI) speziell adressieren identifizieren (z. B. Hansen et al 2002, Bonduelle et al 2002). Die hier gefundene signifikante Risikoerhöhung (40 %, 1.40 (95 % CI 1.28–1.53) durch ART insgesamt (IVF und ICSI) gegenüber spontaner Konzeption ist allerdings als wichtiger Nebenaspekt zu bewerten.

Die Metaanalyse **Rimm et al. 2004** untersucht das Risiko von major Fehlbildungen bei IVF- und/oder ICSI-Kindern im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern unter besonderer Berücksichtigung von Mehrlingen. 19 Studien erfüllten die Einschlusskriterien für die Metaanalyse.

Die Fehlbildungs-Raten der ICSI-Kinder bei Einlingen und ICSI-Kindern bei Mehrlingen sowie die Fehlbildungs-Rate der ICSI-Kinder insgesamt unterschieden sich nicht signifikant von den entsprechenden Kontrollgruppen der natürlich gezeugten Kinder. Das Gleiche gilt für die mit IVF gezeugten Kinder im Vergleich zu den natürlich gezeugten Kindern. In einer gemeinsamen Auswertung der mit IVF oder ICSI gezeugten Kinder ergab sich im Vergleich zu den natürlich gezeugten Kindern ein signifikant erhöhtes Risiko (OR 1,29, 95 % CI [1,01-1,67]).

Durch die großzügigen Einschlusskriterien kommt es zu einer hohen Anzahl eingeschlossener Studien, die eine hohe Heterogenität hinsichtlich relevanter Kriterien aufweisen. Wie aus den vergebenen Qualitätsscores hervorgeht, war insbesondere die Vergleichbarkeit von Messzeitpunkt bzw. - Art in 5 der eingeschlossenen Studien nicht gegeben. Über den Einschluss von Totgeburten/elektiven Aborten wird nicht berichtet. Ein adäquates Matching für den relevanten Faktor Alter war laut Autoren in vielen Studien nicht durchgeführt worden. Die Schwächen der eingeschlossenen Studien werden ausführlich beschrieben und mögliche resultierende Verfälschungen der Ergebnisse aufgezeigt.

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?
-

Fazit: Die Metaanalyse zeigt keine signifikante Risikoerhöhung durch ICSI. Für ART insgesamt ergibt sich jedoch eine signifikante, ca. 30 % ige Risikoerhöhung (OR 1,29, 95 % CI:[1,01 – 1,67]. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch zahlreiche mögliche Verzerrungen innerhalb der Primärstudien in Frage gestellt.

6.2 Ergebnisse der Primärstudien

In Tabelle 2 sind alle aufgefundenen Studien zusammengestellt, aus deren Daten die Odds Ratio für das Fehlbildungsrisiko (major malformationen) der ICSI-Kinder im Vergleich zu IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kontrollen angegeben wurde, oder nachträglich berechnet werden konnte. In den meisten Studien war das Fehlbildungsrisiko nicht die primäre Zielvariable, sondern häufig nur ein zusätzlich berichtetes Ergebnis. Die Studien Katalinic 2004 und Ludwig und Katalinic 2002/2003 berichten über die gleiche Kohorte ICSI-Kinder im Vergleich zu unterschiedlichen Kontrollgruppen. Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse wird deswegen nur die Studie Katalinic 2004 einbezogen. Dasselbe gilt für Aytoz 1999 in Bezug auf Bonduelle 2002. Die kleine Studie Kuwata 2004 wurde als einzige ausschließlich an Zwillingen durchgeführt und deswegen nicht im Vergleich mit den anderen Studien graphisch dargestellt.

Die Datenextraktionsbögen der Studien finden sich im Anhang unter 9.4.

6 Ergebnisse:

Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Tabelle 2:

Ergebnisse der Studien, aus denen eine OR für den Vergleich ICSI-IVF oder ICSI-natürliche Zeugung errechnet werden kann

Zitat	Land	Größe der ICSI-Kohorte	Herkunft der Daten	Fehlbildungsrate	Rohe OR [95%CI]	Max. adjustierte OR [95%CI]
Bonduelle et al. (2002)	Belgien	ICSI: 2840 IVF: 2955	Prospektive Kohorte	ICSI: 0,034 IVF: 0,038	ICSI/IVF: 0,89 [0,67-1,17]	
Bonduelle et al. (2004)	Belgien Schweden USA	ICSI: 300 K: 266	ICSI: Prospektive Kohorten K: Retrospektive Vergleichsgruppe	ICSI: 0,063 K: 0,03	ICSI/K: 2,18 [0,9-5,1] 1, 4, 5	ICSI/K: 2,53 [1,07-5,98] 10
Bonduelle et al. (2005)	Belgien UK Schweden Dänemark Griechenland	ICSI: 504 IVF: 437 K: 538	Prospektive Kohorten, teilweise Registerdaten	Nach Geburt ICSI: 0,03 IVF: 0,02 K: 0,02 Nach 5 Jahren ICSI: 0,061 IVF: 0,041 K: 0,022	Nach Geburt: ICSI/IVF: 1,64 [0,73-3,69] ICSI/K: 1,82 [0,83-3,98] Nach 5 Jahren: ICSI/IVF: 1,52 [0,84-2,73] ICSI/K: 3,44 [1,68-7,05] 1, 4, 5	Nach 5 Jahren: ICSI/K: 2,54 [1,13- 5,71] 1, 4, 6, 7, 8, 11
Bowen (1998)	Australien	ICSI: 89 IVF: 84 K: 80	Prospektive Kohorte	ICSI: 0,045 IVF: 0,036 K: 0,05	ICSI/IVF: 1,27 [0,28-5,85] ICSI/K: 0,89 [0,22-3,7] 1,2,3	
Hansen (2002)	Australien	ICSI: 301 IVF: 837 K: 4000	Registerdaten	ICSI: 0,086 IVF: 0,09 K: 0,042	ICSI/IVF: 0,94 [0,59-1,50] ICSI/K: 2,2 [1,3-3,3]	ICSI/K: 2,0 [1,0-3,2] 1, 3, 5, 9

6 Ergebnisse:

Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Katalinic et al. (2004)	Deutschland	ICSI: 3372 K: 8016	ICSI: Prospektive Kohorte K: Registerdaten	ICSI: 0,088 K: 0,061	ICSI/K: 1,48 [1,27-1,72]	ICSI/K: 1,24 [1,02-1,5] 1, 13, 14
Kuwata (2004)	Japan	ICSI: 84 IVF: 148 K: 188	Prospektive Kohorte Nur Zwillinge	ICSI: 0,13 IVF: 0,074 K: 0,021	ICSI/IVF: 1,88 [0,78-4,54] ICSI/K: 6,93 [2,1-22,5]	ICSI/K: 6,7 [2,1-21,9] 1
Ludwig/Katalinic (2002/2003)	Deutschland	IICSI: 3372 K: 30940	ICSI: Prospektive Kohorte K: Registerdaten	ICSI: 0,086 K: 0,069	ICSI/K: 1,29 [1,13-1,46] 10	
Olson (2005)	USA	ICSI: 476 IVF: 986 K: 6374	IVF und ICSI Registerdaten	IVF+ICSI: 0,062 K: 0,044		ICSI/IVF: 0,86 [0,54-1,38] 1,2,3
Palermo (2000)	USA	ICSI: 2059 IVF: 1796	Prospektive Kohorte eines Instituts	ICSI: 0,011 IVF: 0,017	ICSI/IVF: 0,84 [0,37-1,11]	
Place (2003)	Belgien	ICSI: 66 IVF: 52 K: 59	Für Endpunkt Fehlbildungen: Retrospektive Kohorten	ICSI: 0,076 IVF: 0,058 K: 0,051	ICSI/IVF: 1,34 [0,3-5,88] ICSI/K: 1,53 [0,35-6,7]	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12,
Sutcliffe et al. (2001)	UK	ICSI: 208 K:221	ICSI und K: Retrospektive Kohorte, gematched	ICSI: 0,048 K: 0,045	ICSI/K: 1,07 [0,43-2,62]	
Sutcliffe (2003)	Australien	ICSI: 56 K: 39	Retrospektive Kohorte	ICSI: 0,09 K: 0,128	ICSI/K: 0,69 [0,18-2,55]	1,4,5,6,7,8,

6 Ergebnisse:

Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Van Golde (1999)	Spanien (Daten) / Niederlande (Auswertung)	ICSI: 120 IVF: 132	Retrospektive Kohorten	ICSI: 0,017 IVF: 0,03	ICSI/IVF: 0,54 [0,1-3,02]	
Westergaard (1999)	Dänemark	ICSI: 177 IVF: 1913 K: 2228	Registerdaten	ICSI: 0,017 IVF: 0,049 K: 0,046	ICSI/IVF: 0,33 [0,11-1,06] ICSI/K: 0,36 [0,11-1,14] 1, 2, 3, 4	

Das Ergebnis wurde kontrolliert für folgende Variablen:

- 1 Alter der Mutter
- 2 Mehrlingsschwangerschaft
- 3 Parität
- 4 Alter des Kindes
- 5 Geschlecht des Kindes
- 6 Bildungsgrad der Mutter
- 7 soziale Klasse
- 8 geographische Region
- 9 Korrelation bei Zwillingen
- 10 Zentrumseffekt
- 11 Raucher und Alkoholeinnahme der Mutter
- 12 Ethnie
- 13 Fehlbildungen der Eltern
- 14 frühere Schwangerschaft mit fehlgebildetem Kind

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Es wurden 15 Studien gefunden, die die Fehlbildungsrate von ICSI-Kindern mit der von IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern verglichen. Es handelte sich um sechs Studien, in denen zumindest die ICSI-Kohorte prospektiv angelegt war, die Vergleichskohorte war dagegen fast immer retrospektiv. Sechs Studien waren rein retrospektive Kohortenstudien und vier Studien wurden mit Registerdaten durchgeführt und werden als retrospektive Studien mit Sekundärdaten eingestuft. Es liegen damit Studien auf der Evidenzstufe II und III vor, wobei die retrospektiven Kontrollen und die Sekundärdaten weitere Einschränkungen der Validität bedeuten. Fall-Kontroll-Studien wurden zu den beiden Fragestellungen nicht durchgeführt.

In den meisten Studien waren die major malformationsraten nicht der primäre Endpunkt der Studie, sondern sie wurden mit einer Anzahl weiterer Schwangerschafts- und Geburtsendpunkten erhoben. Die Vergleiche zwischen den Kohorten mit unterschiedlicher Zeugung haben damit eher einen hypothesengenerierenden Charakter.

Die Validität der dargestellten Studien ist in allen Fällen eingeschränkt. Wichtigste Gründe sind die größtenteils kleinen Studienkollektive, die eingeschränkte Vergleichbarkeit der Kohorten innerhalb der Studien, die Auswertung von Sekundärdaten und das multiple Testen. Die Extraktionen der einzelnen Studien und die Einschätzung ihrer Validität sind im Anhang dargestellt.

Insgesamt fiel die große Variabilität in den Fehlbildungsraten zwischen den Studien auf, die in der Darstellung in Abbildung 3 deutlich wird. Sowohl in den Kohorten der IVF- und ICSI-Kinder, als auch in den Kohorten der natürlich gezeugten Kinder gab es zwischen den Studien große Unterschiede. Für die ICSI-Kohorten lagen die Fehlbildungsraten zwischen 1 % und 13 %, für die IVF-Kohorten zwischen 2 % und 9 % und für die natürlich gezeugten Kinder zwischen 2 % und 13 %. Die Varianzen zwischen den Studien waren insgesamt deutlich größer als die Varianzen innerhalb der Studien. Die Fehlbildungsraten der einzelnen Studien sind aus Tabelle 2 zu entnehmen.

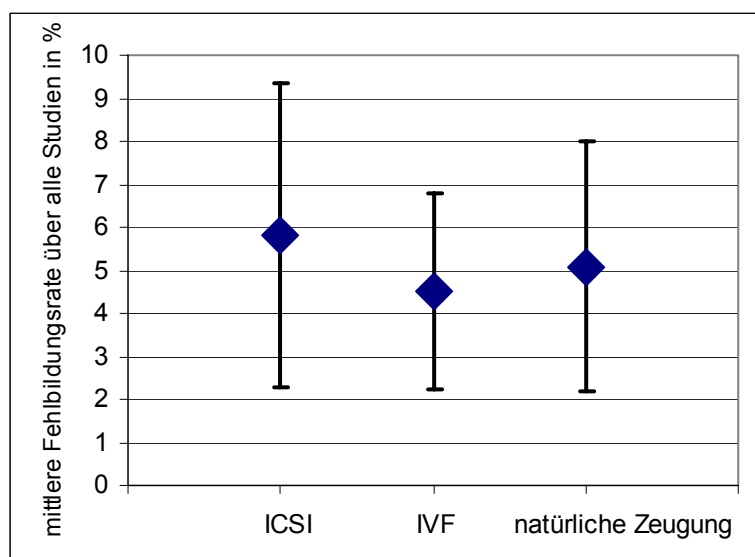


Abbildung 3: Varianz der Fehlbildungsraten zwischen den 15 Studien, dargestellt als Mittelwerte und Standardabweichungen.

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Aufgrund der großen Variabilität in den Grundrisiken für Fehlbildungen werden im Folgenden ausschließlich Relative Risikoschätzer (Odds Ratios) deskriptiv miteinander verglichen und keine quantitative Metaanalyse berechnet.

Fragestellung 1:

Haben ICSI-Kinder ein höheres Risiko für major malformationen als IVF-Kinder?

Insgesamt beantworteten 9 der 15 eingeschlossenen Studien diese Fragestellung. In Abbildung 4 werden die Odds Ratios und Konfidenzintervalle in Abhängigkeit von der Größe der Kohorte (logarithmierte Skala) dargestellt. Die Nummerierung der Studien erfolgt daher beginnend mit der Studie der größten Kohorte.

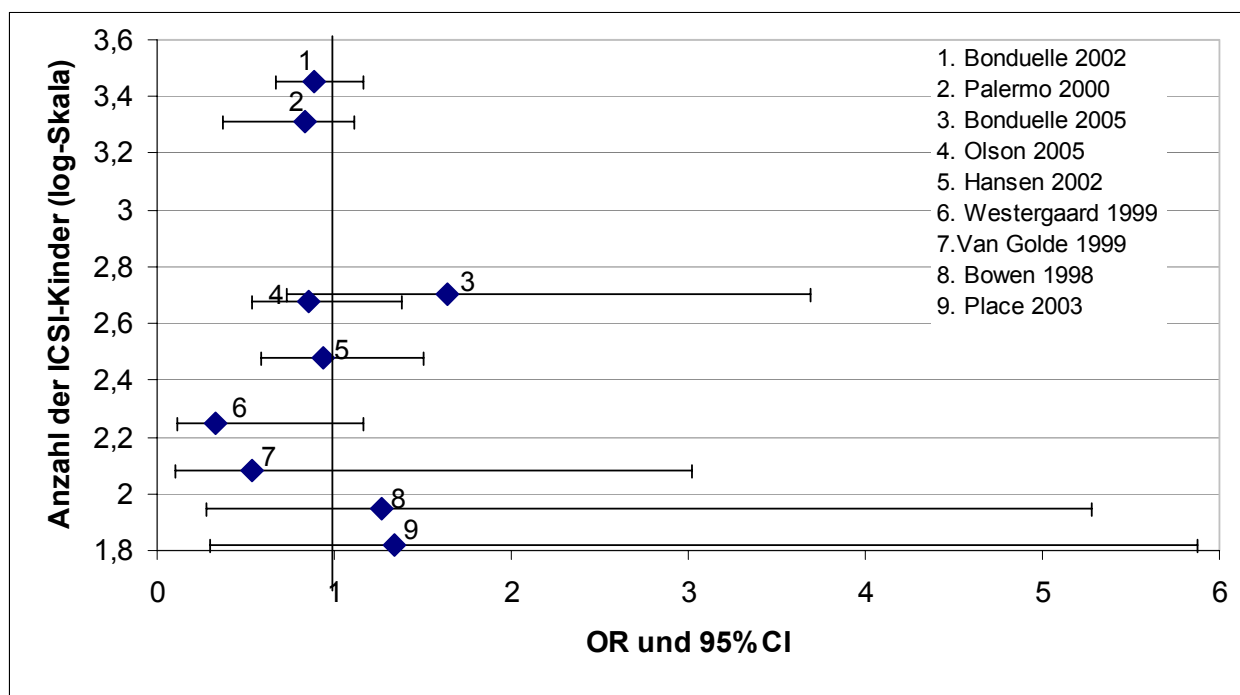


Abbildung 4: Odds Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle der einzelnen Studien für den Vergleich zwischen ICSI und IVF in Abhängigkeit von der Studiengröße.

Keine der Studien zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen ICSI- und IVF-Kindern ($p \leq 0,05$). In sechs der neun Studien liegen die ORs unter eins. Das Fehlbildungsrisiko der ICSI-Kinder war in diesen Studien kleiner als das der IVF-Kinder. Die beiden Studien mit ICSI-Kohorten mit mehr als 1000 Kindern gehörten zu dieser Gruppe. In drei Studien lag die OR über 1. Das Risiko der ICSI-Kinder war in diesen Studien höher als das der IVF-Kinder. Die höchste in einer der Studien beobachtete OR war 1,64 (Bonduelle et al. 2005).

Die beiden Studien mit den mit Abstand größten Kohorten zeigen deutlich übereinstimmende Ergebnisse mit den OR 0,84 und 0,89. Die Unterschiede sind aber auch hier nicht signifikant.

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Registerstudien, die zu anderen Zwecken erhobene Daten für die Auswertung nutzen, haben eine Reihe zusätzlicher möglicher Fehlerquellen im Vergleich mit Studien mit Primärdaten. Abbildung 5 entspricht der Darstellung in Abbildung 4 unter Ausschluss der drei Registerstudien (Olson 2005, Hansen 2002 und Westergaard 1999).

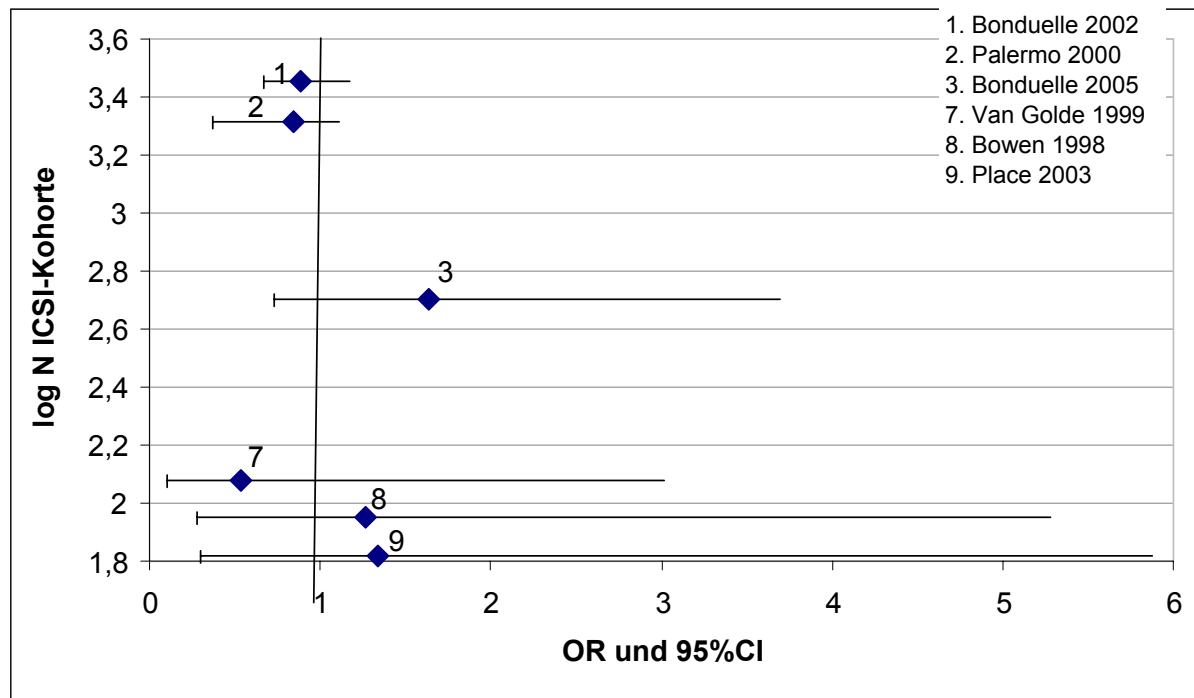


Abbildung 5: Gleiche Darstellung wie Abbildung 4 ohne Registerstudien

Von den sechs Studien mit Primärdaten zeigen drei Studien ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko der ICSI-Kinder, drei Studien zeigen ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko der IVF-Kinder. Das Gesamtergebnis bleibt damit auch bei Beschränkung auf die Studien mit eigener Datenerhebung unverändert.

Die Studie Kuwata et al. 2004, die an einer Kohorte von Zwillingspaaren durchgeführt wurde, zeigt ein nicht-signifikant höheres Risiko für ICSI-Kinder (OR=1,88, 95 %CI=[0,78.4,54]).

Fazit:

Es liegt kein Hinweis darauf vor, dass mit Hilfe einer ICSI gezeugte Kinder ein höheres Risiko für major malformationen tragen als mit Hilfe von IVF gezeugte Kinder.

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

Fragestellung 2:

Haben ICSI-Kinder ein höheres Risiko für major malformationen als natürlich gezeugte Kinder?

Insgesamt beantworten acht der 15 Studien diese Fragestellung. Die maximal adjustierten Odds Ratios sind in Abbildung 6 mit ihren 95 %-Konfidenzintervalle gegen den Logarithmus der Größe der ICSI-Kohorte aufgetragen.

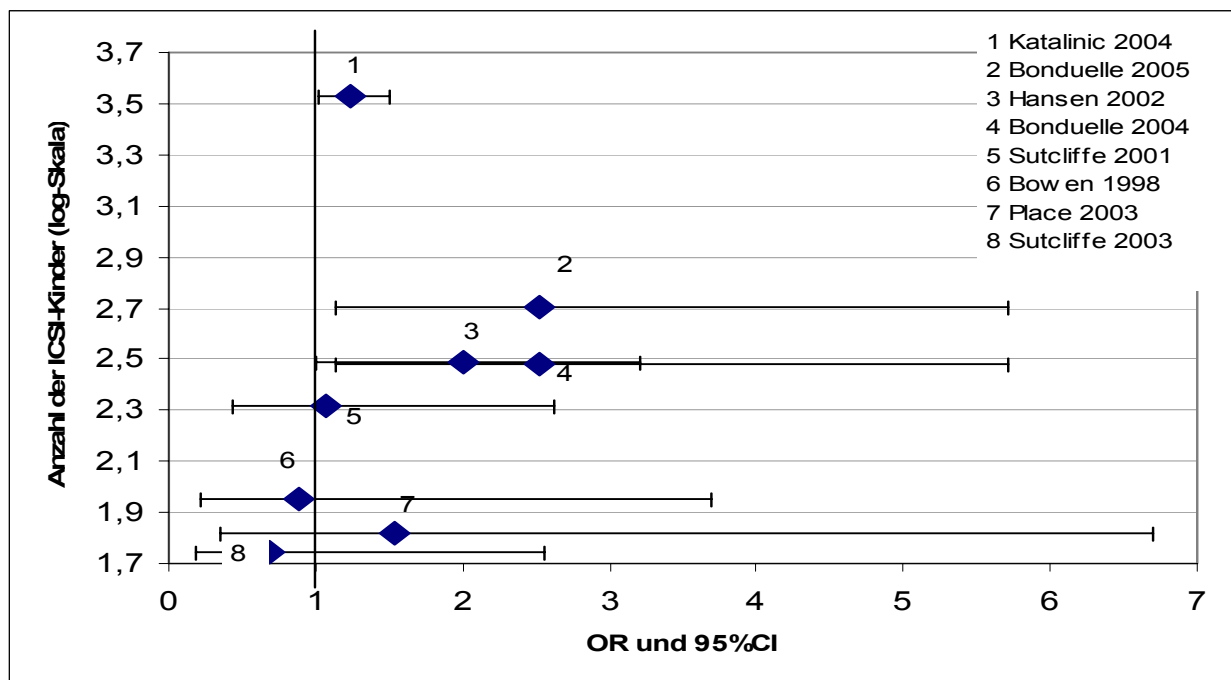


Abbildung 6: Odds Ratios und 95 %-Konfidenzintervalle der einzelnen Studien für den Vergleich zwischen ICSI und natürliche Zeugung in Abhängigkeit von der Studiengröße.

Die Studienergebnisse zu dieser Fragestellung sind deutlich heterogener als die Studienergebnisse zum Vergleich ICSI-IVF. Dies deutet auf größere Verzerrungen durch weitere Risikofaktoren für Fehlbildungen hin, die zwischen normal zeugungsfähigen Paaren und Kinderwunschpaaren ungleich verteilt sind.

Die mit Abstand größte und als prospektive Kohortenstudie mit retrospektiver Vergleichsgruppe im Vergleich hochwertige Studie Katalinic 2004 zeigt ein signifikant um 24 % (OR: 1,24, 95 %CI[1,02-1,5]) erhöhtes Risiko für ICSI-Kinder im Vergleich zu normal gezeugten Kindern, mit einer major Fehlbildung zur Welt zu kommen.

Sechs der acht Studien ergeben für den Vergleich der Fehlbildungsraten von ICSI-Kindern und normal gezeugten Kindern eine OR größer als eins, in drei dieser Studien ist diese erhöhte OR signifikant auf dem 5 %-Niveau. In drei dieser Studien liegt die OR bei zwei oder darüber, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen in zwei Studien signifikant ist. Zwei der acht Studien zeigen eine nicht-signifikante OR kleiner als eins.

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?
-

Fazit:

Die Tatsache, dass die fünf Studien (drei davon signifikant) mit den größten ICSI-Kinder-Kohorten ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei den ICSI-Kindern zeigen, kann als Hinweis auf ein erhöhtes Risiko gedeutet werden. Die hohe Wahrscheinlichkeit für Bias durch Selektion und Confounding und die Heterogenität der Ergebnisse lassen aber keinen endgültigen Schluss zu. Im Vergleich zu diesen Ergebnissen fand die Metaanalyse von Rimm et al. 2004 für ICSI- und IVF-Kinder gemeinsam ein signifikant erhöhtes Risiko (RR=1,29) im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern. Die Metaanalyse von Hansen et al. 2005 fand dagegen keinen signifikanten Unterschied in der Fehlbildungsrate für ICSI-Kinder allein im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern, wohl aber für ART-Kinder insgesamt im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern (RR=1,4).

6.3 Neu veröffentlichte Daten aus dem Mainzer Geburtenregister

Nach Beendigung des Recherchezeitraums wurde eine weitere relevante Studie mit deutschen Daten veröffentlicht, die an dieser Stelle kurz beschrieben werden soll. Die Studie Queißer-Luft und Sprangler 2006 stellt eine Analyse von Registerdaten des Geburtenregisters Mainzer Modell dar. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von Sekundärdaten. Im Geburtenregister Mainzer Modell werden alle Neugeborenen der drei Mainzer Geburtskliniken erfasst, nachdem sie innerhalb der ersten Lebenswoche von einem in Neonatologie und klinischer Genetik geschulten Kinderarzt standardisiert klinisch und sonographisch untersucht wurden. Totgeborene Kinder und Aborte werden ab der 16. Schwangerschaftswoche erfasst. Die Art der Zeugung wird, gemeinsam mit anderen Faktoren, vor der Geburt erfasst.

Die vorliegende Auswertung umfasst den Beobachtungszeitraum 1990 bis 2001. In diesem Zeitraum wurden 40.083 Kinder erfasst. Es wurden 2.560 major malformationen diagnostiziert. Die OR der ICSI-Kinder im Vergleich zu den natürlich gezeugten Kindern betrug 2,8 95 %CI [1,8 – 4,5] und liegt damit etwas höher als die Odds Ratios der in Abbildung 6 dargestellten Studienergebnisse für die entsprechende Fragestellung. Das Konfidenzintervall überlappt drei der insgesamt acht Risikoschätzer und alle bis auf ein Konfidenzintervall der anderen Studien. Es liegt damit insgesamt im Trend der anderen Studien. Die neu veröffentlichten Ergebnisse aus dem Mainzer Geburtenregister geben einen zusätzlichen Hinweis darauf, dass eine ICSI-Zeugung das Risiko für major malformationen im Vergleich zu einer natürlichen Zeugung erhöht.

6.4 Ergebnisverzerrungen durch vorgeburtliche Selektion

Die bisher dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Fehlbildungsraten lebend geborener Kinder. Es besteht die Möglichkeit, dass eine erhöhte Fehlbildungsrate der ICSI-Kinder zum Zeitpunkt der Geburt bereits wieder ausgeglichen ist, weil ein Teil der Kinder mit Fehlbildungen durch natürliche oder künstliche Selektion nicht lebend geboren werden. Von den dargestellten Studien können nur wenige diese Frage beantworten, weil sie Informationen über die gesamte Schwangerschaftsphase von ICSI-Kindern im Vergleich zu IVF-Kindern oder natürlich gezeug-

- 6 Ergebnisse:
Haben ICSI-Kinder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich mit IVF-Kindern oder natürlich gezeugten Kindern?

ten Kindern gesammelt haben. Grundsätzlich ist ein solcher Vergleich nur für die prospektiven Kohorten möglich. Rein prospektive Kohortenstudien liegen nur für den Vergleich zwischen ICSI- und IVF- gezeugten Kindern vor.

Die umfassendsten Daten über die vorgeburtliche Phase liefert die Studie Bonduelle 2002, die die größte prospektive Kohortenstudie für den Vergleich von ICSI- und IVF-Kindern. Die Ergebnisse werden in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 3: Mögliche Einflussfaktoren auf das Fehlbildungsrisiko in der Studie Bonduelle 2002

	ICSI (3.073 Schwangerschaften)	IVF (3.329 Schwangerschaften)
Nur biochemische Schwangerschaft	8,2 %	11,8 %
Extrauterine Schwangerschaft	1,6 %	2,2 %
Verlust des Fetus vor der 20. Schwangerschaftswoche	13,9 %	13,2 %
Schwangerschaftsabbruch	0,6 % N=18 9 Karyotypisierung 1 DNA-Diagnose 8 Fehlbildung im Ultraschall	0,7 % N=23 10 Karyotypisierung 11 Fehlbildung im Ultraschall 1 psychologische Gründe 1 nicht bekannt
Lost to follow up in der Schwangerschaft	2,4 %	2,6 %
Lebend und tot geborene Kinder	73,3 %	69,5 % (sig.)
Anteil totgeborener Kinder bezogen auf alle geborenen Kinder (> 20. Woche bzw. > 500)	1,7 %	1,33 %

Insgesamt führten in diesen Kohorten signifikant mehr ICSI-Schwangerschaften zur Geburt eines lebenden oder toten Kindes als IVF-Schwangerschaften. Die Fehlbildungen der Kinder, die nach der 20. Schwangerschaftswoche tot geboren wurden, gingen in die Berechnung des Fehlbildungsrisikos für die beiden Kohorten ein. Die Informationen über die Verluste vor der 20. Schwangerschaftswoche geben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko der ICSI-Kinder im Vergleich zu den IVF-Kindern. Insbesondere konnte keine erhöhte Abtreibungsrate von möglicherweise fehlgebildeten Kindern in der ICSI-Kohorte beobachtet werden.

7 Diskussion: Erklärungsansätze für die beobachtete Varianz der Fehlbildungsrate

Um die Frage der Fehlbildungshäufigkeit bei ICSI im Vergleich zu IVF bzw. normal konzipierten Kindern zu untersuchen, wurden insgesamt 21 Studien extrahiert. Aus 15 dieser Studien ließen sich die oben dargestellten Odds Ratios für major malformations berechnen. Wie bereits dargestellt, wurde eine hohe Varianz der Fehlbildungsraten zwischen den Studien beobachtet. Im Folgenden wurden die 21 Studien auf Faktoren zur Erklärung dieser unterschiedlichen Raten hin untersucht.

Im Verlauf einer Behandlung mit Methoden der assistierten Reproduktion können 3 prinzipielle Risiken die resultierende Fehlbildungsrate beeinflussen:

- chromosomale Anomalien der beteiligten Gameten
- die zur Stimulation eingesetzte Medikation
- die Injektion der Eizelle bei ICSI (Bypass der natürlichen Selektion an der Eizellmembran bei Injektion, Beschädigung der Eizelle, Einbringen von Fremdsubstanz, z. B. Kulturmedium).

Je nachdem, ob kryokonservierende Verfahren eingesetzt werden oder nicht, können auch durch diesen zusätzlichen Arbeitsschritt Schäden induziert werden.

Die folgende Tabelle gibt an, welche Publikationen Angaben zu den unterschiedlichen selektionssensiblen Prozeduren enthalten:

Tabelle 4: Berichtsqualität der Studien hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Fehlbildungsraten

Genet. Beratung	Bonduelle 2002, Govaerts, Palermo bei TESE/MESA, van Golde	
Spermiogramm	Bonduelle 2004, Bonduelle 2005, Bowen 1998, Govaerts, Katalinic, Palermo, Sutcliffe 2001	
geburtshilfl. Anamnese	Bowen 1998, Katalinic	
Embryoselektion/PID	Aytoz, Bonduelle 2002, Palermo	
Kryokonservierung	Ausschluss Einschluss gesondert	Govaerts, Katalinic, Kuwata, Ludwig/Katalinic, Place Olson, Sutcliffe 2001, Wennerholm Aytoz, Westergaard
Pränataldiagnostik	van Golde, Wennerholm, Westergaard	
Induzierte Aborte	Aytoz, Bonduelle 2002, de Mouzon (auch Red. höhergrad. Mehrlinge), Ericson, Govaerts, Hansen, Katalinic, Olson, Wennerholm, Westergaard	

Während man über potentiell schädigende Wirkungen der Stimulationsmedikation auf reifende Eizellen nur gelegentliche Hinweise in der Literatur findet, ist der Zusammenhang zwischen Spermiogrammparametern und dem Auftreten chromosomaler Anomalien z. B. besser belegt. Hier liegt der Ansatzpunkt zur genetischen Beratung aufgrund der bei einem Kinderwunschpaar erhobenen anamnestischen Daten

sowohl zur geburtshilflichen Anamnese als auch zum Spermiogramm. Eine weitere Möglichkeit, potentielle Risikoträger im Laufe der Behandlung zu eliminieren, besteht in der Selektion vor Embryotransfer sowie in der Abortinduktion bei pathologischen Befunden in der Pränataldiagnostik.

Schließlich ist die Zählweise aufgetretener Fehlbildungsfälle ausschlaggebend für die resultierende Rate. Hier kommt es auf die Sorgfalt an, mit der alle Behandelten am Ende berücksichtigt werden. Entscheidend ist die Frage, ob auch Befunde aus Aborten, induzierten Aborten und Totgeburten im Endergebnis enthalten sind.

Die Autoren der extrahierten 21 Studien berichten in 4 Fällen von einer stattgehabten genetischen Beratung, 7 erwähnen das Spermiogramm als mögliches Selektionskriterium bei der Indikation zur Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion, 2 gehen näher auf die geburtshilfliche Anamnese ein. Ein Screening auf cystische Fibrose bei Fehlen des Vas deferens erwähnt lediglich Van Golde.

Zum Beispiel machen Wennerholm et. al keine Angaben zur genetischen Beratung ihrer Klientel, beziehen sich allerdings in einer früheren Publikation derselben Autoren, die sich auf den Berichtszeitraum zwischen Dezember 1993 und September 1995, deren Ergebnisse folglich in der hier betrachteten Publikation zur Inzidenz kongenialer Fehlbildungen bei ICSI-Kindern von 2000 (Berichtszeitraum 1993 – 1998) enthalten sind, der Hinweis auf eine primäre Selektion für den Einschluss zur Behandlung sehr wohl findet: "This attitude... (gemeint ist die ablehnende Haltung von 67 % der Kinderwunschpaare gegenüber der invasiven Pränataldiagnostik) ...has led us to karyotype all couples before ICSI and not to accept couples with a genetic disorder even if this identifies only part of the possible risks".

Es zeigen sich also bereits erhebliche Unterschiede darin, welche Patienten mit welchen Vorbefunden und welcher Art der genetischen Beratung zur Behandlung zugelassen werden.

Die nächste Möglichkeit zur Risiko-Selektion ergibt sich vor Embryo-Transfer. Zu diesem Punkt äußern sich drei der einundzwanzig Autoren, wobei der Einsatz einer Präimplantationsdiagnostik und deren etwaiger Handhabung nicht zur Sprache kommt. Fünf Arbeiten weisen darauf hin, dass ihre Daten Ergebnisse kryokonservierter Behandlungszyklen ausschließen. Drei schließen diese ein, in zwei Arbeiten werden sie gesondert ausgewiesen und elf machen zu diesem Punkt keine Angaben.

Zum Einsatz einer Pränataldiagnostik bzw. dem Vorkommen induzierter Aborte nach Etablierung einer Schwangerschaft äußern sich elf der einundzwanzig Autoren. Einer von ihnen (de Mouzon) geht auch sorgfältig auf die Reduktion höhergradiger Mehrlinge ein. Zehn Arbeiten äußern sich nicht zu diesem Problem. Nach EUROCAT-Definition verlangt die Berechnung der Fehlbildungsrate auch die Berücksichtigung induzierter Aborte nach folgender Formel: $\text{affected lifebirths} + \text{affected fetal deaths} + \text{induced abortions for malformation/lifebirths} + \text{stillbirths}$.

Diese präzise Angabe ist in der Hälfte der extrahierten Studien nicht möglich. Auch bei Studien mit gleichem Erstautor wird nicht immer einheitlich über die oben aufgeführten Kriterien der Selektion berichtet. Bonduelle berichtet z. B. in ihrer Publikation über eigene Patienten im Jahre 2002 über die Durchführung einer genetischen Beratung, über induzierte Aborte und über den Ausschluss der Präimplantationsdiagnostik. In den beiden Arbeiten aus 2004 und 2005, die Ergebnisse im Ländervergleich darstellen, finden sich lediglich für einen Teil der Fälle Angaben zum Spermiogramm.

Ein weiteres Problem, das die hohe Varianz der Fehlbildungsraten zum Teil erklären kann, liegt in der unterschiedlichen Anwendung der Definition für die Unterscheidung großer und kleiner Fehlbildungen. Zwar verwenden die meisten Autoren die Formulierung, dass als „major malformation“ zählt, was operativer Korrektur bedarf und/oder als funktionelle Behinderung betrachtet werden muss. Allerdings zeigt sich bereits innerhalb der EUROCAT-Nomenklatur an dieser Stelle eine Inkonsistenz, nämlich da wo die operationsbedürftigen Inguinalhernien in der EUROCAT-Auflistung für minor malformations aufgeführt werden. Eine ganze Reihe für von EUROCAT abweichenden Zählweisen finden sich in Appendix 1 „Numbered list of minor malformations“ aus der Publikation von Bonduelle et. al 2002. Hier werden atriale Septumdefekte dann als minor malformation gezählt, wenn diese sich spontan verschließen. Eine solche Differenzierung sieht EUROCAT nicht vor, denn sie verlangt mindestens zwei Untersuchungen des betroffenen Kindes zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Dasselbe gilt sinngemäß für ventriculäre Septumdefekte. Inguinalhernien werden in der Arbeit von Bonduelle abhängig vom Gestationsalter, nämlich bei Geburt vor der 36. Schwangerschaftswoche als minor malformation gezählt, Nabelhernien, wenn sie größer als 1 cm vorgefunden werden. Hypospadien zählen bei EUROCAT als major malformation und werden nicht weiter anatomisch differenziert. Eine Hydrozele kommt bei Bonduelle dann als minor malformation zur Sprache, wenn sie nach einem Jahr noch existiert, bei EUROCAT unabhängig von ihrer Persistenz. Auch zum vesikouretralen Reflux kennt EUROCAT keine Altersdifferenzierung. Eindeutig zählt EUROCAT die bei Bonduelle als minor deklarierte Analstenose zu den major malformations, dasselbe gilt für Syn- und Polydaktylien sowie den Klumpfuß.

Die Auswirkung dieser unterschiedlichen Handhabung der Definition für den Begriff „major malformation“ kann gut im direkten Vergleich zur Wertung der Fehlbildungsrate zwischen Place 2003 und Bonduelle 2002 dargelegt werden. Während die Patienten von Place und Englert an der französischsprachigen freien Universität Brüssels im Zeitraum von April 1998 bis März 2000 behandelt wurden, berichtet Bonduelle über die an der flämischsprachigen Universität Brüssel in der Zeit 1991 bis 1999 erzielten Behandlungsergebnisse. Für die ICSI-Kohorten werden Missbildungsraten von 7,6 bzw. 3,4 % aufgeführt. Die bei Place erwähnten 7 Fehlbildungsfälle der ICSI-Kohorte erhielten eine unterschiedliche Zuordnung zu minor bzw. major malformation, in Abhängigkeit des Bewertungsschemas. Die folgende Übersichtstabelle führt die unterschiedlichen Bewertungen explizit auf. Die Ergebnisse in der Summe unterscheiden sich beträchtlich:

Tabelle 5: Zuordnung einiger Fehlbildungsdiagnosen in den Studien Place, Bonduelle und im EUROCAT

Mißbildungsbefunde bei 7 Kindern nach ICSI	Place	Bonduelle	EUROCAT
6. Finger	major	major	major
retroauric. Dermoidcyste	minor	minor	minor
Hypospadie + Inguinalhernie	major	nicht eindeutig zuzuordnen	major
2 Inguinalhernien	major	je nach Gestationsalter	minor
Kryptochidismus	major	nicht eindeutig zuzuordnen	minor
Naevus flammeus	minor	minor	minor
2003	5/7	1/7	2/7

Während Place 5 der 7 benannten Fälle den Status major malformation zuschreiben würde, käme Bonduelle auf 1 von 7 und EUROCAT auf 2 von 7. Da es sich bei den Fehlbildungsraten nach assistierter Befruchtung stets um geringe Fallzahlen handelt, kann eine solch unterschiedliche Zuordnung für die Varianz der resultierenden Befunde ausschlaggebend sein - ganz unabhängig davon, dass diese Form der Ratenermittlung sich nur auf die lebendgeborenen Kinder bezieht und nicht wie in der oben angegebenen EUROCAT-Formel gefordert, auch die Missbildungen bei Totgeborenen und induzierten Aborten berücksichtigt.

Fazit:

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen für major malformation und den häufig fehlenden Informationen zu möglichen Selektionsmaßnahmen vor der Zeugung und während der Schwangerschaft ist eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Studien, die Fehlbildungsraten nach künstlicher Befruchtung untersuchen, nicht gegeben.

8 Imprintingfehler

Imprintingfehler entstehen aufgrund von Störungen epigenetischer Prozesse während der Gametogenese und/oder während der Präimplantationsphase der befruchteten Eizelle (De Rycke et al. 2002).

Epigenetische Modifikationen beeinflussen die Genexpression ohne das Genom zu verändern (Allegrucci et al. 2005, zit. aus Jones u. Takai 2001). Sie sind im Gegensatz zu Genmutationen reversibel (De Rycke et al. 2002). Ein Schlüsselmechanismus epigenetischer Prozesse sind Änderungen der Methylierungsmuster bestimmter DNA-Sequenzen. Durch Methylierung wird ein Gen so modifiziert, dass es nicht mehr transkribiert werden kann.

Ein Embryo erhält seine Gene mit den darauf abgebildeten Methylierungsmustern je zur Hälfte von Vater und Mutter. Jedes Gen findet sich daher in zwei Ausprägungen oder Allelen, wobei die meisten Gene auch von beiden Allelen exprimiert werden. Bei einigen Genen ist jedoch die monoallele Expression für die weitere Entwicklung essentiell wichtig.

Im Embryo kommt es zu einer Art Konkurrenzsituation zwischen mütterlichen und väterlichen Genen. Durch das Löschen bestimmter Muster und erneuter Programmierung wird eine normale Entwicklung des Embryos erst ermöglicht (De Rycke et al. 2002). Dieser Imprintingprozess ist sowohl vom Geschlecht des Embryos als auch von der mütterlichen oder väterlichen Herkunft bzw. Prägung der Gene abhängig (Reik 1996). Bestimmte Gene werden als Folge des Imprintings entweder nur auf dem mütterlichen oder nur auf dem väterlichen Allel exprimiert.

Während diese im frühen Embryo geschlechts- und elternabhängig entstandenen epigenetischen Muster in somatischen Zellen über das gesamte Leben weitgehend stabil bleiben, verläuft das Imprinting in den Geschlechtszellen in mehreren Schritten während der gesamten Gametogenese weiter bis zur vollständigen Entwicklung reifer Oozyten bzw. reifer Spermien (Swales u. Spears 2005).

Die meisten der bisher identifizierten Imprintinggene spielen eine wichtige Rolle beim Größenwachstum, bei der neurologischen Entwicklung und bei der Karzinomentstehung (Allegrucci et al. 2005). Viele der beim Klonen auftretenden Schwierigkeiten sind wahrscheinlich auf Imprintingdefekte zurückzuführen (Morgan et al. 2005).

Die genauen Regulierungsprozesse sind noch nicht vollständig geklärt. Die meisten Erkenntnisse stammen aus Experimenten mit Mäusen, In-vitro-Studien an verschiedenen Spezies, v. a. an Zuchtvieh (z. B. LOS: large offspring syndrome nach ART), und von Untersuchungen an relativ seltenen humanen Erkrankungen.

Im Tiermodell führen Störungen der Imprintingprozesse je nach Zeitpunkt und Ausmaß zu den unterschiedlichsten Ausprägungen, u. a. gestörtes Größenwachstum, Sterilität, neurologische Störungen, Verhaltensauffälligkeiten, Entwicklung von Tumoren, prä- oder perinatales Absterben, verkürzte Lebensdauer. Auch Effekte, die eine Generation überspringen und erst in der Enkelgeneration auftreten, werden im Mäusemodell beobachtet. Künstlich ausgelöste Superovulationen von Mäuseweibchen

und die Kulturbedingungen bei IVF-Mäuseembryonen haben einen großen Einfluss auf die Häufigkeit epigenetischer Defekte.

Diese tierexperimentellen Beobachtungen können Implikationen für die beim Menschen angewandten Verfahren der künstlichen Befruchtung haben (Swales u. Spears 2005), bei denen theoretisch die Gefahr besteht, den Imprintingprozess zu stören, z. B. durch die Verwendung noch nicht vollständig ausgereifter Geschlechtszellen (z. B. Verwendung testikulärer Spermatozoen bei ICSI) oder durch technische Manipulationen während imprintingsensitiver Entwicklungsphasen.

Ebenso ist bei ICSI theoretisch möglich, dass durch die Verwendung auffälliger Spermatozoen, mit denen es unter natürlichen Bedingungen nie zu einer Befruchtung gekommen wäre, eventuell bereits beim Vater vorhandene Imprintingfehler an die Nachkommen weitergegeben werden.

In den letzten Jahren erschienen die ersten Veröffentlichungen, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen künstlicher Befruchtung und einer Häufigkeitszunahme bestimmter seltener Erkrankungen aufmerksam machten. Am häufigsten werden das Beckwith-Wiedemann- und das Angelman-Syndrom genannt, seltener das Prader-Willi-Syndrom und das Retinoblastom sowie einige andere seltene Syndrome wie z. B. das Silver-Russel-Syndrom. Bei diesen Störungen werden Imprintingfehler als eine mögliche Ursache diskutiert, in einigen Fällen konnten Imprintingfehler bereits nachgewiesen werden. Die Publikation von Niemitz und Feinberg aus dem Jahr 2004 gibt einen kurzen Überblick über den molekulargenetischen Wissensstand (Niemitz und Feinberg 2004).

Bei den Veröffentlichungen zu Imprintingfehlern handelt es sich in der Regel um nicht kontrollierte, retrospektive Untersuchungen und Einzelfallstudien bzw. Fallserien. Diese Studientypen sind aufgrund ihrer kleinen Fallzahl und ihrer Anfälligkeit für Verzerrungen aller Art nicht geeignet, Kausalitäten nachzuweisen, können aber Hinweise auf mögliche Zusammenhänge liefern und zur Bildung von Hypothesen beitragen.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Literaturrecherche nach Krankheitsbildern geordnet zusammengefasst. Die Datenextraktionen finden sich im Anhang.

- A. Beckwith-Wiedemann-Syndrom
- B. Angelman- und Prader-Willi-Syndrom
- C. Retinoblastom
- D. Imprintingdefekte allgemein

8.1 A. Beckwith-Wiedemann-Syndrom

8.1.1.1 Hintergrund

Zur Häufigkeit des Beckwith-Wiedemann-Syndroms finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben: von 1:77.000 bis 1:8.000. Am häufigsten wird die Inzidenz mit 1:15.000 angegeben. Es handelt sich um eine Störung auf dem Chromosom 11, welche mit Riesenwuchs, Makroglossie, Fehlbildungen der Bauchwand und Tumoren (z. B. Wilms-Tumore) einhergeht.

8.1.1.2 Literatur

Die Recherche ergab sieben Publikationen, wobei eine (Maher, Afnan und Barratt 2003) den Wissensstand zusammenfasst. Eine Publikation beschreibt den Fall eines Zwillingspärchens nach ICSI, bei dem eines der Kinder an Beckwith-Wiedemann-Syndrom erkrankt ist und einen Klinefelter-Karyotyp 47, XXY aufweist während der zweite Zwilling völlig unauffällig ist. Eine weitere Besonderheit dieses Falls ist, dass es sich um ein dizygotes monochorioten Zwillingspärchen handelt (Yoon et al. 2005). In zwei Publikationen wird der Anteil der BWS-Kinder, die mittels künstlicher Befruchtung gezeugt wurden mit dem Anteil der künstlich gezeugten Kinder in der Allgemeinbevölkerung verglichen (DeBaun, Niemitz und Feinberg 2003; Maher et al. 2003). Die Arbeitsgruppe um Halliday versucht ebenfalls die Frage zu beantworten, ob der Anteil von ART bei BWS höher ist (Halliday et al. 2003). Es ist die einzige Untersuchung zum Thema, die den Versuch unternimmt durch Matching von Kontrollen potentielle Störfaktoren auszuschalten. Die Arbeit von Chang schließlich versucht anhand der Reproduktionsanamnese von BWS-Patienten gemeinsame Faktoren zu finden, die ursächlich für die Entstehung des Syndroms bei ART sein könnten (Chang et al. 2005). Keine der Untersuchungen vergleicht ICSI mit konventioneller IVF.

Tabelle 6: Studien zum Zusammenhang Beckwith-Wiedemann-Syndrom und künstliche Befruchtung

	Population	Ergebnisse	Imprintingdefekte	Fazit der Autoren
DeBaun et al. 2003	279 BWS-Fälle	Prävalenz von ART bei 65 BWS-Fällen mit bekannter Reproduktionsanamnese: 4,6 %	Bei 6 von 7 BWS-Fällen nach ART (davon 5x ICSI) waren Imprintingdefekte auf Chromosom 11 nachweisbar.	BWS nach ART 6x häufiger
USA	BWS-Register	im Vgl. zu 0,76 % in der Allg.-bevölkerung → BWS nach ART 6x häufiger		

	Population	Ergebnisse	Imprintingdefekte	Fazit der Autoren
Maher et al. 2003	149 BWS-Fälle	Prävalenz von ART bei BWS: 4 % (6 Fälle: 3x ICSI, 3x IVF konv.) im Vgl. zu 0,997 % in der Allgemeinbevölkerung	nicht untersucht	BWS mit ART assoziiert, wobei wahrscheinlich ein Faktor ursächlich ist, der sowohl bei der konventionellen IVF als auch bei ICSI vorkommt.
UK		Differenz von erwartetem zu beobachtetem Wert statistisch signifikant		
Gicquel et al. 2003	149 BWS-Fälle	Prävalenz von ART bei BWS: 4 % (6 Fälle: 2x ICSI, 4x IVF konv.) im Vgl. zu 1,3 % in der Allgemeinbevölkerung	Bei allen 6 BWS-Fällen nach ART (und weiteren 84 BWS-Fällen nach spontaner Konzeption) zeigt sich der gleiche Imprintingdefekt an 11p15.	Assoziation von BWS mit ART, keine Hinweise auf Begünstigung von BWS durch bestimmte ART-Prozedur.
Frankreich				
Halliday et al. 2003	37 BWS-Fälle und 148 nach Geburtsdatum des Kindes, Parität und Alter der Mutter gemachte Kontrollen	ART-Anteil bei BWS 10,81 % im Vgl. zu 0,67 % bei den Kontrollen	nicht untersucht	Assoziation von BWS und ART. Risiko für die Geburt eines Kindes mit BWS nach ART ca. 9-mal höher.
Australien				
		19 BWS-Fälle nach ART, davon 2x nur Hormontherapie, 5x IVF konv., 4x ICSI, 1x IVF + ICSI		
Chang et al. 2005	341 BWS-Fälle (gleiches Register wie DeBaun 2003)	ART-Eltern im Schnitt älter, Einkommen höher. Reproduktionsanamnese (u. a. verwendetes Verfahren, verwendetes Kulturmedium, Zeitpunkt des Embryotransfers) aber so unterschiedlich, dass bis auf die hormonelle Stimulation kein gemeinsamer Faktor oder Trend erkennbar wurde.	nicht untersucht	Der einzige gemeinsame Faktor war die hormonelle Stimulation.
USA				
Yoon et al. 2005	Fallbericht über ein dizygotes monochoriotes gleichgeschlechtliches	2 Jungen nach ICSI wg. Oligospermie Zwilling A: Karyotyp 47, XXY und klinischer		
USA				

Population	Ergebnisse	Imprintingdefekte	Fazit der Autoren
Zwillingspärchen.	Beckwith-Wiedemann-Diagnose (Makroglossie, Omphalozele, Inguinalhernie, Hemihypertrophie), wobei die molekulargenetische Ursache unklar blieb. Zwilling B: klinisch unauffällig, normaler Karyotyp. Weitere Besonderheit: Dizygote Zwillinge mit diamniot-monochorialer Plazenta (2. in der Literatur beschriebener Fall).		

8.2 B. Angelman- und Prader-Willi-Syndrom

8.2.1.1 Hintergrund

Die Häufigkeit des Angelman-Syndroms wird in der Literatur mit 1 : 20.000 bis 1 : 10.000 angegeben. Es wird durch eine Störung auf dem Chromosom 15 verursacht. Die betroffenen Kinder zeigen vielfältige neurologische und kognitive Behinderungen. Das auffällige Gangbild und das fröhliche Wesen, verbunden mit häufigem oft unbegründetem Lächeln oder Lachen veranlasste den Erstbeschreiber Dr. Harry Angelman zur Bezeichnung „Happy-Puppet-Syndrom“. Die Lebenserwartung ist in der Regel nicht eingeschränkt, jedoch sind die Betroffenen zeitlebens auf die Hilfe anderer angewiesen.

Das Prader-Willi-Syndrom kommt mit 1 : 10.000 vor. Es liegt eine Störung auf dem Chromosom 15 vor, die zu mehr oder weniger ausgeprägten Verzögerungen der geistigen und motorischen Entwicklung führt. Die Kinder sind zu Beginn hypoton und zeigen Saug-Schluck-Schwierigkeiten. Die Ernährung in der Neugeborenenperiode kann sehr schwierig sein. Im Verlauf entwickelt sich dann eine Polyphagie, die zu Fettleibigkeit und daraus resultierenden Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen führen kann. Die Geschlechtsorgane sind unterentwickelt und die meisten Betroffenen erreichen nicht die Geschlechtsreife. Soziale und psychiatrische Probleme können auftreten.

8.2.1.2 Literatur

Es fanden sich keine kontrollierten Studien. Die Recherche ergab zwei Einzelfallstudien zum Angelman-Syndrom (Cox et al. 2002; Orstavik et al. 2003), eine Fallserie, die die Assoziation zwischen Subfertilität, Fertilitätstherapie und Angelman-Syndrom untersucht (Ludwig et al. 2005) und eine Follow-up-Studie, die eine Gruppe von ICSI-Kindern direkt nach der Geburt auf Imprintingdefekte am Chromosom 15 und im weiteren Verlauf auf klinische Symptome für Angelman- und Prader-Willi-Syndrom untersucht (Manning et al. 2000). Keine der Untersuchungen vergleicht ICSI mit konventioneller IVF.

Tabelle 7: Studien zum Zusammenhang Angelman- oder Prader-Willi-Syndrom und künstliche Befruchtung

	Population	Ergebnisse	Imprintingdefekte	Fazit der Autoren
Manning et al. 2000	92 ICSI-Kinder	92 Kinder von 72 Paaren nach ICSI (83x Ejakulat; 2x Verwendung von Spendersamen wg. 47, XXY)	Keine Methylierungsfehler an Chromosom 15q11-q13 (Blutabnahme direkt nach Geburt).	Kein erhöhtes Risiko für AS oder PWS nach ICSI.
Belgien	<u>Fragestellung:</u> Imprintingdefekte auf Chromosom 15 und klinische Symptome für AS und/oder PWS nach ICSI		Keine klinischen Symptome oder Auffälligkeiten im Verlauf des Follow-up (Alter der Kinder zwischen 5 Monaten und 4 Jahren).	
Cox et al. 2002	2 AS-Fälle nach ICSI	2 Mädchen, 32 und 36 Monate alt mit AS-Diagnose.	Bei beiden Kindern fanden sich Methylierungsfehler auf Chromosom 15.	Da AS ein seltenes Ereignis ist und Imprintingfehler bei < 5 % der AS-Fälle vorkommen, spricht allein die Tatsache, gleich 2 AS-Fälle mit Imprintingfehlern zu finden für ein erhöhtes Risiko nach ICSI.
USA, D		Zeugungsart in beiden Fällen: ICSI wg. Oligospermie. Kinder und Eltern genetisch unauffällig.		
Orstavik et al. 2005	1 AS-Fall nach ICSI	1 Mädchen, 3 Jahre, mit AS-Diagnose.	Beim Kind fanden sich Methylierungsfehler auf Chromosom 15, bei den Eltern war die Methylierung unauffällig.	Bei der Seltenheit der Ereignisse, sprechen 3 Fälle (siehe Cox et al. 2002) für ein erhöhtes Risiko nach ICSI.
N		Zeugungsart: ICSI wg. IVF (konv.)-Versagen. Spermien unauffällig. Kind und Eltern genetisch unauffällig.		

	Population	Ergebnisse	Imprintingdefekte	Fazit der Autoren
Ludwig et al. 2005	Fragestellung: Assoziation zwischen AS und Subfertilität	16 von 79 (20 %) AS-Patienten von subfertilen Paaren:	Imprintingdefekte bei 4 der 16 Kinder, davon 2x ohne Therapie, 1x Hormontherapie und 1x ICSI.	Das Risiko für Imprintingfehler ist bereits bei Subfertilität erhöht. Das Risiko erhöht sich durch eine Fertilitätstherapie noch weiter.
D	Rekrutierung von AS-Fällen über Selbsthilfegruppen (SH), 270 Mitglieder kontaktiert	8x ohne Therapie 8x mit Therapie (davon 5x nur Hormontherapie und 3x ICSI).	RR=6,25 [1,68;16]	
	Studienpopulation: 79 SH-Mitglieder, Selbstauskunft zu Fertilität über Fragebogen	Von diesen 16 Kindern und ihren Eltern werden Speichel- oder Blutproben angefordert.	Subgruppenanalyse nach Art der Fertilitätstherapie und nach Therapie ja/nein: RR in allen Subgruppen erhöht.	Das absolute Risiko bleibt aber auch nach Fertilitätstherapie gering.
	Def. Subfertilität: Zeitraum bis zur gewünschten Schwangerschaft > 2 Jahre und/oder Fertilitätstherapie.			

8.3 C. Retinoblastom

8.3.1.1 Hintergrund

Das Retinoblastom kommt mit einer Häufigkeit von 1 : 18.000 vor. Es handelt sich um einen bösartigen Tumor der Augennetzhaut, der vorwiegend vor dem 5. Lebensjahr auftritt und unbehandelt zum Tod führt. Frühzeitig erkannt und therapiert ist die Heilungsrate hoch. In allen Fällen finden sich Veränderungen des RB1-Gens auf dem Chromosom 13. Damit ein Tumor entsteht müssen beide Allele des Gens betroffen sein. Man unterscheidet eine erbliche (ca. 40 %) von einer nicht-erblichen Form (ca. 60 %). Bei der nicht-erblichen Form liegt eine somatische Mutation einer Netzhautzelle vor und es ist nur ein Auge betroffen. Bei der erblichen Form wird die Veranlagung für das Retinoblastom an die Nachkommen weitergegeben. Die Mutation findet sich in allen Körperzellen und kann mit einem Bluttest nachgewiesen werden. Betrifft die Mutation beide Allele kommt es zur Tumorausbildung. Oft sind beide Augen betroffen. Die Ausprägung der Erkrankung ist unterschiedlich und inwieweit hier epigenetische Modifikationen eine Rolle spielen, ist nicht abschließend geklärt.

8.3.1.2 Literatur

Die Recherche ergab eine Publikation, die den Zusammenhang zwischen der beobachteten Zunahme von Retinoblastomfällen und künstlicher Befruchtung untersucht (Moll et al. 2003).

Tabelle 8: Zusammenfassung Moll et al. 2003

	Population	Ergebnisse	Imprintingdefekte	Fazit der Autoren
Moll et al. 2003	5 Retinoblastomfälle nach 1997	Erwartete Fallzahl 0,69. Beobachtete Fallzahl 5.	nicht untersucht	Erhöhtes Risiko für Retinoblastom nach künstlicher Befruchtung.
NL	- Vgl. der beobachteten Fallzahl mit der erwarteten Fallzahl nach künstlicher Befruchtung unter den Annahmen - die beobachteten Fälle sind alle Fälle für die Jahre 1995 - 2001 - der Anteil der künstlichen Befruchtungen an allen Lebendgeburten liegt bei 1 bzw. 1,5 %	RR (1 %) = 7,2 KI 95 % [2,4;17] RR (1,5 %) = 4,9 KI 95 % [1,6;11,3] IVF und ICSI werden nicht getrennt untersucht.		Auffallend allerdings: vor 1995 wurden keine Fälle von Retinoblastom nach künstlicher Befruchtung bekannt.

8.3.2 D. Imprintingdefekte allgemein

Eine weitere Studie untersucht die Häufigkeit von Imprintingfehlern bei Kindern nach künstlicher Befruchtung im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern (Lidegaard et al. 2005). Hierzu wurden mehrere nationale Register zusammengeführt und die Häufigkeiten einiger Krankheitsbilder miteinander verglichen. Bei einigen der erfassten Erkrankungen ist jedoch unklar inwieweit diese durch Imprintingfehler verursacht werden, während andere, bei denen zumindest für einen Teil der Betroffenen der Zusammenhang als gesichert gilt, nicht erfasst wurden (z. B. Angelman-Syndrom). Die Liste der Krankheitsbilder umfasst bösartige Tumoren, neurologische und psychiatrische Erkrankungen sowie bestimmte Syndrome, aber auch zahlreiche unspezifische Diagnosen wie z. B. „motorische Entwicklungsstörungen“ oder „andere Formen anormaler physiologischer Entwicklung“.

Tabelle 9: Zusammenfassung Lidegaard et al. 2005

	Population	Ergebnisse	Imprintingdefekte	Fazit der Autoren
Lidegaard et al. 2003	Alle Einlinge, die zwischen 01/1995 und 12/2001 geboren wurden:	Von den 6.052 IVF-Kindern wurden 28 % mittels ICSI gezeugt.	Molekulargenetische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.	Das Risiko für mit Imprintingfehlern assoziierte Erkrankungen scheint bei IVF nicht erhöht zu sein, wobei die beobachteten Erkrankungszahlen weit unter den erwarteten Werten lagen.
DK	442.349 Nicht-IVF- und 6.052 IVF-Kinder. Kombination von National IVF Registry, National Birth Registry, National Register of Patients und National Register of Psychiatric Diseases.	Insgesamt fanden sich bei 14.506 der 442.349 Nicht-IVF-Kinder positive Diagnosen (3,3 %), im Vergleich zu 219 von 6.052 IVF-Kindern (3,6 %). Die einzige Erkrankung, die bei IVF-Kindern signifikant häufiger vorkam, war die Zerebralparese.	Bei 54 der Nicht-IVF-Kinder fanden sich mit Imprintingfehlern assoziierte Erkrankungen: 44 Nierentumore, 5 Retinoblastome, 3 Prader-Willi- und 2 Silver-Russel-Syndrome. In der Gruppe der IVF-Kinder fanden sich keine mit Imprintingfehlern assoziierte Erkrankungen. Eine Stratifizierung nach IVF konv. und ICSI war daher nicht möglich.	

8.3.3 Fazit

Die gefundenen Studien begründen den Verdacht auf ein erhöhtes Risiko zwischen ART und den untersuchten Krankheiten (BWS, AS und Retinoblastom), dem durch entsprechende Untersuchungen weiter nachgegangen werden muss. Als mögliche Ursachen werden diskutiert: Subfertilität der Eltern einerseits und hormonelle Stimulation sowie Embryokultur andererseits, hier könnten Manipulationen Genese und Reifung der Gameten beeinträchtigen.

9 Anhang

9.1 Verfahrensordnung des G-BA

Verfahrensordnung des G-BA vom 20. September 2005, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2005 S. 16 998, in Kraft getreten am 1. Oktober 2005. Kostenfrei abrufbar unter

<http://www.g-ba.de/cms/upload/pdf/richtlinien/VerfO-2005-10-01.pdf>.

9.2 Bundessozialgerichtsurteil vom 03.04.2001; AZ: B 1 KR 40/00 R

BUNDESSOZIALGERICHT Urteil vom 3.4.2001, B 1 KR 40/00 R

Gesetzliche Krankenversicherung - künstliche Befruchtung - intracytoplasmatische Spermajektion - ICSI - Leistungspflicht - zuständige Krankenkasse - Ausschluß - Leistungskatalog - Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über künstliche Befruchtung - Verstoß - höherrangiges Recht - keine Begrenzung bei Maßnahmen zur Herbeiführung einer weiteren Schwangerschaft - Versicherungsfall - keine nachweisbare Krankheit - neue Behandlungsmethode

Leitsätze

1. Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft (§ 27a SGB 5) stehen bei entsprechender Indikation beiden Ehegatten unabhängig davon zu, bei wem die Ursache der Kinderlosigkeit zu suchen ist.
2. Sind beide Eheleute bei verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen versichert, kann die für die Leistung zuständige Kasse durch Verwaltungsvereinbarung bestimmt werden, soweit nicht § 27a Abs 3 SGB 5 die Zuständigkeit abschließend regelt.
3. Der Ausschluß der intrazytoplasmatischen Spermajektion (ICSI) aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung in den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über künstliche Befruchtung verstößt gegen höherrangiges Recht.

Tatbestand

- 1 Die Klägerin verlangt von der beklagten Krankenkasse die Übernahme der Kosten für Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft mittels intrazytoplasmatischer Spermajektion (ICSI). Dabei handelt es sich um eine Technik der extrakorporalen Befruchtung, die im wesentlichen bei Ehepaaren angewandt wird, die infolge einer Fertilitätsstörung des Mannes auf natürlichem Wege keine Kinder zeugen können. In solchen Fällen genügt es in der Regel nicht, Samen- und Eizelle zur spontanen Verschmelzung im Reagenzglas zusammenzubringen (In-vitro-Fertilisation). Vielmehr muß ein einzelnes Spermium mit Hilfe einer mikroskopisch dünnen Nadel unmittelbar in die Eizelle injiziert werden. Die übrigen Einzelschritte des Verfahrens bestehen ebenso wie bei der In-vitro-Fertilisation darin, durch Hormonbehandlung der Frau mehrere Eizellen verfügbar zu machen, dem Körper zu entnehmen und nach dem Befruchtungsvorgang als Embryo wieder in den Körper zu übertragen (sog Embryonentransfer). Die ICSI wurde 1992 erstmals erfolgreich angewandt und hat sich seitdem auch in Deutschland zunehmend durchgesetzt. Die Häufigkeit einer Schwangerschaft wird pro Versuch mit 20 bis 25 % angegeben. Ende 1998 hat die Bundesärztekammer die ICSI als berufsrechtlich zulässiges Mittel der künstlichen Befruchtung in ihre "Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion" (DÄ 1998, A-3166) aufgenommen. Demgegenüber hatte der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen bereits am 1. Oktober 1997 eine Ergänzung seiner auf § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 10 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) basierenden Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung dahingehend beschlossen, daß die ICSI in der gesetzlichen Krankenversicherung bis auf weiteres nicht angewandt werden darf (Nr 10.5 der Richtlinien in der ab 1. Januar 1998 geltenden Fassung - BAnz Nr 243 vom 31. Dezember 1997). Er hat hieran auch nach der Entscheidung der Bundesärztekammer ausdrücklich festgehalten und dies wie schon zuvor damit begründet, daß nach seiner Auffassung die bisher vorliegenden Unterlagen nicht ausreichen, die Unbedenklichkeit der Technik, insbesondere im Hinblick auf das Risiko einer erhöhten Rate von Fehlbildungen und genetischen Schäden bei den nach ICSI geborenen Kindern, zu belegen (vgl das Votum des Arbeitsausschusses Familienplanung vom 5. Oktober

1998 und die gemeinsame Stellungnahme der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 26. November 1998 - Die Leistungen 1999, 113).

- 2 Die 1966 geborene Klägerin ist Mitglied der beklagten Ersatzkasse; ihr Ehemann ist bei einer Betriebskrankenkasse krankenversichert. Wegen einer hochgradigen Fertilitätsstörung des Ehemanns hatte die Beklagte im Jahre 1997 die Kosten für eine künstliche Befruchtung mittels ICSI übernommen. Die damalige Bewilligung war auf maximal vier Versuche beschränkt; bei der Klägerin führte bereits der erste Versuch zur Geburt einer Tochter. Im Oktober 1999 beantragte die Klägerin die Kostenübernahme für eine weitere künstliche Befruchtung mit Spermajektion. Unter Berufung auf den zwischenzeitlich vom Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen beschlossenen Ausschluß der ICSI aus der vertragsärztlichen Versorgung lehnte die Beklagte diesen Antrag ab (Bescheid vom 3. November 1999, Widerspruchsbescheid vom 15. März 2000). Diese Entscheidung wurde im Klageverfahren bestätigt. Das Sozialgericht (SG) Stade verweist im seinem klageabweisenden Urteil vom 27. Oktober 2000 auf die Bindungswirkung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen und die dazu ergangene Rechtsprechung des erkennenden Senats. Ein Mangel des Verfahrens vor dem Bundesausschuß sei nicht erkennbar. Der anderslautenden Rechtsprechung des Landessozialgerichts (LSG) Niedersachsen im Urteil vom 23. Februar 2000 - L 4 KR 130/98 - (Revisionsverfahren B 1 KR 17/00 R) sei nicht zu folgen. Auf die frühere Bewilligung im Jahre 1997 könne sich die Klägerin nicht berufen, denn diese habe sich durch die eingetretene Schwangerschaft erledigt.
- 3 Mit ihrer vom SG zugelassenen Sprungrevision rügt die Klägerin sinngemäß eine Verletzung des § 27a SGB V. Sie beruft sich auf das bereits erwähnte Urteil des LSG Niedersachsen, das die Verbindlichkeit der Richtlinien verneint habe. Die Entscheidung des Bundesausschusses sei fehlerhaft, weil nicht medizinische Gründe, sondern das angeblich erhöhte Fehlbildungsrisiko maßgebend gewesen sei; über die ethischen Grenzen des Einsatzes von Fortpflanzungsmethoden habe der Bundesausschuß nicht zu befinden. Im übrigen habe sie auf die frühere Zusage vertraut, die sich auf vier Versuche bezogen habe, von denen nur einer "verbraucht" sei. Die Klägerin hat auf Anfrage des Senats mitgeteilt, ein weiterer Befruchtungsversuch habe bisher nicht stattgefunden, weshalb ihr Begehren auf die Verpflichtung der Beklagten zur Kostenübernahme gerichtet sei.
- 4 Sie beantragt,
- 5 das angefochtene Urteil aufzuheben und die Beklagte unter Aufhebung ihrer Bescheide zu verurteilen, die Kosten für eine künstliche Befruchtung mittels intrazytoplasmatischer Spermajektion (mindestens vier Versuche) nebst der hormonellen Vorbehandlung zu übernehmen.
- 6 Die Beklagte beantragt,
- 7 die Revision zurückzuweisen.
- 8 Der Ausschluß der ICSI von der vertragsärztlichen Versorgung durch den Bundesausschuß halte sich im Rahmen der gesetzlichen Ermächtigungsgrundlage, denn die Prüfung der Unbedenklichkeit einer Behandlungsmethode betreffe eine medizinische Frage. Da die Gefahr von genetischen Anomalien oder Fehlbildungen nicht abschließend beurteilt werden könne, habe der Bundesausschuß den ihm zustehenden Beurteilungsspielraum nicht überschritten; seine Prüfungskompetenz ergebe sich auch aus § 135 Abs 1 Satz 1 SGB V, denn es handle sich um eine Behandlungsmethode, die in der vertragsärztlichen Versorgung "neu", weil bisher nicht anwendbar sei. Das Verfahren

vor dem Bundesausschuß ergebe auch keinen Systemmangel.

Entscheidungsgründe

- 9 Die Sprungrevision der Klägerin ist begründet. Ihr steht der geltend gemachte Anspruch auf künstliche Befruchtung mittels ICSI zu, so daß das angefochtene Urteil keinen Bestand haben kann.
- 10 Der Klage ist allerdings entgegen der Auffassung der Revision nicht schon deshalb stattzugeben, weil die Beklagte 1997 die Kosten für vier Befruchtungsversuche übernommen hat und seinerzeit bereits der erste Versuch erfolgreich war. Mit dem Erfolg im ersten Versuch hat sich die damalige Bewilligung ihrem Inhalt nach erledigt; weitere Rechte sind daraus nicht abzuleiten. Alle anderen Auslegungen einer derartigen Bewilligungsentscheidung wären widersinnig, was nach Auffassung des Senats keiner weiteren Darlegung bedarf. Ob das auch dann gilt, wenn lediglich eine Schwangerschaft, aber nicht die Geburt eines Kindes erreicht wird, muß nicht entschieden werden.
- 11 Die erfolgreiche Durchführung der künstlichen Befruchtung beim ersten Kind schließt andererseits die erneute Gewährung entsprechender Maßnahmen zur Herbeiführung einer weiteren Schwangerschaft nicht aus, denn das Gesetz sieht insoweit keine Begrenzung vor. Die materiell-rechtlichen Voraussetzungen für die Leistungspflicht der Krankenkasse sind erfüllt.
- 12 Nach § 27a Abs 1 SGB V umfassen die Leistungen der Krankenbehandlung medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft, wenn diese nach ärztlicher Feststellung erforderlich und erfolgversprechend sind und wenn die Personen, welche die Maßnahmen in Anspruch nehmen wollen, miteinander verheiratet sind und ausschließlich Ei- und Samenzellen der Ehepartner verwendet werden (sogenanntes homologes System). Daß die begehrte Spermieinjektion im vorliegenden Fall die einzige Möglichkeit darstellt, den Kinderwunsch des Ehepaares zu realisieren, ergibt sich aus dem im Klageverfahren beigezogenen Spermienbefund beim Ehemann der Klägerin, dessen medizinische Bewertung zwischen den Beteiligten nicht umstritten ist und der die Beklagte bereits 1997 zu der jetzt streitigen Leistung veranlaßt hat. Weitere Voraussetzung ist, daß sich die Ehegatten vor Durchführung der Maßnahmen von einem Arzt, der die Behandlung nicht selbst vornimmt, über eine solche Therapie unter Berücksichtigung ihrer medizinischen und psychosozialen Gesichtspunkte haben unterrichten lassen und der Arzt sie an einen der Ärzte oder an eine der Einrichtungen überwiesen hat, denen eine Genehmigung nach § 121a SGB V erteilt worden ist. Beides ist, soweit ersichtlich noch nicht geschehen, kann aber nachgeholt werden, da die beantragte Maßnahme noch aussteht. Die Tatsache, daß im August 1997 anläßlich des ersten Befruchtungsversuchs eine Beratung des Ehepaares durch Ärzte des Zentrums für Humangenetik und genetische Beratung der Universität Bremen stattgefunden hat, macht eine erneute Unterrichtung nicht entbehrlich. Das gilt jedenfalls, nachdem hier seit der vorhergehenden Maßnahme mehrere Jahre vergangen sind; denn die Erfolgchancen und die Risiken einer künstlichen Befruchtung, über die das Beratungsgespräch unter anderem aufklären soll, bemessen sich nach den jeweils aktuellen Befunden und werden durch das Lebensalter der Ehegatten wesentlich mitbestimmt. Ob generell bei wiederholter Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Leistungen eine erneute, zeitnahe Beratung zu fordern ist, kann auf sich beruhen.
- 13 Der Umstand, daß § 27a Abs 1 SGB V die medizinischen Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft der Krankenbehandlung zuordnet, steht

dem geltend gemachten Anspruch nicht entgegen. Nach Aktenlage besteht allerdings kein Anhalt, daß bei der Klägerin selbst krankhafte Befunde vorliegen, welche die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen. Eine Fertilitätsstörung, die als Krankheit im Sinne des Rechts der gesetzlichen Krankenversicherung gewertet werden könnte (siehe dazu: BSGE 26, 240, 242 = SozR Nr 23 zu § 182; BSGE 39, 167, 168 = SozR 2200 § 182 Nr 9 S 14; BSGE 59, 119, 121 = SozR 2200 § 182 Nr 101 S 215; BSGE 66, 248, 249 = SozR 3-2200 § 182 Nr 2 S 4; BSG SozR 3-2500 § 27a Nr 1 S 2), besteht allein bei ihrem Ehemann. Darauf kommt es im Rahmen des § 27a SGB V jedoch nicht an. Der Anspruch auf Maßnahmen der künstlichen Befruchtung knüpft, wie sich aus Wortlaut, Systematik und Entstehungsgeschichte der Vorschrift ergibt, nicht an den regelwidrigen Körper- oder Geisteszustand des versicherten Ehegatten, sondern an die Unfruchtbarkeit des Ehepaares an. Vorausgesetzt wird allein, daß die vorgesehenen Maßnahmen zur Herbeiführung der gewünschten Schwangerschaft erforderlich und nach ärztlicher Einschätzung erfolversprechend sind. Welche Umstände die Infertilität verursachen und ob ihr eine Krankheit im krankenversicherungsrechtlichen Sinne zugrunde liegt, ist unerheblich. Ein Leistungsanspruch besteht auch dann, wenn keiner der Eheleute nachweisbar krank ist und die Unfruchtbarkeit des Paares medizinisch nicht erklärt werden kann (sog idiopathische Sterilität); denn aus medizinischer Sicht wird auch bei dieser Fallgestaltung eine Indikation zur künstlichen Befruchtung bejaht (vgl Nr 3.2.1 der Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion, DÄ 1998, A-3166). Nicht die Krankheit, sondern die Unfähigkeit des Paares, auf natürlichem Wege Kinder zu zeugen und die daraus resultierende Notwendigkeit einer künstlichen Befruchtung bildet den Versicherungsfall.

- 14 Für die Absicht des Gesetzgebers, mit der Indikation zur künstlichen Befruchtung einen eigenständigen Versicherungsfall zu schaffen, sprechen auch die Entstehungsgeschichte des § 27a SGB V und die Gesetzesbegründung (zur Rechtsentwicklung vgl auch Urteil des 8. Senats des BSG vom 25. Mai 2000 - SozR 3-2500 § 27a Nr 1 S 3 f - Kryokonservierung). Ob Maßnahmen der künstlichen Befruchtung zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung gehören, war bis zum Inkrafttreten des SGB V streitig und in der Rechtsprechung nicht geklärt (vgl BSGE 66, 248, 249 f = SozR 3-2200 § 182 Nr 2 S 4 f; LSG Rheinland-Pfalz, MedR 1987, 130, 131; LSG Niedersachsen, Breith 1989, 712, 713). Im Gesundheits-Reformgesetz (GRG) vom 20. Dezember 1988 (BGBl I 2477) hat der Gesetzgeber die Frage durch die Ausschlußvorschrift des damaligen § 27 Satz 5 SGB V zunächst negativ entschieden, weil er davon ausging, daß "Leistungen, mit denen eine künstliche Befruchtung herbeigeführt wird, außerhalb des Aufgabenbereichs der GKV liegen" (so die amtliche Begründung zum Entwurf der Bundesregierung, BT-Drucks 11/2237 S 170). Mit der Einführung des § 27a SGB V durch das KOV-Anpassungsgesetz vom 26. Juni 1990 (KOV-AnpG 1990, BGBl I 1211) hat er diese Position zwar aufgegeben, zugleich aber die Sonderstellung der künstlichen Befruchtung im Leistungssystem der Krankenversicherung deutlich gemacht. In der Gesetzesbegründung wird nicht auf den einzelnen von Unfruchtbarkeit betroffenen Ehepartner abgestellt, sondern "den Ehegatten" ein Anspruch auf Maßnahmen der künstlichen Befruchtung eingeräumt (BT-Drucks 11/6760 S 10). Dieser Anspruch wird von den Behandlungsmaßnahmen nach § 27 SGB V abgegrenzt; er besteht erst, wenn diese keine hinreichende Aussicht auf Erfolg (mehr) bieten, nicht möglich oder unzumutbar sind (BT-Drucks 11/6760 S 14). Die künstliche Befruchtung wird selbst nicht als Krankenbehandlung angesehen; sie wird dieser lediglich zugeordnet, damit die einschlägigen Regelungen des SGB V auf sie anwendbar und besondere

Verweisungsvorschriften entbehrlich sind (vgl BT-Drucks 11/6760 S 14 f und die Stellungnahme des Vertreters der Bundesregierung in der 122. Sitzung des Ausschusses für Arbeit und Sozialordnung vom 25. April 1990, Protokolle des Deutschen Bundestages, 11. Wahlperiode, Protokoll Nr 122 S 17).

- 15 Die Einordnung der künstlichen Befruchtung als Krankenbehandlung ließe sich schließlich mit der Regelung in § 27a Abs 3 SGB V nicht vereinbaren. Dadurch wird die Leistungspflicht der einzelnen Krankenkasse auf diejenigen Maßnahmen beschränkt, die bei ihrem Versicherten durchgeführt werden. Würde vorausgesetzt, daß dieser Versicherte krank ist, hätte das zur Folge, daß der gesunde Ehepartner die Kosten der Maßnahmen, die bei ihm erbracht werden, selbst tragen müßte. Es kann jedoch ausgeschlossen werden, daß der Gesetzgeber die an dem gesunden Partner notwendig vorzunehmenden medizinischen Maßnahmen von der Leistungspflicht der Krankenversicherung ausnehmen wollte. Nach Wortlaut und Begründung der Vorschrift (vgl BT-Drucks 11/6770, S 15) geht es allein darum, die Kostenlast auf die Krankenkassen der beiden Ehegatten zu verteilen. Sind beide gesetzlich krankenversichert, können sie zusammen die Übernahme aller zur Herbeiführung der Schwangerschaft notwendigen medizinischen Leistungen verlangen, ohne daß es darauf ankommt, bei wem die Ursache für die Kinderlosigkeit zu suchen ist. Insbesondere erwirbt auch der Ehegatte gegen seine Kasse einen Anspruch, bei dem keine behandlungsbedürftige Störung vorliegt und bei dem eine Krankheit als Versicherungsfall deshalb nicht in Betracht kommt. Hieran zeigt sich erneut, daß in der gesetzlichen Krankenversicherung nicht der regelwidrige Gesundheitszustand des Versicherten, sondern die Sterilität des Paares den Anspruch auf Maßnahmen der künstlichen Befruchtung begründet.

- 16 Das Klagebegehren scheidet auch nicht daran, daß die medizinischen Leistungen bei der künstlichen Befruchtung mittels Spermieninjektion überwiegend nicht "bei" der Klägerin, sondern außerhalb des Körpers in einem Kulturgefäß ("in vitro") erbracht werden. § 27a Abs 3 SGB V kann entgegen dem Eindruck, den der Wortlaut vermittelt, nicht dahin verstanden werden, daß die jeweilige Krankenkasse nur für Untersuchungen oder Eingriffe aufzukommen habe, die unmittelbar am Körper ihres Versicherten vorgenommen werden. Würde die Vorschrift so ausgelegt, blieben bei den in der Praxis dominierenden Verfahren der extrakorporalen Befruchtung die wesentlichen Teile der Behandlung von der Leistungspflicht ausgenommen, weil sie sich, wie die In-vitro-Fertilisation und die Spermieninjektion, keinem der Ehegatten zuordnen lassen. Ein teilweiser Leistungsausschluß war aber mit der Regelung nicht beabsichtigt. Ausweislich der Gesetzesbegründung (BT-Drucks 11/6770, S 15) sollte lediglich "klargestellt werden, daß - für den Fall, daß die Ehegatten nicht in derselben Krankenkasse versichert sind oder daß nur einer der Ehegatten in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert ist - die Leistungen für den anderen Ehegatten keine 'Nebenleistungen' zu den Leistungen an dem versicherten Ehegatten und daher nicht von seiner Krankenkasse zu übernehmen sind". Der Gesetzgeber wollte offensichtlich Schlußfolgerungen entgegenwirken, wie sie die Rechtsprechung in anderen Fällen der Einbeziehung Dritter in eine Behandlung gezogen hatte (vgl etwa BSGE 35, 102, 103 = SozR Nr 54 zu § 182 RVO; BSGE 79, 53, 54 = SozR 3-2500 § 27 Nr 7 S 22 zur Behandlung des Organspenders als Nebenleistung bei der Organtransplantation; BSG SozR 2200 § 199 Nr 4 S 8 zur Anstaltspflege für einen gesunden Säugling als Nebenleistung zur Entbindungsanstaltspflege der Mutter). Durch § 27a Abs 3 SGB V werden daher im Ergebnis nur solche Maßnahmen von der Leistungspflicht der Krankenkasse ausgenommen, die unmittelbar und ausschließlich am Körper des anderen, nicht bei

ihr versicherten Ehegatten ausgeführt werden.

- 17 Da von dieser Ausnahme abgesehen nach der Konzeption des § 27a SGB V jeder Ehegatte gegen seine Krankenkasse einen Anspruch auf alle zur Herbeiführung einer Schwangerschaft notwendigen Maßnahmen erwirbt, kann die Kasse ihrem Versicherten grundsätzlich nicht entgegenhalten, die Kosten der In-vitro-Fertilisation und der Spermajektion müßten von der Versicherung des anderen Ehegatten getragen werden. Das gilt, wie der Senat entschieden hat, jedenfalls dann, wenn nur einer der Ehegatten Mitglied einer gesetzlichen Krankenkasse ist und der andere die entsprechenden Leistungen von seiner privaten Krankenversicherung oder aus Mitteln der öffentlichen Heilfürsorge nicht erhält (Urteil vom 3. April 2001 - B 1 KR 22/00 R, zur Veröffentlichung in BSGE und SozR vorgesehen). Sind - wie im vorliegenden Fall - beide Eheleute bei verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen versichert, muß allerdings die zuständige Kasse bestimmt werden, da die Leistungen im Ergebnis nur einmal beansprucht werden können. Wie sich der Gesetzgeber für diesen Fall die Aufteilung der Kosten vorgestellt hat und wie er insbesondere die extrakorporalen Maßnahmen zugeordnet wissen wollte, ist unklar. Die wegen des Standorts der Vorschrift im Leistungsrecht der Krankenversicherung naheliegende Annahme, die nicht unmittelbar personenbezogenen Leistungen sollten der Krankenkasse desjenigen Ehegatten angelastet werden, dessen Infertilität die Behandlung notwendig macht, erweist sich angesichts der erwähnten Sonderstellung der künstlichen Befruchtung als nicht zwingend. Sie bietet für den Fall der idiopathischen Sterilität oder den Fall einer beide Ehegatten betreffenden kombinierten Fertilitätsstörung ohnehin keine Lösung, so daß dafür wiederum andere Zuordnungskriterien gefunden werden müßten. Die Praxis folgt deshalb einer von den Spitzenverbänden der Krankenkassen in dem Gemeinsamen Rundschreiben vom 29. Juni 1990 (WzS 1990, 308) ausgesprochenen Empfehlung, nach der, wenn beide Ehegatten gesetzlich krankenversichert sind, aus Gründen der Verwaltungsvereinfachung unabhängig von den Ursachen der Kinderlosigkeit die Kosten aller extrakorporalen Maßnahmen von der Kasse der Frau getragen werden (siehe auch die ähnliche Regelung in Abschnitt 3 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung vom 14. August 1990 - BArbBl 12 S 21, nach der allerdings die Kosten für die Untersuchung und Aufbereitung des männlichen Samens der Kasse des Mannes angelastet werden sollen). Diese Verfahrensweise gewährleistet die Erfüllung des in § 27a Abs 1 SGB V gegebenen Leistungsversprechens, denn die Einzelansprüche der Eheleute ergänzen sich lückenlos zu einem Anrecht des Paares auf alle für die künstliche Befruchtung notwendigen Maßnahmen. Ob sich die von den Spitzenverbänden empfohlene Kostenaufteilung aus dem Gesetz ableiten läßt oder ob eine andere Zuordnung erfolgen müßte, wenn darüber streitig zu entscheiden wäre, kann dahingestellt bleiben. Nachdem die beteiligten Kassen die Klägerin und ihren Ehemann - wie schon bei der erstmaligen Leistungsgewährung im Jahre 1997 - auf die intern festgelegte Kassenzuständigkeit verwiesen haben und beide mit dieser Lösung einverstanden sind, kann ihnen die Beklagte nicht nachträglich ihre Unzuständigkeit entgegenhalten.

- 18 Der Erlaubnisvorbehalt in § 135 Abs 1 Satz 1 SGB V und der vom Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen mit Beschluß vom 1. Oktober 1997 in den Richtlinien über künstliche Befruchtung verfügte Ausschluß der ICSI aus dem Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung stehen dem Anspruch der Klägerin im Ergebnis ebenfalls nicht entgegen. Der Leistungsausschluß verstößt gegen die Vorgaben des § 27a SGB V und ist deshalb

unwirksam. Da der Bundesausschuß die ICSI nach Auswertung der für seine Meinungsbildung und Entscheidung benötigten Unterlagen in die Liste der zugelassenen Maßnahmen hätte aufnehmen müssen, besteht insoweit ein Mangel des Leistungssystems, der die Beklagte verpflichtet, der Klägerin in entsprechender Anwendung des § 13 Abs 3 SGB V die erforderlichen Maßnahmen außerhalb des Sachleistungsrahmens zur Verfügung zu stellen.

- 19 Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat seinen Beschluß, die ICSI als Methode der künstlichen Befruchtung nicht zur Anwendung in der Krankenversicherung zuzulassen, auf § 27a Abs 4 SGB V gestützt und demzufolge in die Richtlinien nach § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 10 SGB V aufgenommen. Diese Vorschriften bieten indes für eine solche Entscheidung keine taugliche Ermächtigungsgrundlage. § 27a Abs 4 SGB V gibt dem Bundesausschuß auf, in Richtlinien nach § 92 SGB V die medizinischen Einzelheiten zu Voraussetzungen, Art und Umfang der von den Krankenkassen geschuldeten Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft zu bestimmen. Der Regelungsauftrag beschränkt sich nach Wortlaut und Systematik auf eine Konkretisierung der in Absatz 1 der Vorschrift aufgestellten Leistungsvoraussetzungen. Dazu gehören Regelungen über die Indikationen für die einzelnen Befruchtungstechniken, die Kriterien für die Feststellung der geforderten Erfolgsaussicht oder die Anforderungen an die fachliche Qualifikation des unterrichtenden Arztes sowie weitere Einzelheiten der Durchführung der Maßnahmen (vgl die amtliche Begründung zum Entwurf des KOV-AnpG 1990, BT-Drucks 11/6760 S 15). Dagegen kann der Vorschrift keine Befugnis entnommen werden, über die Zulassung von Methoden der künstlichen Befruchtung zu befinden oder solche Methoden von der Leistungspflicht der Krankenversicherung auszuschließen, was über die Regelung "medizinischer Einzelheiten" deutlich hinausginge. Eine Befugnis zu solchen Entscheidungen könnte sich allerdings dem Grunde nach aus § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 5 iVm § 135 Abs 1 SGB V ergeben. Nach § 135 Abs 1 Satz 1 SGB V dürfen neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuß in Richtlinien nach § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 5 SGB V Empfehlungen ua über die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode abgegeben hat. Solange das nicht geschehen ist, kann auch der Versicherte die betreffenden Leistungen von seiner Krankenkasse nicht verlangen. Lehnt der Bundesausschuß die Anerkennung der neuen Methode ab, kommt dies einem Ausschluß aus der Krankenversicherung gleich.

20

Bei der künstlichen Befruchtung mittels Spermajektion handelt es sich um eine neue Behandlungsmethode iS von § 135 Abs 1 SGB V. Denn sie unterscheidet sich von der Standardmethode der In-vitro-Fertilisation sowohl im technischen Ablauf als auch hinsichtlich der möglichen Risiken so wesentlich, daß nach Sinn und Zweck der gesetzlichen Regelung auf eine eigene Qualitätsprüfung nicht verzichtet werden kann. Der Senat hat dies in dem zur Veröffentlichung bestimmten Urteil vom 3. April 2001 - B 1 KR 22/00 R näher ausgeführt, so daß darauf wegen der Einzelheiten Bezug genommen werden kann. Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat sich deshalb zu Recht mit den qualitativen Aspekten der ICSI befaßt und über die Einbeziehung der Methode in die gesetzliche Krankenversicherung entschieden. Welche Auswirkungen es hat, daß er seine Regelungskompetenz fälschlich aus § 27a Abs 4 SGB V abgeleitet und die Entscheidung nicht in den Richtlinien nach § 92 Abs 1 Satz 2 Nr 5 SGB V, sondern in den Richtlinien über künstliche Befruchtung veröffentlicht hat, kann auf sich beruhen, weil der Ausschluß der ICSI im Widerspruch zu den in § 27a SGB V zum

Ausdruck gekommenen Wertungen des Gesetzgebers steht und jedenfalls aus diesem Grunde unwirksam ist.

- 21 Durch § 27a SGB V werden die bei sonstigen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen zu beachtenden Qualitätskriterien des § 135 Abs 1 Satz 1 SGB V für die Maßnahmen der künstlichen Befruchtung modifiziert. Die Entscheidung des Bundesausschusses ist auf die Erwägung gestützt, daß eine qualitative Bewertung des Verfahrens der ICSI derzeit nicht möglich sei. Nach dem Inhalt der Beratungen geht es dabei um das Risiko, daß nach Spermajektionen in statistisch relevanter Häufung Kinder mit äußerlich erkennbaren Fehlbildungen oder sich erst später zeigenden Behinderungen geboren werden; diese könnten mit Schäden bei der Injektion als solcher oder bereits mit der (eventuell genetisch bedingten) Fertilisationsschwäche der Spermien zusammenhängen. Es trifft zu, daß die Risiken der ICSI für die auf diesem Wege gezeugten Kinder nicht ausreichend geklärt sind. Das wird auch von Wissenschaftlern eingeräumt, die den bisher vorliegenden Daten keine erhöhten Fehlbildungsraten entnehmen und deshalb die Methode befürworten (Ludwig/ Diedrich, DÄ 1999, A-2901). Die unzureichende Erprobung wird dadurch unterstrichen, daß seit August 1998 eine multizentrische Studie durchgeführt wird, in der 2.800 Schwangerschaften analysiert werden sollen (Ludwig/ Diedrich, DÄ 2000, A-851). Nachdem die Ergebnisse dieser Studie noch nicht vorliegen, kann die Erprobung der neuen Befruchtungstechnik nicht als abgeschlossen gelten. In einer vergleichbaren Situation hat der Senat festgestellt, daß der Einsatz einer neuen Behandlungsmethode (dort der Aktiv-spezifischen Immuntherapie) nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse iS des § 2 Abs 1 Satz 3 SGB V entspricht, solange ihre Wirkungen und Risiken im angedeuteten Umfang noch der Überprüfung bedürfen (BSGE 86, 54, 64 = SozR 3-2500 § 135 Nr 14 S 70 - Aktiv-spezifische Immuntherapie).
- 22 Der in § 27a SGB V niedergelegten gesetzgeberischen Entscheidung ist jedoch zu entnehmen, daß es im Rahmen der künstlichen Befruchtung - jedenfalls was die mögliche Fehlbildungsrate betrifft - auf diesen Standard nicht ankommen soll. Die konventionelle Befruchtung im Reagenzglas (In-vitro-Fertilisation), die im Gesetzgebungsverfahren ausdrücklich als eines der in den Leistungskatalog der Krankenversicherung aufzunehmenden Verfahren der künstlichen Befruchtung genannt worden ist (vgl BT-Drucks 11/6760 S 14) und unzweifelhaft zu den Maßnahmen gehört, auf die der Versicherte nach § 27a SGB V einen Anspruch hat, ist kaum besser erforscht als die Befruchtung mittels Spermajektion, so daß es auch insoweit an ausreichenden Bewertungsgrundlagen fehlt. Da die relativ spärlichen Untersuchungen zu dieser Methode zumeist aus der Zeit nach 1990 stammen, hat der Gesetzgeber des § 27a SGB V die Ungewißheit des Fehlbildungsrisikos im Rahmen der künstlichen Befruchtung offenbar nicht für ein entscheidendes Argument gegen die Einführung des Anspruchs gehalten. Die insoweit für die konventionelle In-vitro-Fertilisation getroffene Grundentscheidung ist auch bei der Anerkennung der ICSI zu beachten.
- 23 Bei der In-vitro-Fertilisation werden im Zusammenhang mit der zur Gewinnung von Eizellen notwendigen hormonellen Stimulation gesundheitliche Risiken für die Frau erörtert, die insofern Eingang in das Gesetz gefunden haben, als bei Inseminationen ohne Stimulationsverfahren nach § 27a Abs 2 Satz 2 SGB V keine Unterrichtung über die medizinischen und psychosozialen Gesichtspunkte der Behandlung erforderlich ist und die Begrenzung auf vier Befruchtungsversuche nicht gilt. Nach der Gesetzesbegründung beschränkt sich die demnach nur bei Stimulationsverfahren notwendige ärztliche Beratung nicht auf das erhöhte Risiko von Mehrlingsschwangerschaften, sondern erstreckt sich auf die

- Gefahr eines Überstimulationssyndroms zB mit Eierstockzysten (BT-Drucks 11/6760 S 15). Das ist in § 27a Abs 1 Nr 5 SGB V durch die uneingeschränkte Bezugnahme auf die "medizinischen und psychosozialen Gesichtspunkte" zum Ausdruck gebracht.
- 24 Neben der Gefährdung der Frau werden bei der konventionellen In-vitro-Fertilisation auch Risiken für die mit dieser Technik erzeugten Kinder diskutiert. Die Fehlgeburtenrate wird in der Gesetzesbegründung zu § 27a SGB V mit etwa einem Drittel der Schwangerschaften angegeben (BT-Drucks aaO). Die Mortalität bei der Geburt und in den ersten vier Wochen danach soll signifikant erhöht sein; in bestimmten Untersuchungen wird von einem Anstieg angeborener Fehlbildungen und von Entwicklungsverzögerungen berichtet (zum Ganzen: Berg in: Grenzverschiebungen - Politische und ethische Aspekte der Fortpflanzungsmedizin, hrsg. von G. Pichlhofer, Frankfurt 1999, 34 f mwN; aM Ludwig/ Diedrich, DÄ 1999, A-2894). Als Ursache dafür ist zumindest zum Teil die ebenfalls bereits in der Gesetzesbegründung erwähnte erhöhte Mehrlingsrate in Betracht zu ziehen. Neben den dadurch möglicherweise hervorgerufenen Schwangerschaftskomplikationen ist schließlich noch zu beachten, daß ein Embryonentransfer günstigstenfalls in einem Viertel der Fälle zu einer Schwangerschaft führt (zu beiden Gesichtspunkten nochmals BT-Drucks 11/6760 S 15).
- 25 Nach den Kriterien, die der Senat zum Wirksamkeitsnachweis und zur Risikobewertung bei den von der gesetzlichen Krankenversicherung geschuldeten Behandlungsmaßnahmen entwickelt hat, könnte die künstliche Befruchtung - jedenfalls in Form der In-vitro-Fertilisation - nicht zum Leistungsinhalt der vertragsärztlichen Versorgung gerechnet werden. Dabei ist nicht näher darauf einzugehen, daß die Zuordnung zur Krankenbehandlung systematisch zweifelhaft ist, weil die "kranke" Körperfunktion nicht geheilt, sondern ähnlich wie eine Behinderung lediglich überbrückt wird ("Funktionsausgleich" in der Terminologie des 3. Senats des BSG, vgl BSGE 66, 248, 250 = SozR 3-2200 § 182 Nr 2 S 5), und weil bei der Behandlungsnotwendigkeit der Wunsch des Versicherten eine mindestens ebenso gewichtige Rolle spielt wie die medizinische Diagnose. In Österreich, wo es eine dem § 27a SGB V vergleichbare Vorschrift nicht gibt, ist der Oberste Gerichtshof unter Hinweis auf die aufgezeigten Bedenken zum Ergebnis gekommen, die In-vitro-Fertilisation sei nicht unter den Begriff der Krankenbehandlung zu subsumieren (OGH SSV-NF 12, 634 mwN). Diese Bedenken werden auch von der höchstrichterlichen Rechtsprechung in der Schweiz geteilt; im Ergebnis hat das Eidgenössische Versicherungsgericht aber die Frage der Behandlung offen lassen können, weil es die In-vitro-Fertilisation - jedenfalls im Jahr 1993 - im Anschluß an die Einschätzung der hierfür zuständigen Fachkommission beim Eidgenössischen Departement des Inneren nicht für eine wissenschaftlich ausgereifte Methode hielt (EVGE 119, 26, 30 ff; vgl auch EVGE 121, 289, 297).
- 26 Unabhängig von der Reichweite des Begriffs der Krankenbehandlung würde die In-vitro-Fertilisation jedenfalls der Prüfung der Zweckmäßigkeit bzw des therapeutischen Nutzens nicht standhalten, wie sie in § 12 Abs 1 bzw in § 135 Abs 1 SGB V für Behandlungsmethoden gefordert wird. Im Urteil vom 5. Juli 1995 hat der Senat in Abkehr von früherer Rechtsprechung entschieden, daß in der gesetzlichen Krankenversicherung eine Behandlungsmaßnahme nur beansprucht werden kann, wenn ihre Wirksamkeit wissenschaftlich belegt ist, und hat auch in späteren Erkenntnissen an diesem Grundsatz festgehalten (BSGE 76, 194, 199 = SozR 3-2500 § 27 Nr 5 S 12 - Drogensubstitution; BSGE 81, 54, 66 = SozR 3-2500 § 135 Nr 4 S 22 - immunbiologische Therapie). Er hat aus diesem Grundsatz weiter gefolgert, daß ein nur möglicher

Behandlungserfolg grundsätzlich nicht geeignet ist, die krankenversicherungsrechtliche Leistungspflicht zu begründen (BSGE 85, 56, 61 f = SozR 3-2500 § 28 Nr 4 S 19 f - Amalgamaustausch). Im Urteil vom 28. März 2000 hat er ausgeführt, daß Behandlungsmethoden, deren Wirksamkeit und Risiken nicht ausreichend erforscht sind, nicht Gegenstand der vertragsärztlichen Versorgung sind (BSGE 86, 54, 64 = SozR 3-2500 § 135 Nr 14 S 70 - Aktiv-spezifische Immuntherapie).

- 27 § 27a SGB V kann nur dahin verstanden werden, daß diese Grundsätze bei der künstlichen Befruchtung nicht uneingeschränkt gelten sollen. Mit der In-vitro-Fertilisation wurde eine Maßnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen, die nach der Gesetzesbegründung bestenfalls in 16 von hundert Versuchen zur Geburt eines Kindes führt, das überdies einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei der Geburt oder kurz danach sowie einer unkalkulierbaren Wahrscheinlichkeit von Fehlbildungen ausgesetzt ist. Gründliche Erhebungen über Fehlbildungsraten im Vergleich zu normal gezeugten Kindern lagen und liegen bis heute nicht vor, weil Statistiken über Fehlbildungen nach den unterschiedlichsten Kriterien zustandekommen und es mangels eindeutiger Daten über Fehlbildungen bei normal gezeugten Kindern an einem verlässlichen Vergleichsmaßstab fehlt. Das ist unter anderem durch die Stellungnahme vom 9. September 1997 belegt, die der Biometriker Dr. W. für den Arbeitsausschuß "Richtlinien über künstliche Befruchtung" des Bundesausschusses abgegeben hat, und betrifft alle Verfahren der extrakorporalen Befruchtung gleichermaßen. Die aufgezeigten Bedenken gegen die extrakorporalen Varianten der künstlichen Befruchtung - nur auf diese kommt es in diesem Zusammenhang an - waren dem Gesetzgeber bekannt. Sie sind nicht nur in den Gesetzesmaterialien erwähnt; sie haben auch zur Obliegenheit des Versicherten geführt, sich vor einer mit einem Stimulationsverfahren verbundenen künstlichen Befruchtung über die medizinischen und psychosozialen Gesichtspunkte beraten zu lassen (§ 27a Abs 1 Nr 5 SGB V). Der Anspruch des Versicherten wurde aber ausdrücklich von den daraus ableitbaren Einwänden gegen die krankenversicherungsrechtliche Zweckmäßigkeit freigestellt. Die Gesetzesbegründung betont, die Leistungspflicht der Krankenkasse hänge "nur" davon ab, daß der Arzt das Ehepaar über die Risiken unterrichte (BT-Drucks 11/6760 S 15), was sinngemäß ergänzt werden muß: "... und nicht davon, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie eintreten." Der Anspruch entfällt also auch dann nicht, wenn die im konkreten Fall geplanten Maßnahmen nach Auffassung des Arztes mit erheblichen medizinischen Risiken behaftet sind. Abweichend von den sonstigen Grundsätzen des Leistungsrechts bleibt es der Entscheidung der Eheleute überlassen, ob sie ihren Kinderwunsch trotz dieser Risiken und der mäßigen Erfolgsaussichten zu Lasten der Krankenversicherung verwirklichen wollen.

28

Ob der zuletzt genannte Gesichtspunkt dazu zwingt, Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung ganz ohne Rücksicht auf die Risiken für die damit erzeugten Kinder zu bewerten, braucht der Senat nicht zu entscheiden. Jedenfalls legt § 27a SGB V die Schwelle für die Anerkennung einer Befruchtungstechnik wesentlich niedriger als § 135 Abs 1 SGB V für die Bejahung des therapeutischen Nutzens einer Behandlungsmethode. Diese Wertung des Gesetzgebers darf bei der Prüfung neuer Methoden der künstlichen Befruchtung nicht außer Acht gelassen werden. Wenn rechtspolitische Erwägungen dem Wunsch nach dem eigenen Kind einen hohen Rang einräumen und die Grundsätze des Leistungsrechts in der Krankenversicherung deshalb zurückdrängen, so muß das sowohl vom Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen als auch von den dessen Entscheidungen kontrollierenden Gerichten akzeptiert werden. Offenbar soll § 27a SGB V der Solidargemeinschaft

die größtmögliche Zurückhaltung gegenüber der elterlichen "Entscheidung für das Kind" auferlegen. Das mag auf der Befürchtung beruhen, jegliche Berücksichtigung von gesundheitlichen oder gar genetischen Risiken für das Kind könne verdächtigt werden, sie solle als Vorwand dazu dienen, bestimmte Eltern von eigener Nachkommenschaft auszuschließen. In diese Richtung weist die Verpflichtung zur umfassenden Beratung nach § 27a Abs 1 Nr 5 SGB V, ohne daß aus den dabei zu erörternden Risiken irgendwelche Konsequenzen gezogen werden dürfen. Da die gesetzliche Krankenversicherung bei natürlicher Zeugung unter keinem denkbaren Gesichtspunkt befugt sein kann, sich um den Gesundheitszustand zukünftiger Kinder ihrer Versicherten zu sorgen, geschweige denn aus möglicherweise erkannten Gefahren irgendwelche Konsequenzen zu ziehen, könnte eine Leistungsbeschränkung für künstliche Befruchtungen unter den angedeuteten Aspekten allenfalls mit den Kosten für ein sehr aufwendiges Verfahren gerechtfertigt werden (in dieser Richtung Urteil des LSG Nordrhein-Westfalen vom 14. März 2000 - L 5 KR 99/98, Vorinstanz zum Urteil des Senats vom 3. April 2001 - B 1 KR 22/00 R). Eine diese Argumentation tragende Bedeutung hat der Gesetzgeber dem krankensicherungsrechtlichen Wirtschaftlichkeitsgebot jedoch nicht beigemessen, als er den Anspruch nach § 27a SGB V eingeführt hat, was vom Senat weder näher zu analysieren noch rechtspolitisch zu bewerten ist.

- 29 Die in 27a SGB V enthaltene Wertung muß auch bei der Anerkennung neuer Befruchtungstechniken durchschlagen. Der Senat verkennt nicht, daß der ICSI gegenüber der konventionellen In-vitro-Fertilisation schon deshalb eine wesentlich andere Qualität zukommt, weil der Befruchtungsvorgang nicht nur unterstützt, sondern durch Eindringen in die Eizelle selbst manipuliert wird. Trotzdem muß die gesetzgeberische Entscheidung, bei der Erfolgsaussicht auf die Schwangerschaft abzustellen, sich bei Erfolgsquote und Fehlbildungsrate auf bescheidene Anforderungen zu beschränken und die Bewertung der mit der Hormonstimulation verbundenen Risiken den Betroffenen zu überlassen, bei der extrakorporalen Befruchtung mittels ICSI in gleicher Weise beachtet werden wie bei der Standardmethode der In-vitro-Fertilisation. Denn die Risiken des Stimulationsverfahrens und die Erfolgsquote sind im wesentlichen gleich. Soweit bei Ehepaaren mit Fertilitätsstörungen eine Häufung von Chromosomenveränderungen festzustellen ist (vgl Human Reproduction Jg 4 = 1989, 91 ff), läßt sich eine Abgrenzung ebenfalls nicht rechtfertigen, weil sowohl die In-vitro-Fertilisation als auch die ICSI betroffen sind. Als denkbarer Anknüpfungspunkt für eine Unterscheidung bleiben die Risiken wegen Verletzungen der Eizelle und wegen der genetischen "Qualität" der Spermien; für beide Gesichtspunkte, aber insbesondere für die genetischen Erwägungen, ist mit Rücksicht auf die in § 27a SGB V enthaltenen rechtspolitischen Grundentscheidungen weitgehende Zurückhaltung geboten. Deshalb ist das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 22. März 2001 (2 C 36/00), mit dem der Anspruch auf die ICSI im Rahmen der freien Heilfürsorge für Soldaten unter Berufung auf das Fehlbildungsrisiko abgelehnt wurde, auf die gesetzliche Krankenversicherung nicht übertragbar. Bei einem durch Gesetz ausdrücklich eingeräumten Anspruch auf künstliche Befruchtung ist überdies fraglich, ob sich eine unterschiedliche krankensicherungsrechtliche Behandlung von Ehepaaren, die von einer andrologisch bedingten Unfruchtbarkeit betroffen sind und daher typischerweise die ICSI benötigen, gegenüber Ehepaaren rechtfertigen ließe, deren gynäkologisch bedingte Unfruchtbarkeit mittels einer In-vitro-Fertilisation auf Kosten der gesetzlichen Krankenkasse überwunden werden kann.

30

Im Ergebnis stünde ein Ausschluß der ICSI aus der vertragsärztlichen Versorgung

mit der gleichzeitigen gesetzlichen Anerkennung der In-vitro-Fertilisation als solcher allenfalls dann im Einklang, wenn entweder mit erheblich weitergehenden Gesundheitsschäden für die Versicherten oder mit einer massiv erhöhten Fehlbildungsquote bei den geborenen Kindern zu rechnen wäre. Unabhängig davon ob erbgutbedingte Fehlbildungen von diesen Erwägungen ganz auszunehmen sind, erreichen die bisher erkennbaren Gesundheitsrisiken nach ICSI nicht das Ausmaß, das einen Ausschluß rechtfertigen könnte. Die von Fachleuten diskutierte Fehlbildungsrate von bis zum Doppelten der "natürlichen" Quote mag gravierend erscheinen, wenn sie mit Erfolgs- oder Mißerfolgsquoten verschiedener Behandlungsalternativen verglichen wird, die im Rahmen des krankenversicherungsrechtlichen Zweckmäßigkeit- und Wirtschaftlichkeitsgebots zu bewerten sind. Diese Erwägungen müssen jedoch im Lichte des in § 27a SGB V festgelegten Rückzugs auf eine Beratungspflicht hinsichtlich des Fehlbildungsrisikos und im Lichte der in der Gesetzesbegründung zur Kenntnis genommenen und letztlich akzeptierten Erfolgswahrscheinlichkeiten für Schwangerschaft und Geburt bei der extrakorporalen Befruchtung relativiert werden. Die nur eingeschränkte Bedeutung der medizinischen Diskussion um das Fehlbildungsrisiko wird dadurch unterstrichen, daß die Bundesärztekammer die ICSI unter berufsrechtlichen Gesichtspunkten akzeptiert (Abschnitt 3.2.1.3 der Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion, DÄ 1998, A-3166) und daß auch vorsichtige Schätzungen von 6.000 in Deutschland und 20.000 weltweit geborenen Kindern ausgehen (Gutachten Prof. Dr. Kollek vom 25. November 1999 im Verfahren B 1 KR 17/00 R, Seite 30).

31

Da die vom Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen zur Begründung des Beschlusses vom 1. Oktober 1997 genannten Gesichtspunkte den Ausschluß der ICSI nicht rechtfertigen und andere Gründe für eine solche Entscheidung weder genannt noch ersichtlich sind, hätte die Methode mit Wirkung ab 1. Januar 1998 in den Katalog der von den Krankenkassen zu gewährenden Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft aufgenommen werden müssen. Ab diesem Zeitpunkt besteht eine Lücke im Leistungssystem, die zugunsten der betroffenen Versicherten geschlossen werden muß. Im konkreten Fall führt der festgestellte Systemmangel zur Rechtswidrigkeit der auf die unwirksamen Richtlinien gestützten Ablehnungsentscheidung der Beklagten. Da eine Indikation für den Einsatz der Spermieninjektion beim Ehemann der Klägerin unzweifelhaft vorliegt, stünde der Klägerin ein Kostenerstattungsanspruch nach § 13 Abs 3 SGB V zu, wenn sich die Eheleute die erforderlichen Maßnahmen auf eigene Kosten beschafft hätten oder beschaffen würden (dazu stellvertretend: BSGE 86, 54 = SozR 3-2500 § 135 Nr 14 mwN). Da die ICSI hier bisher nicht durchgeführt wurde, hätte die Beklagte sie an sich als Sachleistung zu erbringen. Den Sachleistungsanspruch kann sie jedoch derzeit nicht erfüllen, weil dazu erst die leistungserbringungsrechtlichen Voraussetzungen geschaffen werden müssen. Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen muß präzisieren, bei welchen Indikationen die ICSI auf Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung gerechtfertigt ist. Zu Beschränkungen in dieser Hinsicht kann Anlaß bestehen, weil die Methode im Verhältnis zur konventionellen In-vitro-Fertilisation offenbar erheblich öfter angewandt wird als es nach der statistischen Verteilung von Fertilitätsstörungen in der männlichen bzw weiblichen Bevölkerung zu erwarten wäre. Welche Gründe dafür verantwortlich sind und ob es - auch unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten - deshalb geboten ist, die ICSI beispielsweise nur bei strenger Indikationsstellung als Kassenleistung zuzulassen, ist nicht vom Gericht, sondern vom Bundesausschuß zu entscheiden. Außerdem müssen die bei der ICSI erforderlichen zusätzlichen

- ärztlichen Leistungen durch den Bewertungsausschuß im EBM-Ä gebührenrechtlich erfaßt werden, damit sie ordnungsgemäß abgerechnet werden können.
- 32 Bevor diese Voraussetzungen gegeben sind, ist die Beklagte außer Stande, der Klägerin die künstliche Befruchtung mittels ICSI auf dem gesetzlich vorgesehenen Weg als Sachleistung zu verschaffen. Andererseits kann die Klägerin nicht darauf verwiesen werden, die erneute Entscheidung des Bundesausschusses abzuwarten, da sich die Erfolgchancen der geplanten Maßnahme durch weiteren Zeitablauf verschlechtern. Versuche einer künstlichen Befruchtung haben mit zunehmendem Alter der Frau immer geringere Aussicht auf Erfolg (vgl Abschnitt 9. der Richtlinien des Bundesausschusses über die künstliche Befruchtung, BAnz Nr 243 vom 31. Dezember 1997; Beier, Assistierte Reproduktion, München 1997, Seite 32, Abbildung 17). In einem solchen Fall gibt § 13 Abs 3 SGB V dem Versicherten das Recht, sich unaufschiebbare Leistungen auf Kosten der Krankenkasse selbst zu beschaffen (vgl BSGE 73, 271, 286 f = SozR 3-2500 § 13 Nr 4 S 25 f). In gleicher Weise muß der Versicherte verlangen können, daß die Krankenkasse die Kosten vorab übernimmt und unmittelbar mit dem Leistungserbringer abrechnet, wenn feststeht, daß die Leistung unabhängig von der noch zu treffenden Entscheidung des Bundesausschusses in jedem Fall von ihr zu gewähren ist. Einer analogen Anwendung des § 13 Abs 3 SGB V in diesen Fällen steht nicht entgegen, daß für den Erstattungsanspruch nach der Rechtsprechung des Senats eine tatsächliche Kostenbelastung des Versicherten, mindestens in Gestalt einer entsprechenden Verbindlichkeit, vorausgesetzt wird, weil andernfalls mit Hilfe der Vorschrift die krankenversicherungsrechtliche Bindung an die zulässigen Formen der Leistungserbringung umgangen werden könnte (grundlegend: BSGE 80, 181, 182 = SozR 3-2500 § 13 Nr 14 S 68 f sowie BSGE 86, 66, 69, 76 = SozR 3-2500 § 13 Nr 21 S 90, 97). Dieser Aspekt hat hier keine Bedeutung, weil es nicht um Kostenerstattung für selbstbeschaffte Leistungen, sondern um die Bereitstellung einer von der Krankenkasse geschuldeten, bisher noch nicht durchgeführten Behandlung geht. Durch das zusprechende Urteil wird die Klägerin von den Beschränkungen des krankenversicherungsrechtlichen Leistungsrechts nur insoweit befreit, als dies zur Überwindung des Systemmangels erforderlich ist. Die in § 27a Abs 1 SGB V und in den Richtlinien nach § 27a Abs 4 SGB V festgelegten Leistungsbedingungen bleiben für sie maßgebend.
- 33 Da das SG die Klage zu Unrecht abgewiesen hat, war sein Urteil zu ändern und die Beklagte zur Übernahme der durch die künstliche Befruchtung mittels ICSI entstehenden Kosten zu verurteilen.
- 34 Die Kostenentscheidung beruht auf § 193 Sozialgerichtsgesetz.

9.3 Literaturlisten

9.3.1 Teil A: Im Entscheidungsprozess berücksichtigt

Aytoz A, Van den AE, Bonduelle M, Camus M, Joris H, Van SA, Devroey P. Obstetric outcome of pregnancies after the transfer of cryopreserved and fresh embryos obtained by conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999; 14 (10): 2619-24.

Kommentar: eingeschlossen, gleiche Kohorte wie Bonduelle 2002

Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van SA. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod* 2002; 17 (3): 671-94.

Kommentar: eingeschlossen

Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB. Medical follow-up study of 5-year-old children. *Reprod Biomed Online* 2004; 9 (1): 91-101.

Kommentar: eingeschlossen

Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van SA, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20 (2): 413-9.

Kommentar: eingeschlossen

Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351 (9115): 1529-34.

Kommentar: eingeschlossen

Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, Debaun MR. Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril* 2005; 83 (2): 349-54.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Cox GF, Bürger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu AL, Horsthemke B.. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 162-164. Intracytoplasmic Sperm Injection May Increase the Risk of Imprinting Defects

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorder)

de Mouzon J, Mourouvin Z, Rossin-Amar B, Janny L, Pouly J-L. Fécondation in vitro par micro-injection et état des enfants à la naissance, en France. [In vitro fertilization by microinjection and conditions of newborns in France]. *Reproduction Humaine et Hormones* 2003; 16 (6): 427-34.

Kommentar: eingeschlossen

Debaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (1): 156-60.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16 (3): 504-9.

Kommentar: eingeschlossen

Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. In Vitro Fertilization May Increase the Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome Related to the Abnormal Imprinting of the KCNQ1OT Gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1338-1340.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorder)

Govaerts I, Devreker F, Koenig I, Place I, Van den BM, Englert Y. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13 (6): 1514-8.

Kommentar: eingeschlossen

Halliday J, Oki K, Breheny S, Algar E, Amor DJ. Beckwith-Wiedemann-Syndrome and IVF: A Case Control Study. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 526-528.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346 (10): 725-30.

Kommentar: eingeschlossen

Hansen M, Bower C, Milne E, de KN, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - A systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20 (2): 328-38.

Kommentar: eingeschlossen

Hourvitz et al. Neonatal and obstetric outcome of pregnancies conceived by ICSI or IVF. [Reprod Biomed Online](#). 2005 Oct;11(4):469-75.

Kommentar: eingeschlossen, OR nicht berechenbar

Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81 (6): 1604-16.

Kommentar: eingeschlossen, gleiche Kohorte wie Ludwig/Katalinic 2002

Kuwata T, Matsubara S, Ohkuchi A, Watanabe T, Izumi A, Honma Y, Yada Y, Shibahara H, Suzuki M. The risk of birth defects in dichorionic twins conceived by assisted reproductive technology. *Twin Res* 2004; 7 (3): 223-7.

Kommentar: eingeschlossen

Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Hum Reprod* 2005; 20 (4): 950-4.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

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; 34 (3): 696-701.

Kommentar: eingeschlossen

Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002; 5 (2): 171-8.

Kommentar: eingeschlossen

Ludwig M, Katalinic A, Groß S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005; 42 (4): 289-91.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Majoribanks J, Farquar Z, Marshall C. Systematic Review of the health risks to the mother, child and family associated with the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) der New Zealands Guidelines Group 2005; http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0118/050303_ICSI_FINAL.pdf

Kommentar: HTA eingeschlossen

Maher ER, Afnan M, Barratt CL. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod* 2003; 18 (12): 2508-11.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR, Macdonald F, Sampson JR, Barratt CL, Reik W, Hawkins MM. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 2003; 40: 62-64.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Manning M, Lissens W, Bonduelle M, Camus M, De RM, Liebaers I, Van SA. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod* 2000; 6 (11): 1049-53.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JRM, Schouten-van Meeteren AYN, Boers M, Van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2003; 361 (9354): 309-10.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Olson CK et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005; 84 (5): 1308-15.

Kommentar: eingeschlossen, OR nicht berechenbar

Orstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O, Buiting K. Another Case of Imprinting Defect in a Girl with Angelman Syndrome Who Was Conceived by Intracytoplasmic Sperm Injection. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 218-219.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

Palermo GD, Neri QV, Hariprashad JJ, Davis OK, Veeck LL, Rosenwaks Z. ICSI and its outcome. *Semin Reprod Med* 2000; 18 (2): 161-9.

Kommentar: eingeschlossen

Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 80 (6): 1388-97.

Kommentar: eingeschlossen

Queißer-Luft A, Spranger J Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 103, Heft 38, 22.9.2006, S. 2464 -2471

Kommentar: eingeschlossen, Hintergrundinformation

Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 4 A.D.; 21 (12): 437-43.

Kommentar: eingeschlossen

Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet* 2001; 357 (9274): 2080-4.

Kommentar: eingeschlossen

Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, Taylor B, Edwards P, Grudzinskas G, Lieberman B, Thornton S. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril* 2003; 79 (3): 512-6.

Kommentar: eingeschlossen

Van Golde R, Boada M, Veiga A, Evers J, Geraedts J, Barri P. A retrospective follow-up study on intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16 (5): 227-32.

Kommentar: eingeschlossen

Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Kallen B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000; 15 (4): 944-8.

Kommentar: eingeschlossen, OR nicht berechenbar

Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 1999; 14 (7): 1896-902.

Kommentar: eingeschlossen

Yoon G, Beischel LS, Johnson JP, Jones MC. Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation. *J Pediatr* 2005; 146 (4): 565-7.

Kommentar: eingeschlossen (imprinting disorders)

9.3.2 Teil B: Nicht im Entscheidungsprozess berücksichtigt

Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1999; 71 (5): 798-807.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Incidence du rétinoblastome chez les enfants nés après fécondation in vitro. [Incidence of retinoblastoma in children soon after in vitro fertilization]. *Revue du Praticien - Gynecologie et Obstetrique* 2003; (74): XI.

Kommentar: ausgeschlossen: nicht beschaffbar

Abdalla HI, Gearon C, Wren M, Sebire NJ, Booth AP, McKibbin M, Dabbs TR, Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren K-G, Wennerholm U-B, D'Souza SW, Richards B, Lieberman BA. Swedish in-vitro fertilisation study (multiple letters). *Lancet* 2000; 355 (9206): 844-7.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Vollpublikation

Aboulghar H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Amin Y, Al-Inany H. A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive babies conceived through intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2001; 76 (2): 249-53.

Kommentar: ausgeschlossen, keine Vergleichsstudie

Addor V, Santos-Eggimann B, Fawer CL, Paccaud F, Calame A. Impact of infertility treatments on the health of newborns. *Fertil Steril* 1998; 69 (2): 210-5.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Akande V, Murphy DJ, Leviton A, Stewart JE, Allred EN, Dammann O, Kuban K, Davies M, Norman R, Dahlquist G, Finnström O, Köster M, Strömberg B. Neurological sequelae in in-vitro fertilisation babies [3] (multiple letters). *Lancet* 2002; 360 (9334): 717-9.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Vollpublikation

Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DDM, Den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod* 2002; 17 (8): 2089-95.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Bader D, Grun M, Riskin-Mashiah S, Grunfeld A, Kogelman A, Chistyakov I, Merlob P. Auricular mild errors of morphogenesis: Epidemiological analysis, local correlations and clinical significance. *Ann Genet* 2004; 47 (3): 225-34.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt; keine Daten zu Fehlbildungen

Barkehall-Thomas A, Woodward L, Wallace EM. Maternal and neonatal outcomes in 54 triplet pregnancies managed in an Australian tertiary centre. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44 (3): 222-7.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt; Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Barlow DH. The design, publication and interpretation of research in Subfertility Medicine: Uncomfortable issues and challenges to be faced. *Hum Reprod* 2003; 18 (5): 899-901.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Vollpublikation

Barros A, Sousa M, Jones HW, Jr., Cohen J. Addendum from Portugal - How about an annotated IFFS surveillance for the millennium? [6] (multiple letters). *Fertil Steril* 2000; 73 (5): 1064-5.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Vollpublikation

Basaran S, Engur A, Aytan M, Karaman B, Ghanbari A, Toksoy G, Yuksel A, Cankat D, Kervancioglu E, Wollnik B, Bahceci M, Yuksel-Apak M. The results of cytogenetic analysis with regard to intracytoplasmic sperm injection in males, females and fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19 (4): 313-8.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

BenEzra D. In-vitro fertilisation and retinoblastoma. *Lancet* 2003; 361 (9354): 273-4.

Kommentar: ausgeschlossen: keine klinische oder epidemiologische Studie

BenEzra D. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59 (6): 724.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Vollpublikation

Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354 (9190): 1579-85.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Bider D, Livshitz A, Tur K, I, Shulman A, Levron J, Dor J. Incidence and perinatal outcome of multiple pregnancies after intracytoplasmic sperm injection compared to standard in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16 (5): 221-6.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV, Derde MP, Devroey P, Liebaers I. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18 (2): 342-50.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Bonduelle M, Aytöz A, Van AE, Devroey P, Liebaers I, Van SA. Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13 (4): 781-2.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van AE, Devroey P, Van Steirteghem AC, Liebaers I. 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. *Hum Reprod* 1998; 13 Suppl 1: 196-207.

Kommentar: ausgeschlossen, keine Vergleichsgruppe

Bonduelle M, Van AE, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van SA, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: Incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002; 17 (10): 2600-14.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Bonduelle M, Camus M, De VA, Staessen C, Tournaye H, Van AE, Verheyen G, Devroey P, Liebaers I, Van SA. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod* 1999; 14 Suppl 1: 243-64.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Braude P, Rowell P, Taylor A. ABC of subfertility: Assisted conception. III - Problems with assisted conception. *Br Med J* 2003; 327 (7420): 920-3.

Kommentar: ausgeschlossen: keine klinische oder epidemiologische Studie; Methode ICSI nicht angewandt; keine Daten zu Fehlbildungen

Causio F, Fischetto R, Schonauer LM, Leonetti T. Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural cytogenetic abnormalities. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 1999; 44 (10): 859-64.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Chen S-U, Lien Y-R, Ko T-M, Ho H-N, Yang Y-S, Chang H-C. Genetic screening of karyotypes and azoospermic factors for infertile men who are candidates for ICSI. *Arch Androl* 2003; 49 (6): 423-7.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant

Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2005; 20 (2): 437-42.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant

Colombero LT, Hariprashad JJ, Tsai MC, Rosenwaks Z, Palermo GD. Incidence of sperm aneuploidy in relation to semen characteristics and assisted reproductive outcome. *Fertil Steril* 1999; 72 (1): 90-6.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Dhont M, De SP, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (3): 688-95.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, Polz W, Tews G. Embryo fragmentation in vitro and its impact on treatment and pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2001; 76 (2): 281-5.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Ericson A, Nygren KG, Otterblad OP, Källén B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002; 17 (4): 929-32.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt; Thematisch nicht relevant

Gojnic M, Jeremic K, Boskovic V, Fazlagic A, Stefanovic A, Pervulov M. Perinatal outcome in multiple pregnancies--spontaneous gestation versus. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2005; 32 (1): 65-7.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Green NS. Risks of birth defects and other adverse outcomes associated with assisted reproductive technology. *Pediatrics* 2004; 114 (1): 256-9.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, Amor J. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet* 2004; 75 (3): 526-8.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Vollpublikation

Hampton T. Panel reviews health effects data for assisted reproductive technologies. *Journal of the American Medical Association* 2004; 292 (24): 2961-2.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Healy D. Damaged babies from assisted reproductive technologies: Focus on the BESST (birth emphasizing a successful singleton at term) outcome. *Fertil Steril* 2004; 81 (3): 512-3.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant

Healy DL, Saunders K. Follow-up of children born after in-vitro fertilisation. *Lancet* 2002; 359 (9305): 459-60.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Vollpublikation

Hirtenlehner-Ferber K, Krampfl E, Strohmer H, Husslein P. Mehrlingsschwangerschaften. [Multiple pregnancy]. *Ther Umsch* 2002; 59 (12): 683-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Human Fertilisation and Embryology Authority. Eighth Annual Report. *Human Fertilisation and Embryology Authority* 1999; i-46.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Human Fertilisation and Embryology Authority. Ninth Annual Report. *Human Fertilisation and Embryology Authority* 2000; i-79.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Human Fertilisation and Embryology Authority. Seventh Annual Report. *Human Fertilisation and Embryology Authority* 1998; i-71.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Hurst T, Shafir E, Lancaster P, Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception Australia New Zealand 1997. Assisted conception series No. 4. *AIHW Cat. No. PER 10, 1999.* (Abstract). <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/4620> ,

Zugriff am 22.12.2005

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Hurst T, Lancaster P, Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception Australia New Zealand 1998 and 1999. Assisted conception series No. 5. AIHW Cat. No. PER 16, 2001. (Abstract). <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/6763> , Zugriff am 22.12.2005

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Væth M, Ernst E, Nielsen L, Thorsen P. Short communication: 'Vanishing embryo syndrome' in IVF/ICSI. Hum Reprod 2005; 20 (9): 2550-1.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. Hum Reprod 2002; 17 (7): 1755-61.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Kallen B, Olausson PO, Nygren KG. Neonatal outcome in pregnancies from ovarian stimulation. Obstet Gynecol 2002; 100 (3): 414-9.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Kennedy CR. Risk management in assisted reproduction. Clinical Risk 2004; 10 (5): 169-75.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Koivurova S, Hartikainen A-L, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Järvelin M-R. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. Hum Reprod 2003; 18 (11): 2328-36.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt (n=1 ICSI)

Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod 2002; 17 (5): 1391-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt (n=1 ICSI)

Lahat E, Raziel A, Friedler S, Schieber-Kazir M, Ron-EI R. Long-term follow-up of children born after inadvertent administration of a gonadotrophin-releasing hormone agonist in early pregnancy. Hum Reprod 1999; 14 (10): 2656-60.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant; Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Lam R, Ma S, Robinson WP, Chan T, Ho YB. Cytogenetic investigation of fetuses and infants conceived through intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2001; 76 (6): 1272-5.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Lambalk CB, Van HM. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: A Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. Fertil Steril 2001; 75 (4): 731-6.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Lambert RD. Safety issues in assisted reproductive technology: Aetiology of health problems in singleton ART babies. Hum Reprod 2003; 18 (10): 1987-91.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Land JA, Evers JLH. Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. Hum Reprod 2003; 18 (2): 455-7.

Kommentar: ausgeschlossen: keine klinische oder epidemiologische Studie (Konsensus-Report)

Lansac J, Royere D. Follow-up studies of children born after frozen sperm donation. Hum Reprod Update 2001; 7 (1): 33-7.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt; narrativer Review

Lathi RB, Milki AA. Rate of aneuploidy in miscarriages following in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 81 (5): 1270-2.

Kommentar: ausgeschlossen, keine lebend geborenen Kinder

Laursen SB, Andersen CY, Hindkjaer J, Erb K. A clinical study comparing PureSperm and Sperm-Filter for density gradient separation of human spermatozoa in assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82 (10): 929-35.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt; keine Daten zu Fehlbildungen

Laverge H, Van der EJ, De SP, Dhont M. Chromosome analysis of human preimplantation embryos by fluorescent in situ hybridization. *Reproductive Technologies* 2000; 10 (1): 17-21.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant; keine Daten zu Fehlbildungen

Leonardi S, Bombace V, Rotolo N, Sciuto C, La RM. Congenital absence of vas deferens and cystic fibrosis. *Minerva Pediatr* 2003; 55 (1): 43-50.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant; Methode ICSI nicht angewandt

Leslie GI. Mental development of children conceived using intracytoplasmic sperm injection. The current evidence. *Minerva Ginecol* 2004; 56 (3): 247-57.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Lightfoot T, Bunch K, Ansell P, Murphy M. Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41 (5): 715-24.

Kommentar: ausgeschlossen: andere Fragestellung als Fehlbildung

Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F, Hindkjaer J, Nielsen KM, Lundstrom P, Gabrielsen A, Lenz S, Hornnes P, Ziebe S, Ejdrup HB, Lindhard A, Zhou Y, Nyboe AA. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. *Hum Reprod* 1999; 14 (8): 2143-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Ludwig M, Diedrich K. Follow-up of children born after assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online* 2002; 5 (3): 317-22.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Ludwig M, Katalinic A. Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. *Hum Reprod* 2003; 18 (2): 351-7.

Kommentar: ausgeschlossen keine vergleichende Studie

Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Felberbaum RE, Olivennes F, Albano C, Devroey P, Diedrich K. Health of 227 children born after controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization using the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* 2001; 75 (1): 18-22.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Mau C, Juul A, Main KM, Loft A. Children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): is there a role for the paediatrician? *Acta Paediatr* 2004; 93 (9): 1238-44.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Maymon R, Dreazen E, Rozinsky S, Bukovsky I, Weinraub Z, Herman A. Comparison of nuchal translucency measurement and mid-gestation serum screening in assisted reproduction versus naturally conceived singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19 (11): 1007-11.

Kommentar: ausgeschlossen: andere Fragestellung als Fehlbildung; Methode ICSI nicht angewandt

Maymon R, Shulman A. Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies. *Prenat Diagn* 2004; 24 (2): 125-9.

Kommentar: ausgeschlossen: andere Fragestellung als Fehlbildung; Methode ICSI nicht angewandt

Maymon R, Shulman A. Serial first- and second-trimester Down's syndrome screening tests among IVF-versus naturally-conceived singletons. *Hum Reprod* 2002; 17 (4): 1081-5.

Kommentar: ausgeschlossen: andere Fragestellung als Fehlbildung; Methode ICSI nicht angewandt

McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193 (1): 141-52.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27 (5): 449-59.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Merlob P, Sapir O, Sulkes J, Fisch B. The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology. *European Journal of Medical Genetics* 2005; 48 (1): 5-11.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Neri QV, Tanaka N, Wang A, Katagiri Y, Takeuchi T, Rosenwaks Z, Palermo GD. Intracytoplasmic sperm injection. Accomplishments and qualms. *Minerva Ginecol* 2004; 56 (3): 189-96.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Ochsenkuhn R, Strowitzki T, Gurtner M, Strauss A, Schulze A, Hepp H, Hillemanns P. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268 (4): 256-61.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Olivennes F, Fanchin R, Lédée N, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R. Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (2): 117-28.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Ombelet W, Peeraer K, De SP, Gerris J, Bosmans E, Martens G, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W. Perinatal outcome of ICSI pregnancies compared with a matched group of natural conception pregnancies in Flanders (Belgium): A cohort study. *Reproductive Bio-Medicine Online* 2005; 11 (2): 244-53.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Palermo GD, Takeuchi T, Neri QV, Katagiri Y, Veeck LL, Rosenwaks Z. Application of intracytoplasmic sperm injection in assisted reproductive technologies. *Reproductive BioMedicine Online* 2003; 6 (4): 456-63.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Patrat C, Wolf JP, Epelboin S, Hugues JN, Olivennes F, Granet P, Zorn JR, Jouannet P. Pregnancies, growth and development of children conceived by subzonal injection of spermatozoa. *Hum Reprod* 1999; 14 (9): 2404-10.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung; (SUZI, obsoletes Verfahren)

Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003; 18 (6): 1234-43.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, Andersen AN. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod* 2004; 19 (2): 435-41.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen AN. Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ* 2004; 329 (7461): 311.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Porcu-Buisson G, Capelle M, Paulmyer-Lacroix O, Saias-Magnan J, Carles F, Noizet A, Grillo JM, Gamarre M. Evolution des grossesses et état des enfants à la naissance après ICSI à l'hôpital de La Conception à Marseille. [Pregnancy outcome and the status of the newborn infant after ICSI at La

Conception Hospital in Marseille]. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29 (1): 34-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Pruksananonda C. Growth and development of children conceived by intracytoplasmic sperm injection at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 Suppl 1: S76-S85.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Reefhuis J, Honein MA, Shaw GM, Romitti PA. Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Part 2): 1163-6.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt; Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Retzloff MG, Hornstein MD. Is intracytoplasmic sperm injection safe? *Fertil Steril* 2003; 80 (4): 851-9.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol* 2004; 103 (6): 1154-63.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Schlegel PN. Debate: is ICSI a genetic time bomb? No: ICSI is safe and effective. *J Androl* 1999; 20 (1): 18-22.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Serafini P. Outcome and follow-up of children born after IVF-surrogacy. *Hum Reprod Update* 2001; 7 (1): 23-7.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Serour GI, Rhodes CA, Sattar MA, Aboulghar MA, Mansour RT. Complications of assisted reproductive techniques: A review. *Assisted Reproduction* 1999; 9 (4): 214-32.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Shulman A, Maymon R. Mid-gestation Down syndrome screening test and pregnancy outcome among unstimulated assisted-conception pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23 (8): 625-8.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant

Silver RI. Endocrine abnormalities in boys with hypospadias. *Adv Exp Med Biol* 2004; 545 (-): 45-72.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant

Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol* 1999; 161 (6): 1954-7.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Simpson JL, Lamb DJ. Genetic effects of intracytoplasmic sperm injection. *Semin Reprod Med* 2001; 19 (3): 239-49.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung; narrativer Review

Skakkebak NE. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res* 2002; 57 (SUPPL.): 43.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant; keine klinische oder epidemiologische Studie

Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359 (9305): 461-5.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Szymankiewicz M, Jedrzejczak P, Rozycka J, Gadzinowski J, Pawelczyk L. Newborn outcome after assisted reproductive technology: experiences and reflections from Poland. *Int J Fertil Womens*

Med 2004; 49 (4): 150-4.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Takahashi K, Mukaida T, Goto T, Oka C. Perinatal outcome of blastocyst transfer with vitrification using cryoloop: A 4-year follow-up study. Fertil Steril 2005; 84 (1): 88-92.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant; Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Ulug U, Bener F, Akman MA, Bahceci M. Partners of men with Klinefelter syndrome can benefit from assisted reproductive technologies. Fertil Steril 2003; 80 (4): 903-6.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant

Van Steirteghem A, Devroey P, Liebaers I. Intracytoplasmic sperm injection. Mol Cell Endocrinol 2002; 186 (2): 199-203.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Vernaev V, Bonduelle M, Tournaye H, Camus M, Van SA, Devroey P. Pregnancy outcome and neonatal data of children born after ICSI using testicular sperm in obstructive and non-obstructive azoospermia. Hum Reprod 2003; 18 (10): 2093-7.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Watermeyer SR, Amso NN. Assisted reproduction: A paediatrician's guide. Current Paediatrics 2000; 10 (4): 301-5.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung; narrativer Review

Watts P, Adams GG. In vitro fertilisation and stage 3 retinopathy of prematurity. Eye 2000; 14 (Pt 3A) 330-3.

Kommentar: ausgeschlossen: keine Daten zu Fehlbildungen

Wennerholm U-B, Bergh C. Obstetric outcome and follow-up of children born after in vitro fertilization (IVF). Human Fertility 2000; 3 (1): 52-64.

Kommentar: ausgeschlossen

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. Hum Reprod 2000; 15 (5): 1189-94.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, Nilsson L, Thiringer K, Wennergren M, Wikland M, Borres MP. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. Lancet 1998; 351 (9109): 1085-90.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Wennerholm WB. Cryopreservation of embryos and oocytes: obstetric outcome and health in children. Hum Reprod 2000; 15 Suppl 5: 18-25.

Kommentar: ausgeschlossen: narrativer Review

Williams CA, Wallace MR, Drury KC, Kipersztok S, Edwards RK, Williams RS, Haller MJ, Schatz DA, Silverstein JH, Gray BA, Zori RT. Blood lymphocyte chimerism associated with IVF and mono-chorionic dizygous twinning: Case report. Hum Reprod 2004; 19 (12): 2816-21.

Kommentar: ausgeschlossen: Thematisch nicht relevant; Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Wood EG, Batzer FR, Go KJ, Gutmann JN, Corson SL. Ultrasound-guided soft catheter embryo transfers will improve pregnancy rates in in-vitro fertilization. Hum Reprod 2000; 15 (1): 107-12.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Wurfel W, Krusmann G, Fiedler K, von H, I, Schleyer M, Bohm I, Ovens-Raeder A, Wiedemann U, Waldenmaier C, Schwarzer U. Intrazytoplasmatische Injektion (ICSI) von kryokonservierten testikulären Spermatozoen (Kryo-TESE): Eine retrospektive Analyse der ersten 250 Behandlungszyklen.

[Intracytoplasmic injection (ICSI) of cryopreserved testicular spermatozoa (Cryo-TESE): a retrospective study of the first 250 treatment cycles]. Zentralbl Gynakol 1998; 120 (8): 386-90.

Kommentar: ausgeschlossen: Studie ohne Vergleich zu IVF und/oder natürlicher Zeugung

Zadori J, Kozinszky Z, Orvos H, Katona M, Kaali SG, Pal A. The incidence of major birth defects following in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet 2003; 20 (3): 131-2.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

Zuppa AA, Maragliano G, Scapillati ME, Crescimbin B, Tortorolo G. Neonatal outcome of spontaneous and assisted twin pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 95 (1): 68-72.

Kommentar: ausgeschlossen: Methode ICSI nicht angewandt

9.4 Datenextraktionen (Vergleich von ICSI und IVF bzgl. Fehlbildungsrate)

9.4.1 HTA-Extraktionen

9.4.1.1 Marjoribanks et al. 2005

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Marjoribanks J, Farquhar C, Marshall C.: Systematic review of the health risks to the mother, child and family associated with the use of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) , NZGG, New Zealand Guidelines Group 02/2005</p> <p><i>Peer review</i> Ja <input type="checkbox"/> Nein X</p>
2	Dokumenttyp	<p>Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> HTA-Bericht</p> <p>X Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse)</p> <p><input type="checkbox"/> Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese</p> <p><input type="checkbox"/> Evidenzbasierte Leitlinie</p> <p><input type="checkbox"/> Narrativer Review</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuordenbar</p>
3	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte?</p> <p><i>Das neuseeländische Gesundheitsministerium erteilte den Bearbeitungsauftrag an die nationale Leitlinieninstitution NZGG. Erstellung des Berichtes durch eine auf Fertilitätsthemen spezialisierte Cochrane- Gruppe.</i></p>
4	Erkrankung/Indikation	entfällt
5	Fragestellung/Technologie	<p>Fragestellung des systematischen Reviews</p> <p>Sicherheit von ICSI für Mutter, Kind und Familie, Quantifizierung der Risiken von ICSI versus IVF und/oder spontane Konzeption</p>
6	Methodik	<p>Systematisches Vorgehen: Ja</p> <p><i>Literaturrecherche: Berücksichtigte Datenbanken, Zeitraum, Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien.</i></p> <p><i>Medline, Embase, Cinahl, Current Contents, Science und Social Science Citation Indexes, 1990-11/2004, zusätzlich andere, n. n. angegeben</i></p> <p><i>Ausschlussgründe: Studiendesign nicht beschrieben, Keine separate Darstellung ICSI/IVF oder andere Techniken, nicht englisch</i></p> <p>Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen? Ja</p> <p><i>Welche Merkmale der eingeschlossenen Primärstudien sind beschrieben (z. B. Studiendesign, Patientencharakteristika, Ein-</i></p>

	<p>zelheiten der Interventionen, Messung der Zielkriterien)?</p> <p>Systematische Extraktion folgender Studienmerkmale: Design, Teilnahmeraten, Vergleichbarkeit der Gruppen, Zielkriterien, Verblindung, Vergleichbarkeit der Erhebungsart für die Zielkriterien und der Aufmerksamkeit der Untersucher, Totgeburten/spontane Aborte,/selektive Aborte berücksichtigt, follow up Zeit, Vollständigkeit, Gruppengröße von ICSI und Vergleichsgruppe, Berichtsqualität, internes Grading der Studienqualität durch den Reviewer.</p> <p><u>Im Folgenden werden nur die Inhalte des Reviews zu den Themen „Fehlbildungen“, „Chromosomenanomalien“ berücksichtigt</u></p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung nein - Spermiogramm nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) PID wird ausdrücklich nicht als outcome of interest betrachtet, das Kriterium „Embryoselektion durch selektive Aborte“ wird systematisch aus den Studien extrahiert - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte ja, s. o. <p>Gibt es Aussagen über Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen in den Primärstudien, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT nein - Totgeburt/Abort ja - Qualifikation des Untersuchers? nein <p>Welche Art Daten wurden aus den Primärstudien extrahiert (z. B. individuelle Daten, RR und 95 %KI, Mittelwert und Varianz)? Absolute Anzahlen, ORs, 95 % KI (bei den für die Metaanalysen ausgewählten Studien)</p> <p>Welches Verfahren zur Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien: qualitativ (z. B. tabellarische Übersichten), quantitativ (z. B. Meta-Analyse) kommt zur Anwendung? Die Ergebnisse werden sowohl narrativ als auch tabellarisch sowie bei bestimmten geeigneten Fragen auch metaanalytisch dargestellt.</p> <p>Metaanalysen: (Mantel-Haentzel- Methode, fixed-effects-Modell) zu: major Fehlbildungen, major+minor Fehlbildungen, Hypospadien</p> <p>Bei Meta-Analysen: Durchführung von Heterogenitätstests und Konsequenzen? Abschätzung eines Publikations-Bias? Heterogenitätstestergebnisse werden innerhalb der tabellarischen Metaanalyse dargestellt, ebenso Gewichtung der eingeschlossenen Studien (es fehlt eine Darstellung der Methode der Gewich-</p>
--	--

		<p>tung), keine Angaben zu publication- bias</p> <p>Durchführung von Sensitivitätsanalysen?</p> <p>Nein</p> <p><i>Es werden lediglich einige Sub- Metaanalysen separat dargestellt, (separate Metaanalyse für Studien mit „Fehlbildung bei Geburt“ bzw. „ Fehlbildung zum follow up Zeitpunkt 1 Jahr“, bei minor+major Metaanalyse Berechnung separat für Einlinge, Mehrlinge)</i></p>
7	Ergebnisse	<p>Darstellung der für das Beratungsthema wichtigen Ergebnisse.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied in der major Fehlbildungs-Inzidenz zwischen ICSI und IVF bei Studien zu Fehlbildungen bei Geburt + Studien zu Fehlbildung nach 1 Jahr, (OR 0.91, 95% KI 0.74-1.10), (Metaanalyse auf der Basis von 4 Studien, 5112 ICSI und 5932 IVF Kinder.</p> <p>Eine europäische Multicenterstudie zeigt zu dieser Fragestellung bei Kindern im Alter von 5 Jahren Fehlbildungsraten für ICSI von 6 %, für IVF 4 %. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant und lässt sich auf die höhere Inzidenz urogenitaler Fehlbildungen bei Jungen nach ICSI von 8.2% im Vergleich zur Inzidenz bei Mädchen nach ICSI von 3.6% zurückführen.</p> <p>Aufgrund dieser Hinweise wurde speziell zur Inzidenz dieser Fehlbildungen eine Metaanalyse vorgenommen: Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Rate an Hypospadien zwischen ICSI und IVF- Kindern (OR 0.88, 95% KI 0.43-1.80). (OR und KI-Daten gemäß Tabelle 4.3.3, Angaben im Text S.24 unten abweichend!) Metaanalyse auf der Basis von 2 Studien, 3664 ICSI und 5485 IVF-Kinder.</p> <p>Drei Publikationen weisen den signifikanten Unterschied zur Rate großer Fehlbildungen bei Vergleich ICSI gegen Spontankonzeption nach: Hansen errechnet mit den Daten selbst behandelter Patienten 2002 eine OR von 2.0 (KI 1.3 – 3.2), im Rahmen eines systematischen Reviews 2005 eine OR von 1.28 (KI 1.14 – 1.43) und Bonduelle ermittelt 2005 eine OR von 2.77 (KI 1.41 – 5.46).</p> <p>Es liegen keine großen kontrollierten Studien zu Chromosomenanomalien bei ICSI versus IVF vor.</p> <p>Zwei Publikationen zeigen einen signifikanten Unterschied zur Rate chromosomaler Anomalien bei Vergleich ICSI gegen Spontankonzeption (Aboulgar 2001 und Bonduelle 2002a). Aus den Daten von Bonduelle ergibt sich ein RR von 4.0; de-novo-Anomalien kommen signifikant häufiger bei eingeschränktem Spermogramm vor.</p>
9	Fazit der Autoren	<p>Es liegen einigermaßen gute Belege („reasonably good evidence“) vor, dass major Fehlbildungen innerhalb eines Jahres nach Geburt bei ICSI Kindern nicht häufiger vorkommen als bei IVF-Kindern. Allerdings gibt es Belege für eine Risikoerhöhung von 30-40 % für major Fehlbildungen durch IVF und ICSI zusammen gegenüber spontaner Konzeption. Unter der Annahme einer Prävalenz von 4 % in der Normalpopulation steigt das Risiko bei Verwendung von IVF oder ICSI auf 5,2 %- 5.6 %.</p> <p>Im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern scheinen ICSI-</p>

		<p>Kinder ein 3 - 4-fach erhöhtes Risiko für Chromosomenanomalien zu haben (1,6 % bei ICSI versus 0,5 % bei Spontankonzeptionen. Es liegen keine großen kontrollierten Studien zu Chromosomenanomalien bei ICSI versus IVF vor.</p> <p>Insbesondere bei Einschränkung des Spermogramms ist vor ICSI-Behandlung eine genetische Beratung zu empfehlen.</p> <p>Es liegen nur spärliche Daten zu imprinting Störungen bei ART vor. Eine große Fall- Kontroll Studie zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen Beckwith- Wiedemann Syndrom und ART. Obwohl dieses Syndrom mit einer guten Langzeitprognose einhergeht und das absolute Risiko auch bei ART niedrig bleibt (1:4000 Geburten), können Imprinting- Störungen schwere Behinderungen auslösen und weitere große kontrollierte Studien sind zu fordern, um das Risiko für IVF/ICSI bzw. ICSI versus IVF abschätzen zu können. Epigenetische Störungen könnten für ein weiteres Spektrum von ART- assoziierten Komplikationen verantwortlich sein als bisher bekannt.</p>
10	Abschließende Bewertung	<p><i>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der TG/AG bzw. die gemeinsam mit der TG/AG abgestimmte Bewertung.</i></p> <p><u><i>Im Folgenden werden nur die Inhalte des Reviews zu den Themen „Fehlbildungen“, „Chromosomenanomalien“ und „Imprinting disorders“ dargestellt (der Bericht ist wesentlich breiter angelegt und beschäftigt sich mit darüber hinausgehenden Fragen wie physische und psychische Entwicklung, Schwangerschaftsverläufe- und –outcomes)</i></u></p> <p><i>Der Bericht liefert valide und im Wesentlichen nachvollziehbar dargestellte Aussagen zu der für die PG relevanten Fragestellung, die Ergebnisse sind auf die deutsche Versorgungssituation übertragbar. Die systematische Analyse der Datenlage ergibt keinen Unterschied hinsichtlich des Risikos für major Fehlbildungen zwischen IVF und ICSI bei follow-up im ersten Lebensjahr.</i></p> <p><i>Es bleibt allerdings fraglich, ob durch die Berechnung von Metaanalysen aus den selektierten Studien die Aussagekraft zur Frage der major Fehlbildungen erhöht werden kann. Ob die vier zu major Fehlbildungen metaanalytisch berechneten Studien vergleichbare Fehlbildungsklassifikationen verwendet haben, ist nicht beurteilbar, da dies Kriterium bei der systematischen Datenextraktion nicht im Einzelnen dargestellt wurde. Heterogen ist der Rechenansatz zur Ermittlung der Fehlbildungsrate mit unterschiedlicher Berücksichtigung der Fehlbildungsfälle bei Totgeburten und induzierten Aborten.</i></p> <p><i>Die Methode der Gewichtung der 4 Studien wird nicht beschrieben, es bleibt daher unklar, warum die von den Fallzahlen her zweitgrößte Studie (1816 ICSI-Kinder, Hurst 2001) fast das gleiche Gewicht hat wie eine Publikation mit nur 301 ICSI- Kindern (Hansen 2002). Diese mit 20 % gewichtete Studie findet sich in den ansonsten systematisch und vollständig dargestellten Datenextraktionen nicht (Hurst 2001), sodass die Aussagen zur Qualität dieser Studie nicht überprüft werden können. Aus der Qualitätsbeurteilung in Tab 2 geht hervor, dass bei dieser Studie keine Informationen zur Vergleichbarkeit der IVF/ICSI Gruppen</i></p>

		<p>vorlag.</p> <p><i>Die spärliche Datenlage zur Frage von imprinting disorders wird im Überblick dargestellt, es ergeben sich Hinweise für ein erhöhtes Risiko für das Beckwith-Wiedemann Syndrom durch Techniken der assistierten Reproduktion insgesamt, vergleichende Studien zu ICSI versus IVF wurden zu dieser Thematik nicht gefunden.</i></p>
--	--	--

9.4.2 Extraktionen von Metaanalysen

9.4.2.1 Hansen et al 2005

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p><i>Genaue Literaturangabe der Informationssynthese (bitte ankreuzen) Hansen et al 2005</i></p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> (in Danksagung erwähnt) <input type="checkbox"/></p> <p>Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Dokumenttyp	<p><i>Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input type="checkbox"/> HTA-Bericht</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse)</p> <p><input type="checkbox"/> Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese</p> <p><input type="checkbox"/> Evidenzbasierte Leitlinie</p> <p><input type="checkbox"/> Narrativer Review</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuordenbar</p>
3	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? Keine Hinweise auf Interessenkonflikte. Ein definierter Auftraggeber wird nicht genannt. Forschungsmittel des National Health and Medical Research Council of Australia und des NHS</i></p>
4	Erkrankung / Indikation	
5	Fragestellung / Technologie	<p><i>Fragestellung der Metaanalysen.</i></p> <p>Fehlbildungen bei IVF und/oder ICSI- Kindern im Vergleich zur Normalpopulation</p>
6	Methodik	<p><i>Systematisches Vorgehen: Ja</i></p> <p><i>Literaturrecherche: Berücksichtigte Datenbanken, Zeitraum, Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien. Medline, Embase, Current Contents databases, `78-2003,</i></p> <p><i>Ausschlussgründe:</i></p> <p><i>1. Vergleich ART untereinander, Datenüberlappung, OR nicht berechenbar, Keine Fehlbildungen in Vergleichsgruppen gefunden, ungeeignete Vergleichsgruppe, Anzahl der fehlgebildeten Kinder nicht angegeben, nur Zahl der Fehlbildungen oder Subgruppen von Fehlbildungen</i></p> <p><i>2. unzureichende oder fehlende Definition von „Fehlbildung“ fehlende oder unzureichende Information über Zeitpunkt der Fehlbildungserfassung, Untersuchungseigenschaften, Verblindung Nachvollziehbarkeit der Einschlusskriterien der Studienpopulationen (Selektion)</i></p> <p><i>Overmatching (Fallverzicht, wenn kein adäquater Matching-Partner)</i></p> <p><i>Fehlbildungserfassung bei den untersuchten Gruppen unein-</i></p>

		<p><i>heitlich</i></p> <p><i>Fehlende Verblindung des Untersuchers gegenüber Konzeptionsart</i></p> <p><i>Fehlbildungen nur für Lebendgeburten angegeben</i></p> <p><i>Keine Vergleichsdaten</i></p> <p><i>ART- gruppe intensiver untersucht als Vergleichsgruppe</i></p> <p><i>Follow up Zeit uneinheitlich</i></p> <p><i>Großer loss to follow up (10-33 %)</i></p> <p><i>Fehlende Information über Teilnahmeverweigerer</i></p> <p><i>Keine Information über Vollständigkeit und Art der Verknüpfung mit Fehlbildungsdaten</i></p> <p><i>Insbesondere sollten folgende Punkte beachtet werden:</i></p> <p><i>Publikationszeitraum der eingeschlossenen Primärstudien</i> <i>1989-2003</i></p> <p><i>Exposition:</i></p> <p><i>Wurden außer Studien zu ICSI auch Studien mit anderen Therapie-Verfahren eingeschlossen? Ja, nur eine Studie mit ICSI Daten in der Reviewer-selektierten Metaanalyse eingeschlossen (Hansen 2002, diese Studie ist vom Autor der Metaanalyse selbst). Insgesamt berichten nur 5 Primärstudien ICSI-Daten gesondert, Outcome für ART wird aus gesondert angegebenen Befunden von den Autoren gepooled.</i></p> <p><i>Wenn ja, werden die Ergebnisse für ICSI getrennt von denen für andere Therapieverfahren, insbesondere für IVF, dargestellt?</i></p> <p><i>Ja, in einer Subgruppenanalyse, nur eine Studie, s. o.</i></p> <p><i>Zielkriterien: definierte Fehlbildung, (major und minor)</i></p> <p><i>Beinhalten die Einschlusskriterien für die Studien die gewünschten Zielkriterien:</i></p> <p><i>Fehlbildung ja</i></p> <p><i>Fehlbildungssyndrome ja</i></p> <p><i>Retinoblastom nein</i></p> <p><i>Beckwith-Wiedemann nein</i></p> <p><i>Angelman nein</i></p> <p><i>Hirnschädigungen nein</i></p> <p><i>Werden auch Studien mit anderen Zielkriterien eingeschlossen? Wenn ja, sind die Ergebnisse für die gewünschten Zielkriterien getrennt dargestellt? Nein</i></p> <p><i>Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen? Ja</i></p> <p><i>Welche Merkmale der eingeschlossenen Primärstudien sind beschrieben (z. B. Studiendesign, Patientencharakteristika, Einzelheiten der Interventionen, Messung der Zielkriterien)?</i></p> <p><i>Land, Populationsbasiert oder Klinik- Kohorte, Anzahl ART-Kinder, Art der ART, Mehrlinge gesondert berücksichtigt, Fehlbildungen/alle/minor/major, Feststellungszeitpunkt, Rohdaten/adjustiert/gematcht</i></p> <p><i>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</i></p>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - <i>genetische Beratung nein</i> - <i>Spermiogramm nein</i> - <i>geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein</i> - <i>Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein</i> - <i>werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein</i> - <i>Pränataldiagnostik/induzierte Aborte nein</i> <p>Gibt es Aussagen über Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen in den Primärstudien, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT nein (nur adäquat/inadäquate Definition als Selektionskriterium, nicht näher beschrieben)</i> - <i>Totgeburt/Abort ja</i> - <i>Qualifikation des Untersuchers? nein</i> <p>Welche Art Daten wurden aus den Primärstudien extrahiert (z. B. individuelle Daten, RR und 95 % KI, Mittelwert und Varianz)? standardisierte <u>Datenextraktion (s. o.:Merkmale eingeschlossener Primärstudien), OR, 95 % CI, Gewichtung</u> Welches Verfahren zur Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien: qualitativ (z. B. tabellarische Übersichten), quantitativ (z. B. Meta-Analyse) kommt zur Anwendung? Tabelle und Meta-analyse</p> <p>Bei Meta-Analysen: Durchführung von Heterogenitätstests und Konsequenzen? Abschätzung eines Publikations-Bias? Heterogenitätstests samt Konsequenzen werden detailliert dargestellt Durchführung von Sensitivitätsanalysen? Ja, detailliert</p>
7	Ergebnisse	<p>Darstellung der für das Beratungsthema wichtigen Ergebnisse.</p> <p>Signifikante Risikoerhöhung für Fehlbildungen durch ART, dieser Effekt ist besonders hoch bei den Reviewer-selektierten Studien. Die Beschränkung auf major Fehlbildungen ergibt in den Reviewer- selektierten Studien die höchste Risikoerhöhung (OR 2,0). Die number needed to harm für die major Fehlbildungen beträgt 100 (bei Basisprävalenz 1 %), bzw. 25 (bei Basisprävalenz 4 %). Problem: fehlende Anpassung der Prävalenz für „major defects“.</p> <p>ICSI wird nur in 1 der Reviewer-selektierten Studien separat betrachtet (Hansen 2002 = Autorin der Metaanalyse); das Ergebnis wird von den Autoren entsprechend kommentiert. OR beträgt 2.0.</p>
9	Fazit der Autoren	<p>ART-Kinder haben ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen. Information der Paare erforderlich, größere Studien sollten zur Frage der Ätiologie durchgeführt werden</p>
10	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der TG/AG bzw. die gemeinsam mit der TG/AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <p>Die Metaanalyse liefert valide und nachvollziehbar dargestellte</p>

		<p><i>Aussagen zur gewählten Fragestellung. Es fehlen genaue Angaben zu den Fehlbildungsklassifikationen, Verzerrungen durch Pränataldiagnostik/selektive Aborte sind möglich. Die Autoren begründen ihr Vorgehen, nicht für Mehrlinge zu adjustieren damit, dass hohe Mehrlingsraten bei ART methodenimmanent und daher ohne Adjustierung mitzuzählen sind. Da jedoch Mehrlingsschwangerschaften auch bei natürlicher Konzeption ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko haben und die Rate bei ART durch die Anzahl der transferierten Embryonen (bzw. hierzu existierende Gesetzesvorgaben in den Ländern) beeinflusst wird, können hier Verzerrungen zuungunsten der ART resultieren. Separate Daten für ICSI sind nur mit Einschränkung verfügbar. Sie liefert lediglich Hinweise für relevante Kriterien zur Selektion/Methodenbewertung und identifiziert einige Studien, die die Fragestellung der TG (Fehlbildungsrisiko bei ICSI) speziell adressieren (z. B. Hansen et al 2002, Bonduelle et al 2002</i></p>
--	--	---

9.4.2.2 Lie et al. 2005

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p><i>Genaue Literaturangabe der Informationssynthese (bitte ankreuzen) Lie et al, 2005</i></p> <p>Peer review Ja <input type="checkbox"/> Nein X</p>
2	Dokumenttyp	<p><i>Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input type="checkbox"/> HTA-Bericht X Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse) <input type="checkbox"/> Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese <input type="checkbox"/> Evidenzbasierte Leitlinie <input type="checkbox"/> Narrativer Review <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuordenbar</p>
3	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>Auftraggeber und Organisator: Center for Medical Technology Assessment, Norwegen. Angabe, dass keine Interessenkonflikte vorhanden waren.</p>
4	Erkrankung / Indikation	
5	Fragestellung / Technologie	<p><i>Fragestellung der Metaanalysen. Fehlbildungen bei ICSI versus Fehlbildungen bei IVF</i></p>
6	Methodik	<p><i>Systematisches Vorgehen:</i></p> <p><i>Literaturrecherche: Berücksichtigte Datenbanken, Zeitraum, Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien. 1/1988-05 2002,</i></p>

		<p>Medline, Embase, CCTR Insbesondere sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <p>Publikationszeitraum der eingeschlossenen Primärstudien 4 eingeschlossenen Studien, 2001-2003, zusätzlich (separat dargestellt, Registerdaten 1998-2001 (6 Quellen)</p> <p>Exposition: Wurden außer Studien zu ICSI auch Studien mit anderer Therapie-Verfahren eingeschlossen? Ja Wenn ja, werden die Ergebnisse für ICSI getrennt von denen für andere Therapieverfahren, insbesondere für IVF, dargestellt? Ja</p> <p>Zielkriterien: Beinhalten die Einschlusskriterien für die Studien die gewünschten Zielkriterien:</p> <p>Fehlbildung ja Fehlbildungssyndrome ja Retinoblastom nein Beckwith-Wiedemann nein Angelman nein Hirnschädigungen nein</p> <p>Werden auch Studien mit anderen Zielkriterien eingeschlossen? Wenn ja, sind die Ergebnisse für die gewünschten Zielkriterien getrennt dargestellt? nein</p> <p>Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen? ja Welche Merkmale der eingeschlossenen Primärstudien sind beschrieben (z. B. Studiendesign, Patientencharakteristika, Einzelheiten der Interventionen, Messung der Zielkriterien)? Prospektive Studien mit peer-review, Totgeburten berücksichtigt, elektive Aborte berücksichtigt, Datenüberlappung ausgeschlossen, Vergleichsgruppe IVF, Follow up-Periode, Einschluss ab welchem Gestationsalter, klin. Kohorte oder Registerdaten Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung nein - Spermiogramm nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte ja (in 3 Studien) <p>Gibt es Aussagen über Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen in den Primärstudien, z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT nein - Totgeburt/Abort ja (Einschlusskriterium)
--	--	---

		<p>- <i>Qualifikation des Untersuchers? nein</i></p> <p><i>Welche Art Daten wurden aus den Primärstudien extrahiert (z. B. individuelle Daten, RR und 95 % KI, Mittelwert und Varianz)? Anzahl aller untersuchten Kinder für ICSI und IVF, Anzahl Kinder mit großen Fehlbildungen, Fehlbildungsrate in %, Anteil dieser Kinder in 5 Subgruppen, RR, 95 % CI</i></p> <p><i>Welches Verfahren zur Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien: qualitativ (z. B. tabellarische Übersichten), quantitativ (z. B. Meta-Analyse) kommt zur Anwendung? Metaanalyse, RR, OR (für Subgruppenanalyse), 95 % CI, Mittelwerte angeben(?)</i></p> <p><i>Bei Meta-Analysen: Durchführung von Heterogenitätstests und Konsequenzen? Abschätzung eines Publikations-Bias? Het.test ja, Publ.-Bias nein</i></p> <p><i>Durchführung von Sensitivitätsanalysen? Nein</i></p>
7	Ergebnisse	<p><i>Darstellung der für das Beratungsthema wichtigen Ergebnisse.</i></p> <p>Keine signifikante Risikoerhöhung bei ICSI versus IVF bei Metaanalyse der 4 eingeschlossenen Studien. Bei Erweiterung der Metaanalyse um Registerdaten aus 4 Ländern (Austr., Neu-Seeland, Frankreich, UK) ergibt sich ein 1,2 fach erhöhtes Risiko für ICSI-Kinder. Keine signifikante Risikoerhöhung bei Subgruppenanalysen für Kardiovaskuläre Defekte, muskuloskeletale Defekte, Hypospadien, NTDs und Lippen-/Gaumen- Spalten</p>
9	Fazit der Autoren	<p>Keine signifikante prozessbedingte Risikoerhöhung durch ICSI, (Wegen begrenzter Power der Studie, kleinere Risikoerhöhungen für spezifische Fehlbildungs-Subgruppen zu entdecken, kann die Metaanalyse kleinere Risikoerhöhungen durch ICSI für spezifische Fehlbildungen nicht ausschließen). Trotzdem bleibt ungeklärt, weshalb UK-Registerdaten für 1999 und 2000 ein deutlich erhöhtes Risiko für ICSI-Kinder dokumentieren.</p>
10	Abschließende Bewertung	<p>Valide, nachvollziehbar dargestellte Metaanalyse in zwei methodischen Ansätzen, die folgende Ergebnisse zeigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metaanalyse aus 4 systematisch selektierten klinischen Vergleichsstudien zeigt keine signifikante Risikoerhöhung für ICSI gegenüber IVF. <p>Relevante Verzerrungen durch Unterschiede der Vergleichsgruppen erscheinen aufgrund der eingegrenzten Fragestellung (IVF versus ICSI) unwahrscheinlich. Es sind keine erheblichen Unterschiede bei Altersstruktur, Mehrlingen, Medikation, Inanspruchnahme von PND/PID anzunehmen. Trotz unterschiedlicher gesetzlicher Vorgaben und resultierender Unterschiede bei Embryonenselektion, induzierten Aborten bzw. Mehrlingen in den betrachteten Ländern erscheint die Übertragbarkeit gegeben.</p> <p>Eine Schwäche ist die mangelnde Darstellung der in den eingeschlossenen Studien verwendeten Fehlbildungsklassifikationen und des Untersuchungsmodus. Auf mögliche Verzerrungen durch unterschiedliche Klassifikation/unterschiedlichen Erfassungszeitpunkt wird von</p>

		<p>den Autoren jedoch hingewiesen.</p> <p>Trotz der Beschränkung auf nur 4 Studien umfasst diese Metaanalyse $n_{\text{ICSI}} = 5395$ und $n_{\text{IVF}} = 13\ 086$ ($n_{\text{ges}} = 18481$) untersuchte Kinder.</p> <p>2. Erweiterung der Metaanalyse um Registerdaten aus 4 Ländern weist die Risikoerhöhung zwischen ICSI und IVF als signifikant aus (OR: 1,2).</p> <p>Da genauere Angaben zur Definition großer Fehlbildungen in den Registerdaten und zum Procedere der Untersuchung fehlen, kann die Ursache dieser divergenten Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit nicht weiter geklärt werden.</p> <p>Fazit: Die Metaanalyse liefert einen Beleg mit hoher Aussagekraft, dass für die betrachteten Fehlbildungen in den 4 eingeschlossenen klinischen Studien keine prozessbedingte Risikoerhöhung durch die ICSI- Methode gegenüber konventioneller IVF besteht. Dieser Befund lässt sich mit Registerdaten aus 4 Ländern nicht bestätigen.</p>
--	--	--

9.4.2.3 Rimm et al. 2004

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p><i>Genaue Literaturangabe der Informationssynthese (bitte ankreuzen) Rimm et al 2004</i></p> <p>Peer review Ja <input type="checkbox"/></p> <p> Nein X</p>
2	Dokumenttyp	<p><i>Zuordnung zu den folgenden Dokumenttypen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input type="checkbox"/> HTA-Bericht</p> <p>X Systematischer Review mit quantitativer Informationssynthese (Meta-Analyse)</p> <p><input type="checkbox"/> Systematischer Review mit qualitativer Informationssynthese</p> <p><input type="checkbox"/> Evidenzbasierte Leitlinie</p> <p><input type="checkbox"/> Narrativer Review</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuordenbar</p>
3	Bezugsrahmen	<p><i>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte?</i></p> <p>Unterstützung der Arbeit durch ein universitäres Institut in USA. Keine Angabe zu Interessenkonflikten.</p>
4	Erkrankung / Indikation	
5	Fragestellung / Technologie	<p><i>Fragestellung der Metaanalysen.</i></p> <p>Risiko von major Fehlbildungen bei IVF- und/oder ICSI-Kindern im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern</p>

6	Methodik	<p>Systematisches Vorgehen: Literaturrecherche: Berücksichtigte Datenbanken, Zeitraum, Ein- und Ausschlusskriterien der Primärstudien. Medline, EMBASE, LILACS, 1990-2003, Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrollierte Studien, englisch • mindestens 100 Kinder (Fälle + Kontrollen) • nachvollziehbare Primärdaten für Fehlbildungen und Untersuchte • aktuelle Arbeit bei Mehrfachpublikation • kryokonservierte Embryonen ohne gesonderte Darstellung eingeschlossen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Kontrollgruppe • keine Angabe zu Fehlbildungen • keine Differenzierung minor/major malformation • unterschiedliches Untersuchungsverfahren für Fälle und Kontrollen <p>Insbesondere sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <p>Publikationszeitraum der eingeschlossenen Primärstudien 1990-2003</p> <p>Exposition: Wurden außer Studien zu ICSI auch Studien mit anderen Therapie-Verfahren eingeschlossen? ja, IVF Wenn ja, werden die Ergebnisse für ICSI getrennt von denen für andere Therapieverfahren, insbesondere für IVF, dargestellt? Ja (einige Studien mit kleiner eingeschlossener ICSI-Gruppe, die nicht getrennt dargestellt wurden, wurden als IVF Studien gewertet) Zielkriterien: Beinhalten die Einschlusskriterien für die Studien die gewünschten Zielkriterien: Fehlbildung ja Fehlbildungssyndrome ja Retinoblastom nein Beckwith-Wiedemann nein Angelman nein Hirnschädigungen nein</p> <p>Werden auch Studien mit anderen Zielkriterien eingeschlossen? Wenn ja, sind die Ergebnisse für die gewünschten Zielkriterien getrennt dargestellt? nein</p> <p>Dokumentation der ausgeschlossenen Primärstudien mit Ausschlussgründen? ja, zusammenfassend Welche Merkmale der eingeschlossenen Primärstudien sind beschrieben (z. B. Studiendesign, Patientencharakteristika, Einzelheiten der Interventionen, Messung der Zielkriterien)? Differenzierung nach IVF/ICSI, N, Fehlbildungen absolut und prozentual, Stratifikation nach Mehrlinge/Einlinge, standardisierter Score zu 5 definierten Kriterien der Studienqualität (N, ver-</p>
---	----------	--

		<p><i>gleichbarer Messzeitpunkt, angemessenes matching mit der Kontrollgruppe, Gleichartigkeit der Kinder-Untersuchung in beiden Gruppen, Eignung der Kontrollgruppe, optimal: Gruppe infertiler Paare mit spontaner Konzeption)</i></p> <p><i>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>genetische Beratung nein</i> - <i>Spermiogramm nein</i> - <i>geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein</i> - <i>Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein</i> - <i>werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein</i> - <i>Pränataldiagnostik/induzierte Aborte nein</i> <p><i>Gibt es Aussagen über Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen in den Primärstudien, z. B.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT ja</i> - <i>Totgeburt/Abort nein</i> - <i>Qualifikation des Untersuchers? nein</i> <p><i>Welche Art Daten wurden aus den Primärstudien extrahiert (z. B. individuelle Daten, RR und 95 %KI, Mittelwert und Varianz)?</i></p> <p><i>Siehe Merkmale der eingeschl. Primärstudien</i></p> <p><i>Welches Verfahren zur Zusammenfassung der einzelnen Ergebnisse der Primärstudien: qualitativ (z. B. tabellarische Übersichten), quantitativ (z. B. Meta-Analyse) kommt zur Anwendung?</i></p> <p><i>Tabellarisch und Metaanalyse nach random effect model, da Heterogenitätstest signifikant: OR für Subgruppen nach Methode und Pluralität und über alle Studien</i></p> <p><i>Bei Meta-Analysen: Durchführung von Heterogenitätstests und Konsequenzen? Abschätzung eines Publikations-Bias?</i></p> <p><i>Het.-Tests durchgeführt mit Konsequenz bezügl verwendeter stat. Methode. Publ. Bias: nein</i></p> <p><i>Durchführung von Sensitivitätsanalysen? nein</i></p>
7	Ergebnisse	<p><i>Darstellung der für das Beratungsthema wichtigen Ergebnisse.</i></p> <p><i>Die ORs für ICSI bei Einlingen und ICSI bei Mehrlingen sowie die OR für ICSI bei Mehrlingen und Einlingen kombiniert zeigen keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. (Das Gleiche gilt für IVF).</i></p> <p><i>IVF und ICSI zusammen sind mit einem signifikant erhöhten Risiko (OR 1,29, P nicht angegeben) verbunden.</i></p>
9	Fazit der Autoren	<p><i>Das Ergebnis gibt einen Hinweis auf eine ca 29 % Erhöhung des Risikos für major Fehlbildungen durch ART. Zahlreiche mögliche Verzerrungen der eingeschlossenen Studien führen tendenziell zu einer Überschätzung des Risikos durch ART. Insbesondere ist in keiner Studie eine optimale Kontrollgruppe (Spontankonzeption bei nicht behandelter Sterilität, z. B. Patienten auf</i></p>

		der Warteliste) verwendet worden.
10	Abschließende Bewertung	<p>Durch die großzügigen Einschlusskriterien kommt es zu einer hohen Anzahl eingeschlossener Studien, die eine hohe Heterogenität hinsichtlich relevanter Kriterien aufweisen. Wie aus den vergebenen Qualitätsscores hervorgeht, war insbesondere die Vergleichbarkeit von Meßzeitpunkt bzw.- Art in 5 der eingeschlossenen Studien nicht gegeben Über den Einschluss von Totgeburten/elektiven Aborten wird nicht berichtet. Ein adäquates matching für den relevanten Faktor Alter war laut Autoren in vielen Studien nicht durchgeführt worden. Die Schwächen der eingeschlossenen Studien werden ausführlich beschrieben und mögliche resultierende Verfälschungen der Ergebnisse aufgezeigt.</p> <p>Fazit: Die Metaanalyse zeigt keine signifikante Risikoerhöhung durch ICSI. Für ART insgesamt ergibt sich eine signifikante, ca. 30 % ige Risikoerhöhung. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird durch zahlreiche mögliche Verzerrungen innerhalb der Primärstudien in Frage gestellt.</p> <p>(Die gefundene Risikoerhöhung für ART insgesamt entspricht dem Ergebnis der Metaanalyse aller 15 eingeschlossenen Publikationen von Hansen et al 2005 (OR 1.32)).</p> <p>Die Forderung der Autoren nach einer optimalen Kontrollgruppe im Sinne von Spontankonzeptionen bei Sterilitätspatienten lässt sich im deutschen Kontext nicht umsetzen.</p>

9.4.3 Extraktionen von Primärstudien

9.4.3.1 Aytoz et al., 1999

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie: Ayse Aytoz et al. Obstetric outcome of pregnancies after the transfer of cryopreserved and fresh embryos obtained by conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1999;14(10):2619-24</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> X Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input checked="" type="checkbox"/> X Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> X Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie</p>

		<input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>Institution: Centre for Reproductive Medicine Sponsoren: Belgian Fund for Medical Research, University Research Council, Organon International</p> <p>Interessenskonflikte: keine Aussage</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>geburtshilfliche Ergebnisse für Schwangerschaften nach Transfer kryokonservierter im Vergleich zu frischen Embryonen, die entweder mit IVF oder ICSI gezeugt wurden</p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>245 SS nach IVF+kryoET und 177 SS nach ICSI+kryoET im Vergleich zu 245 SS nach IVF+frischET und 177 SS nach ICSI+frischET (selected controls)</p> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>ICSI nur mit ejakuliertem Sperma, keine Eizellspende bei kryo Embryonen</p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung: nein - Spermiogramm: nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte): nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?): ja, nach morphologischen Kriterien vor und nach Einfrieren - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen?: ja - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: ja, einzeln aufgeführt mit Begründung
7	Exposition	Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstu-

	bzw. Fälle	<i>dien</i>): Embryotransfer kryokonservierter Embryonen
8	Kontrollen	Embryotransfer frischer Embryonen
9	Matching-Variablen	Variablen, für die ein Matching stattfand: mütterliches Alter, Parität, Datum des ET (Embryotransfer)
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen: Pluralität (Einling/Zwillinge) Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung? nein, aber man geht von unterschiedlichen Prävalenzen für Fehlbildungen aus
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung Studiendaten von Mai 1986 – Juli 1997 Intervention: Bei Aufklärung zur Behandlung wurde den ICSI Patienten zu Pränataldiagnostik und Nachuntersuchung der Kinder geraten. Einfrieren der Embryonen im 3 - 4 Zell-Stadium mit Dimethylsulf-oxid, Selektion vor und nach Einfrieren Angaben zum geburtshilflichen Ergebnis per Fragebogen erhoben, fehlende Daten von Krankenschwester (study nurse) ergänzt, keine Angabe zum Zeitpunkt der Datenerhebung Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? nein z. B.: <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie): SS nach kryo ET - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: ? - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: ? bis zum Alter von 1 Jahr - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: keine Angaben, vermutlich ja, da alle Kinder in derselben Klinik behandelt und nachuntersucht wurden. Es ist die Klinik mit der größten Erfahrung in ART in Europa, M. Bonduelle ist zuständige Kinderärztin.
12	Erhebung der primären Zielvariablen	Primäre Zielvariablen nennen <ul style="list-style-type: none"> ○ biochemische SS (kein Gestationssack) ○ Abort (Verlust der SS vor 20. SSW) ○ Extrauterin gravidität ○ Induzierter Abort ○ Geburt (Einlinge/Zwillinge) ○ Frühgeburt (vor 37. SSW) ○ Gestationsalter ○ Geburtsgewicht (low und very low extra) ○ Intrauteriner Tod (nach 20. SSW) ○ Fehlbildungen (Anzahl major malformation) Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen z. B.: <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT: kein expliziter Verweis auf EUROCAT, aber exakte Definition: „causes functional impairment or requires surgical correction“ - Totgeburt/Abort: s. o.

		- Qualifikation des Untersuchers: keine Angabe im Text, M. Bonduelle ist erfahrene Kinderärztin
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen. keine
14	Powerkalkulation	Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? nein
15	Statistische Analyse	Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw. Chi-Quadrat oder Fisher's exakter Test für Prozentangaben, t-test oder Wilcoxon Test für Stichprobe in verschiedenen Gruppen
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten <i>Beginn der Studie:</i> 245 SS nach IVF+kryoET und 177 SS nach ICSI+kryoET im Vergleich zu 245 SS nach IVF+frischET und 177 SS nach ICSI+frischET (selected controls) Geborene Kinder: IVF+kryoET: 180, davon nachuntersucht 165 IVF+frischET: 235, davon nachuntersucht 224 ICSI+kryoET: 109, davon nachuntersucht 104 ICSI+frischET: 168, davon nachuntersucht 166
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? Es wird berichtet, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden hinsichtlich mütterlichem Alter und Anzahl übertragener Embryonen in den jeweiligen Vergleichsgruppen. Zum Vergleich der Parität (geburtshilfliche Anamnese) keine Angabe! Möglicher Unterschied der Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik und Nachuntersuchung der Kinder zugunsten von ICSI-Patienten durch Beratung – wird von den Autoren ebenfalls nicht thematisiert. Wenn ja, wie wurde damit umgegangen?
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	Darstellung der Ergebnisse <ul style="list-style-type: none"> • signifikant mehr nur biochemische SS nach kryoET • signifikant höhere Abortraten nach ICSI+kryoET im Vergleich zu IVF+kryoET • signifikant geringeres Verhältnis von Kindern/transferierte Embryonen für ICSI+kryoET im Vergleich zu den anderen Gruppen = geringere Implantationsrate • keine Unterschiede in Gestationsalter und durchschnittlichem Geburtsgewicht • keine signifikanten Unterschiede für major malformations – bei Lebendgeburten: IVF+kryoET: n = 4 (2,4%) IVF+frischET: n = 10 (4,5%) ICSI+kryoET: n = 3 (2,9%) ICSI+frischET: n = 4 (2,4%) <i>eigene Berechnungen: nach EUROCAT-Definition verlangt die Be-</i>

		<p>rechnung der Fehlbildungsrate auch die Berücksichtigung induzierter Aborte nach folgender Formel</p> <p><i>affected livebirths + affected fetal deaths + induced abortions for malformation/livebirths + stillbirths</i></p> <p>damit ergibt sich: IVF+kryoET: $4+1/165+2 = 3,0\%$ IVF+frischET: $10+2/224+3 = 5,3\%$ ICSI+kryoET: $3+3/104 = 5,8\%$ ICSI+frischET: $4/166+1 = 2,4\%$</p> <p>Auch damit ergeben sich im Vergleich IVF+kryoET gegen ICSI+kryoET, IVF+frischET gegen ICSI+frischET und IVFgesamt gegen ICSIgesamt keine signifikanten Unterschiede (Berechnung der p-Werte mit Fisher's exaktem Test) – Verdacht auf zu kleine Fallzahlen! Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung: entfällt</p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	entfällt
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion). Die Fehlbildungsraten (major malformations) für IVF+kryoET und ICSI+kryoET unterscheiden sich nicht von denen für IVF+frischET und ICSI+frischET. Kryokonservierung wirkt sich auf die geburtshilflichen Ergebnisse nach der 20. SSW nicht nachteilig aus. Der Sicherheitsaspekt der Kryokonservierung muß in Langzeituntersuchungen weiterverfolgt werden.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung. Die Studie untersucht den Einfluß der Kryokonservierung auf das geburtshilfliche Ergebnis bei IVF oder ICSI. Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie: retrospektiver Kohortenvergleich • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) Ergebnisse im Text der Publikation stimmen exakt mit den aufgeführten Daten überein • Stärken der Studie: sorgfältige Darstellung der Ergebnisse • Schwächen der Studie: fehlende Fallzahlplanung • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation: das deutsche Embryonenschutzgesetz erlaubt nicht, bereits in Teilung befindliche Embryonen einzufrieren • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits- / Themengruppe Standard-IVF bzw. Standard-ICSI mit Transfer frischer Embryonen

		<p>war jeweils Kontrolle gegenüber der Exposition „Kryokonservierung“. Die Studie war nicht darauf angelegt, die Ergebnisse von ICSI mit denen von IVF zu vergleichen. Vielleicht wird auch deswegen auf mögliche Unterschiede in der Behandlung (Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik und Nachuntersuchung der Kinder) nicht eingegangen.</p> <p>Unterschiede für Fehlbildungsraten nicht signifikant.</p> <p>Es bleibt offen, ob dafür Unterschiede in der Gruppenzusammensetzung und der Behandlung oder die kleinen Fallzahlen ausschlaggebend sind.</p> <p>Kryokonservierung und Folgeleistungen sind nach Nr. 4 der Richtlinien über künstliche Befruchtung nicht im Leistungskatalog der GKV enthalten.</p> <p>Es handelt sich um eine Subpopulation der Studie von Bonduelle 2002, die auf den Aspekt der Kryokonservierung eingeht.</p>
--	--	--

9.4.3.2 Bonduelle et al, 2002

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie</p> <p>Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Neonatal data on an cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum Reprod 2002;17(3):671-694</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> X Nein <input type="checkbox"/></p> <p>http://www.oxfordjournals.org/humrep/about.html</p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrens-	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p>

	ordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input checked="" type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>Dutch-speaking Brussels Free University (VUB), Brussels, Belgium, Centre for Medical Genetics.</p> <p>Forschungsgelder des Fund for Scientific Research Flanders und ein nicht an Bedingungen geknüpftes Forschungsstipendium von Organon International.</p> <p>Keine Aussage zu möglichen Interessenkonflikten.</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>Vergleich der Missbildungsrate (u. a. peri- und neonataler Outcomeparameter) zwischen ICSI und IVF-Kindern bei Geburt und follow-up Untersuchungen nach 2 Monaten, 12 Monaten und 2 Jahren</p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Tabellarische und deskriptive Darstellung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angaben zu den Müttern (IVF und ICSI-Gruppe) → keine signifikanten Unterschiede bzgl. Bildung, Medikation, Schwangerschaftsdauer; Unterschiede bzgl. Rauchen (ICSI > IVF) und Parität (Erstgebärende: ICSI > IVF) und mütterlichem Alter (ICSI > IVF). <p>(Anm. Bearbeiter: zu mütterlichem Alter siehe abschließende Bewertung) - Schwangerschaftsverlauf (incl. chem. SS, ektope SS, Aborte, Abruptiones) und</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaftsoutcome (Einlinge, Mehrlinge, Lebend- und Totgeborene, Frühgeborene, Geburtsgewicht, peri- und neonatale Komplikationen, Geschlechterverhältnis, major und minor Ffehlbindungen) → signifikante Unterschiede nur bzgl. Gewicht zwischen Einlingen und Mehrlingen, aber nicht zwischen ICSI und IVF, und bzgl. Frühgeburtslichkeit bei ICSI-Mehrlingen im Vgl. zu IVF-Mehrlingen. <p>Allerdings sind nicht für alle Parameter vollständige Angaben vorhanden!</p> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <ul style="list-style-type: none"> - mixed ICSI-IVF - ICSI in Kombination mit Präimplantationsdiagnostik <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung ja - Spermiogramm nein, Herkunft der Spermatozoen (Ejakulat,

		<p>testikulär, epididymal, z. T. kryokonserviert)</p> <ul style="list-style-type: none"> - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein, nur Anteil Nulligravida und Nullipara - Embryoselektion (mit/ohne PID?) PID war Ausschlusskriterium - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte ja, Anzahl der Abortions und Anzahl und Art der major Fehlbildungen (siehe Appendix 2)
7	Exposition bzw. Fälle	<p>Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien) oder Auswahl der Fälle (Fall-Kontroll-Studien)</p> <p>Kontinuierliche Rekrutierung aller ICSI-Schwangerschaften ab 1990 (incl. 31 SUZI, ab 1992 ausschliesslich ICSI) aus der eigenen Infertilitätssprechstunde, prospektives Design, Einschlusskriterien: frische Embryonen, ICSI (incl. SUZI bis 1992)</p> <p>Ausschlusskriterium: PID.</p>
8	Kontrollen	<p>ditto</p> <p>Kontinuierliche Rekrutierung aller IVF-Schwangerschaften ab 1983, prospektives Design, Einschlusskriterien: frische Embryonen, IVF.</p>
9	Matching-Variablen	<p>Variablen, für die ein Matching stattfand. Operationalisierung und Messung dieser Variablen</p> <p>Es fand kein Matching statt.</p>
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<p>Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen.</p> <p>Mütterliches Alter, genetische Risikofaktoren, Umweltrisikofaktoren (Rauchen, Medikamente, berufliche Exposition, sozioökonomischer Status), Einlinge/Mehrlinge, Frühgeburtlichkeit.</p> <p>Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung?</p> <p>Operationalisierung und Messung der Variablen</p> <p>Anamnese im Fertilitätszentrum, standardisierter Fragebogen zur Geburt, zusätzlich z. T. Angaben aus Patientenakte, aus Befragung der Eltern, Gynäkologen/Geburtshelfer, Pädiater.</p>
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</p> <p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? Nicht erwähnt, daher eher nein.</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie) ICSI 1990-1999 IVF 1983-1999, Start bei Konzeption - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung Erhebung von Risikofaktoren präkonzeptionell/pränatal (ICSI-Gruppe: genetische Beratung bei allen empfohlen, Empfehlung zu pränataler Karyotypisierung zu Beginn der Studie bei allen, ausführliche Familienanamnese incl. Stammbaum, Risikofaktorenerhebung; bei IVF erfolgte Anamnese durch Gyn (Fertilitätszentrum) mit genetischem Schwerpunkt und genetische Beratung nur bei V. a. Vorliegen einer Erkrankung. <p>Bsp.: Teilnahme genetische Beratung 58,3% bei ICSI und 62,5% bei IVF.</p>

		<ul style="list-style-type: none"> - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen 1. z. T. pränatal durch Karyotypisierung (Amniozentese bei Einlingen, Chorionzottenbiopsie bei Mehrlingen) und/oder Ultraschall. Pränatale Karyotypisierung: 1437 bei ICSI, davon 42 auffällig, 9/42 Abruptiones, 3/42 Totgeburten; 493 bei IVF, davon 15 auffällig, 10/15 Abruptiones. 2. Geburt (standardisierter Fragebogen [2799/2840 lebendgeborenen ICSI-Kindern und 2920/2955 lebendgeborenen IVF-Kindern]: schriftliche Informationen durch Gyn/Geburtshelfer, ggf. Pädiater), bei Geburt in eigener Uniklinik erfolgte ausführliche klinische Untersuchung auf Fehlbildungen incl. Schädel-, Nieren- und Herzsono, ggf. Karyotypisierung [1656 oder 58,3% der ICSI- und 1992 oder 67,4% der IVF-Kinder]. 3. Klinische Untersuchung durch Team aus Pädiater und Genetiker im Genetikzentrum 2 Monate nach errechnetem Geburtstermin. - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung Es wurden mehr IVF-Kinder als ICSI-Kinder von Genetikern untersucht (67,4% vs. 58,3%).
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Primäre Zielvariablen nennen Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT 1.: Majorfehlbildungen: alle Fehlbildungen, die die Funktion einschränken und/oder einer operativen Korrektur bedürfen; alle übrigen werden als Minorfehlbildungen eingestuft. 2.: Fehlbildungen kodiert nach ICD-10. 3.: Majorfehlbildungen nach Organsystemen. - Totgeburt/Abort Totgeburt \geq 20. SSW oder \geq 500 Gramm - Qualifikation des Untersuchers 1656 (58,3 %) der ICSI- und 1992 (67,4 %) der IVF-Kinder wurden von Genetikern untersucht, Informationen zu den übrigen Kindern stammen von Eltern, Gyn/Geburtshelfer, Pädiater.
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen.
14	Powerkalkulation	<p>Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? ja</p> <p>Fallzahlberechnung: Für die Detektion einer Erhöhung um 1,5 % (Annahme: Basisrisiko Normalbevölkerung 3 %) mit einer power von 80 % und alpha 5 %, wären 2511 Fälle notwendig.</p>
15	Statistische Analyse	<p>Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw.</p> <p>Fisher's exact test mit Angabe von p-Werten, keine KI Cochran-Mantel-Haenszel, Stratifizierung nach Einlingen - Mehrlingen (Zwillinge, Drillinge), mit Angabe von p-Werten, keine KI, keine OR oder RR</p>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten</p> <p>ICSI: 3073 SS, 2889 geborene Kinder, davon 2840 Lebendgeborene. IVF: 3329 SS, 2995 geborene Kinder, davon 2955 Lebendgeborene. Informationen zu Fehlbildungen nach Aussage der Autoren aus rela-</p>

		<p>tiv verlässlicher Quelle (Patientenakten und/oder Untersuchung im Genetikzentrum) von 85,9 % der ICSI und 91,3 % der IVF-Kinder, wobei mehr IVF-Kinder (67,4 %) als ICSI-Kinder (58,3 %) von Genetikern untersucht wurden.</p> <p>Welche Informationen wurden zu welchem Zeitpunkt bei wie vielen Kindern von wem erhoben? Hierzu fehlt leider eine übersichtliche Darstellung.</p>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	<p><i>Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen?</i> Ja, signifikante Unterschiede bzgl. Rauchen (ICSI > IVF), Erstgravida (ICSI > IVF), mütterliches Alter (ICSI > IVF), ICSI und IVF-Kinder aus verschiedenen Zeiträumen (Änderung der medikamentösen Stimulationsbehandlung über die Zeit), Untersuchung teilweise durch Genetiker (IVF > ICSI).</p> <p><i>Wenn ja, wie wurde damit umgegangen?</i> Die möglichen Unterschiede werden nur beschrieben (deskriptiv, z. T. p-Werte). Es findet keine Korrektur durch z. B. Adjustierung oder Stratifizierung statt.</p>

18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p>Darstellung der Ergebnisse</p> <p>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse der primären Zielkriterien dargestellt werden; zusätzlich besonders relevante sekundäre Zielkriterien (Angaben soweit verfügbar), <u>eigene Berechnungen kennzeichnen.</u></p> <p>Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung.</p> <p>Ergebnisse werden lediglich als rohe Raten angegeben:</p> <p>1. Analyse: major Fehlbildungen = funktionseinschränkend und/oder bedürfen Operation</p> <p>ICSI - bei 17/18 Abruptiones, 8 (+1)/49 Totgeburten und 96/2840 Lebendgeburten.</p> <p>IVF – bei 21/22 Abruptiones, 2/40 Totgeburten und 112/2955 Lebendgeburten.</p> <p>Die Gesamt-major Fehlbildungsrate wird von den Autoren mit 4,22 % (96+8+18/2840+49) für ICSI und 4,66 % (112+2+21/2855+40) für IVF angegeben und ist damit statistisch nicht signifikant (Fisher's exact test p=0,482).</p> <p>Risiken oder Odds Ratios werden nicht angegeben.</p> <p><i>Bearbeiter: rohe OR=0,9 KI 95 % [0,7; 1,16].</i></p> <p>Minorfehlbildungen finden sich vermehrt bei IVF-Kindern im Vergleich zu ICSI: 295/2955 (9,98 %) vs. 180/2840 (6,34 %), und dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Die Stratifizierung nach Einlingen – Mehrlingen zeigt, dass die Unterschiede v. a. bei den Mehrlingen liegen und bei den Einlingen statistisch nicht signifikant sind.</p> <p>2. Analyse: major Fehlbildungen nach ICD-10 codiert</p> <p>ICSI – bei 189/2840 (6,7 %)</p> <p>IVF – bei 265/2955 (9,0 %), statistisch signifikant</p> <p>Werden alle Kinder mit intensivem Untersuchungsverfahren nach Geburt (min. 2x Schädel-, Herz-, Nierensono bei 8 % der ICSI- und 11,7 % der IVF-Kinder) ausgeschlossen, findet sich keine statistische Signifikanz mehr (ICSI: Fehlbildung bei 4,4 %; IVF: Fehlbildung bei 5,3 %).</p> <p>3. Analyse: major Fehlbildungen nach Organsystemen</p> <p>Es finden sich in der IVF-Gruppe etwas mehr Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts, jedoch lassen sich für kein Organsystem statistisch signifikante Unterschiede feststellen.</p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>dito</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</p> <p>Schwangerschaftsoutcome von ICSI-Kindern ist vergleichbar dem von IVF-Kindern: es gibt keine höhere Rate an Fehl- oder Totgeburten oder perinatalen Todesfällen. Die Rate an major Fehlbildungen ist bei ICSI-Kindern nicht erhöht. Die Herkunft der Spermatozoen scheint keine Rolle zu spielen (allerdings kleine Fallzahlen für testikuläre und epididymale Spermatozoen). Es sind follow up Studien notwendig, um die weitere Entwicklung der Kinder (z. B. Fertilität, psychomotorische, intellektuelle Entwicklung) beurteilen zu können, idealerweise mit Kontrollgruppen aus IVF-Kindern und natürlich gezeugte Kindern.</p>

21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung. Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) • Stärken der Studie • Schwächen der Studie • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits- / Themengruppe <p>Es handelt sich um eine prospektiv angelegte Kohortenstudie, die das Outcome von ICSI mit dem Outcome von IVF vergleicht und u. a. Angaben zu major- und minor Fehlbildungen macht.</p> <p>Stärken: Das geplante Prozedere wird detailliert beschrieben, es findet eine Fallzahlberechnung statt, einige der erhobenen Parameter werden sowohl im Text beschrieben als auch übersichtlich tabellarisch dargestellt und im Anhang findet sich eine umfangreiche Liste der gefundenen Missbildungen.</p> <p>Schwächen: Odds Ratios werden von den Autoren nicht angegeben und mögliche Confounder zwar erhoben, aber bis auf wenige Ausnahmen (z. B. Stratifizierung nach Einlingen – Mehrlingen) nicht weiter berücksichtigt. Bezüglich des wichtigen Confounders mütterliches Alter sind die Angaben missverständlich: ICSI-Mütter sollen etwas älter als die IVF-Mütter sein. Der Unterschied ist statistisch sogar hochsignifikant. Anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen im Text und in der Tabelle V ist dies kaum vorstellbar. Hier sieht es so aus als würde der statistisch signifikante Unterschied bei den Müttern von Einlingen im Vgl. zu Müttern von Zwillingen liegen und nicht zwischen IVF und ICSI.</p> <p>Bei den IVF-Kindern ist einmal von 2995 (Titel), einmal von 2955 (Abstract) und einmal von 2895 (Methodikteil) Kindern die Rede. Die Zählweise von Fehlbildungen wurde dargestellt, stimmt jedoch stellenweise nicht mit den Kriterien von EUROCAT überein (bspw.: Vorhof-Septum-Defekt ist in EUROCAT ein major-Defekt ohne zusätzliche Differenzierung. In dieser Studie wird der Befund bei Spontanverschluss als "minor malformation" gewertet, dies setzt voraus, dass das Kind 2 x untersucht wird, wobei offen bleibt, zu welchem Zeitpunkt die Entscheidung fällt, die ursprünglich vorhandenen Fehlbildungen als "minor" zu werten.)</p> <p>Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Untersuchung, die eine der größten Fallzahlen umfasst, keine Hinweise für eine Risikozunahme bei ICSI im Vergleich zu IVF liefert.</p> <p>Allerdings fehlen für die Beantwortung der Fragestellung des G-BA wichtige Angaben (z. B. bleibt unklar für wie viele Kinder tatsächlich Informationen zu Fehlbildungen vorlagen und wann und von wem diese erhoben wurden).</p>
----	-------------------------	---

9.4.3.3 Bonduelle et al. 2004

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB (Collaborative Study Group of Brussels, Göteborg and New York). Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. RBM online 2004;9(1):91-101.</p> <p>Peer review <i>Ja</i> <input checked="" type="checkbox"/> X <i>Nein</i> <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen: eigentlich ist es eine vergleichende Querschnittstudie, bei der einige Parameter retrospektiv erhoben werden.</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>Multicenterstudie Belgien, Schweden, USA Belgien: Dutch-speaking Free University of Brussels, Belgium, Cen-</p>

		<p>tre for Medical Genetics</p> <p>Schweden: Department of Obstetrics and Gynecology und Department of Pediatrics am Institute for the Health of Women and Children Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Sweden</p> <p>USA: Cornell Institute for Reproductive Medicine, New York.</p> <p>Finanzielle Unterstützung durch Bertarelli Foundation, Belgian Research Fund for Medical Research, Swedish Society of Medicine, Swedish Research Council.</p> <p>Keine Aussage zu möglichen Interessenkonflikten.</p> <p>Die Sponsoren der Studie hatten keinen Einfluss auf Konzeption, Durchführung und Veröffentlichung der Studie.</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>Physische Entwicklung (Wachstumsparameter, Anamnese, klinisch-körperliche Untersuchung) im Alter von 5 Jahren bei ICSI-Kindern im Vgl. zu natürlich gezeugten gematchten 5-Jährigen.</p> <p>Fehlbildungen sind nicht Hauptfragestellung der Studie.</p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Gesamt: 300 ICSI-Einlinge, 5 Jahre +/- 9 Monate (Spermatozoen: Ejakulat, epididymal oder testikulär, frisch oder kryokonserviert; keine Spendersamen) und 266 natürlich gezeugte Kontrollen.</p> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>Mehrlinge, Geburt < 32. SSW, Muttersprache andere als Niederländisch, Schwedisch oder Englisch je nach Zentrum.</p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung nein - Spermiogramm in 252 Fällen Spermienmotilität <0,8x10⁶, sonst keine Angaben - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte nein
7	Exposition bzw. Fälle	<p>Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien) oder Auswahl der Fälle (Fall-Kontroll-Studien)</p> <p>Rekrutierung der ICSI-Kinder erfolgte in den jeweiligen Fertilitätszentren der beteiligten Universitäten: 100 in Brüssel, 98 in Göteborg und 102 in New York.</p>
8	Kontrollen	<p>dito</p> <p>Rekrutierung und Untersuchung der Kontrollen in Brüssel in Schulen.</p> <p>Rekrutierung der Kontrollen in Göteborg aus dem Medical Birth Registry, Untersuchung im Universitätsklinikum.</p> <p>Rekrutierung der Kontrollen in New York über Anzeigen im Cornell Medical Center und in Elternzeitschriften der Gegend New York, New Jersey und Connecticut, Untersuchung am Wohnort.</p>
9	Matching-Variablen	<p>Variablen, für die ein Matching stattfand. Operationalisierung und Messung dieser Variablen</p> <p>Brüssel und New York: Gruppenmatching nach Geschlecht und Alter</p>

		<p>des Kindes +/- 9 Monate, mütterlichem Alter +/- 3 Jahre, in Brüssel außerdem nach mütterlichem Bildungsgrad (in 6 Gruppen eingeteilt) und nur Einschluss von Primiparae.</p> <p>Göteborg: individuelles Matching durch das Medical Birth Registry nach Geschlecht und Alter des Kindes +/- 3 Monate und mütterlichem Alter +/- 3 Jahre.</p>
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<p>Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen.</p> <p>Die Auswahl möglicher Confounder bezieht sich vorwiegend auf die Haupt-Outcomeparameter der Studie Größe und Gewicht, z. B. Größe der Eltern. Daneben werden auch Parameter wie Geburt zwischen der 32. und 37. SSW erhoben, aber für die Fragestellung Fehlbildungen nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung?</p> <p>Operationalisierung und Messung der Variablen</p>
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</p> <p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? Verblindung des Genetikers zur Beurteilung minor – major anhand der schriftlich vorliegenden ICD 10 Codierung.</p> <p>In Göteborg außerdem Verblindung der Untersuchung bzgl. Konzeptionsmodus.</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie) Kinder im Alter von 5 Jahren +/- 9 Monaten (in Göteborg +/- 3 Monate). Über welchen Zeitraum die Rekrutierung lief wird nicht berichtet. - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung 1x Untersuchung und Anamneseerhebung der Kinder im Alter von 5 Jahren +/- 9 Monaten (in Göteborg +/- 3 Monate). - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen unklar, körperliche Untersuchung mit 5 Jahren, weitere Informationen retrospektiv aus der Dokumentation? - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung unklar
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Primäre Zielvariablen nennen</p> <p>Physische Entwicklung, insbesondere Größe und Gewicht.</p> <p>Gesundheitliche Entwicklung (Anamnese u. a. zu Erkrankungen, Krankenhausaufenthalten und Operationen in den letzten 5 Jahren).</p> <p>major- und minor Fehlbildungen, wobei Erhebungsmodus und Zeitpunkt unklar bleiben.</p> <p>Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT Codierung der Fehlbildungen nach ICD 10 Q00-Q99 und anschließende Einteilung durch verblindeten Genetiker in major- oder minor Fehlbildung. Major: funktionelle Einschränkung vorhanden und/oder operative Korrektur notwendig. - Totgeburt/Abort - Qualifikation des Untersuchers unklar

13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	<i>Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen.</i>
14	Powerkalkulation	Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? Ja, aber nur bezogen auf die Haupt-Outcomeparameter Größe und Gewicht.
15	Statistische Analyse	Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw. Fisher's exact test für dichotome Variablen. Mann-Whitney-U-test für kontinuierliche Variablen. Adjustierung nach Zentrum mittels Van Elteren test für kontinuierliche und Cochran-Mantel-Haenszel-test für dichotome Variablen.
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten Nicht erreicht: 123 ICSI-Kinder Teilnahme verweigert: 184 ICSI-Kinder und 78 natürlich gezeugte Kinder (wobei für NY keine Angaben hierüber möglich waren). Studienpopulation: 300 ICSI-Kinder und 266 natürlich gezeugte Kinder. Für die Fragestellung Fehlbildungen gab es anscheinend Informationen zu allen Kindern der Studienpopulation (300+266).
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? In der ICSI-Gruppe gab es statistisch signifikant mehr Primiparae und Schwangerschaftskomplikationen und die Mütter waren trotz Matching älter. Es gab in der ICSI-Gruppe mehr Frühgeburten und mehr Aufenthalte > 7 Tage in der neonatologischen Intensivstation. Die ICSI-Kinder hatten ein niedrigeres Geburtsgewicht. Diese Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant. Wenn ja, wie wurde damit umgegangen? Es findet keine Korrektur durch z. B. Adjustierung oder Stratifizierung statt.
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	Darstellung der Ergebnisse Vorrangig sollten hier die Ergebnisse der primären Zielkriterien dargestellt werden; zusätzlich besonders relevante sekundäre Zielkriterien (Angaben soweit verfügbar), eigene Berechnungen kennzeichnen. Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung. Primäres Zielkriterium ist die Größe der Kinder mit fünf Jahren. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen ICSI-Gruppe und Kontrollgruppe. Dieses Zielkriterium ist für die Fragestellung der Projektgruppe nicht von Interesse.
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	dito Alle Zentren zusammen: major Fehlbildungen bei 19 (6,3 %) der ICSI und 8 (3 %) der natürlich gezeugten Kinder: p=0,031, OR=2,53 mit 95 % KI [1,07; 5,98]. <i>Bearbeiter: Woher kommt der Wert für OR?</i> <i>rohes OR gesamt: 2,18 95 %CI=[0,9-5,1]</i>

		<p>rohes RR gesamt: 2,1 95 %CI=[0,9-4,7]</p> <p>Bearbeiter: Number needed to harm für die rohen Zahlen: 14</p> <p>Zentrum Brüssel: 10/100 ICSI vs. 2/100 natürlich gezeugt, p=0,037 Zentrum Göteborg: 6/98 ICSI vs. 6/111 natürlich gezeugt, n.s. Zentrum New York: 3/102 ICSI vs. 0/55 natürlich gezeugt, n.s. In der Gruppe der ‚male factor infertility‘ (Spermienmotilität nach Aufbereitung <math><0,8 \times 10^6</math>: 14/252 vs. 8/266 natürlich gezeugt, n.s.</p>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</p> <p>Die physische Entwicklung von ICSI-Kindern, erhoben anhand der Parameter Größe und Gewicht und adjustiert nach der Größe der Eltern, unterscheidet sich nicht von der Entwicklung natürlich gezeugter Kinder. Und auch der allgemeine Gesundheitsstatus von ICSI-Kindern ist vergleichbar. ICSI-Kinder holen frühe Nachteile (niedrigeres Geburtsgewicht, mehr Schwangerschaftskomplikationen, häufigerer intensivmedizinischer Bedarf) wieder auf.</p> <p>Die Autoren geben selbst als Schwächen der Studie die hohe Verweigerungsrate der ICSI-Kinder und die unterschiedlichen Rekrutierungsformen für ICSI- und natürlich gezeugte Kinder an. Sie führen an, dass die Unterschiede in den Fehlbildungsraten möglicherweise auf diese Unterschiede zurückgeführt werden können (Selektionsbias, Informationsbias). In Göteborg werden alle Kinder zum Zeitpunkt der Geburt im Medical Birth Registry erfasst und routinemäßig im Gesundheitszentrum im Alter von 5 Jahren untersucht. Die Teilnehmerate war hoch und mögliche Verzerrungen durch die gewählte Auswahlmethode geringer als in den anderen Studienzentren. Hier fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Fehlbildungsraten.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) • Stärken der Studie • Schwächen der Studie Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits-/Themengruppe <p>Bei der vorliegenden Multicenterstudie ist die Erhebung von Fehlbildungsraten nicht die Hauptfragestellung, sondern die körperliche Entwicklung von ICSI-Kindern im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern im Alter von 5 Jahren. Dementsprechend werden Fallzahlberechnung und Erhebung möglicher Confounder nicht auf Fehlbildungen bezogen durchgeführt.</p> <p>Fehlbildungen werden als eines von mehreren sekundären Zielkriterien untersucht. Ein zufällig-signifikantes Ergebnis aufgrund Multiplem Testens kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Die Auswahl der Studienpopulation, insbesondere der Kontrollgruppe wird nur unzureichend beschrieben. Ein Selektionsbias (z. B. Ver-</p>

		<p>weigerungsrate ICSI je nach Zentrum 10-44 %) kann als Ursache für die beobachteten Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Es fehlen Angaben zum Zeitpunkt der Erhebung der Fehlbildungsdiagnose und auch darüber, wer die Untersuchung durchgeführt hat.</p> <p>Zwar erfolgte die Einteilung in major- und minor Fehlbildung anhand der ICD 10 Codierung durch einen verblindeten Genetiker, eine Verblindung des Untersuchers bezüglich der Konzeption wird jedoch nur für Göteborg explizit erwähnt. Wahrscheinlich bezieht sich diese Angabe jedoch nicht auf die Untersuchung auf Fehlbildungen, sondern nur auf die Erhebung der Haupt-Outcomeparameter im Alter von 5 Jahren.</p> <p>Die beobachtete erhöhte Fehlbildungsrate liegt zwar in der Größenordnung der in anderen Studien für Kinder nach künstlicher Befruchtung im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern angegebenen Werte. Verzerrungen sind jedoch durch die Auswahl der Studienpopulation, insbesondere der Kontrollen, sehr wahrscheinlich, so dass dieses Ergebnis nur mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Dies wird auch von den Autoren selbst so gesehen.</p> <p>Die OR von 2,53 kann nicht nachvollzogen werden. Nimmt man die vorhandenen Angaben als Berechnungsgrundlage, so kommt man auf eine niedrigere rohe OR von 2,18. Das 95 %-Konfidenzintervall würde den Bereich von 0,94 bis 5,06 abdecken und die beobachteten Unterschiede wären damit statistisch nicht mehr signifikant.</p>
--	--	---

9.4.3.4 Bonduelle et al. 2005

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie</p> <p>Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod 2005;20(2):413-19</p> <p>Peer review <i>Ja</i> <input checked="" type="checkbox"/> X <i>Nein</i> <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p>

		<input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen: eigentlich ist es eine vergleichende Querschnittstudie, bei der einige Parameter retrospektiv erhoben werden.
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>Europäische Multicenterstudie: Belgien, UK, Schweden, Dänemark, Griechenland: ‚An International Collaborative Study of ICSI: Child and Family Outcomes (ICSI-CFO)‘ Finanzierung durch die EU: Projektvertrag QLG4-CT-2000-00545 Mögliche Interessenkonflikte: keine.</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>Physische Gesundheit von ICSI-Kindern und IVF-Kindern im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern im Alter von 5 Jahren. Primäre Zielvariablen sind signifikante gesundheitliche Probleme im Alter von 5 Jahren (Größe, Morbidität, Fehlbildungen).</p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>Einschlusskriterien: 4,5-5,5 Jahre alt, Einling, geboren \geq 32. SSW. , Kaukasier, Erst- oder Zweitgeborene, Muttersprache Belgisch, Englisch, Schwedisch, Dänisch oder Griechisch je nach Zentrum.</p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung nein - Spermiogramm teilweise wohl erhoben (Oligospermie <20 Mio./ml wird als Parameter bei der log. Regression erwähnt), genauere Darstellung fehlt aber - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte nein

7	Exposition bzw. Fälle	<p>Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien) oder Auswahl der Fälle (Fall-Kontroll-Studien)</p> <p>Rekrutierung über 24 Monate (Nov. 2000 – Nov. 2002), kontinuierlich nach Geburtstermin</p> <p>Belgien, UK: ICSI-Kinder stammen aus einer Kohorte, die im Alter von 2 Jahren bereits untersucht wurden (Sutcliffe 2001, Bonduelle 2002). Ca. 10 % der Kinder wurden aus weiteren Fertilitätszentren rekrutiert.</p> <p>Schweden: ICSI-Kinder aus kompletten ICSI-Kohorten zweier beteiligter Fertilitätszentren in Göteborg.</p> <p>Dänemark: Die meisten ICSI-Kinder stammen aus einem Fertilitätszentrum.</p> <p>Griechenland: Rekrutierung der ICSI-Kinder in mehreren Kliniken.</p> <p>Rekrutierung der IVF-Kinder in allen Studienzentren über schriftliche Einladung (UK, Belgien, Griechenland: jeweils 5 Kliniken; Dänemark: 1 Klinik; Schweden: 2 Kliniken).</p>
8	Kontrollen	<p>ditto</p> <p>Rekrutierung über 24 Monate (Nov. 2000 – Nov. 2002)</p> <p>UK, Belgien, Griechenland: Rekrutierung in lokalen Schulen und Kindergärten.</p> <p>Schweden: Rekrutierung aus dem Medical Birth Registry. Für jedes ICSI-Kind wurden 5 Kontrollen gematcht.</p> <p>Dänemark: Rekrutierungsmodus ähnlich dem in Schweden, aus dem Geburtsregister der beteiligten Klinik.</p>
9	Matching-Variablen	<p>Variablen, für die ein Matching stattfand. Operationalisierung und Messung dieser Variablen</p> <p>Matching nach Alter und Geschlecht des Kindes, mütterlichem Bildungsstatus und elterlichem sozio-ökonomischen Status</p>
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<p>Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen.</p> <p>Soziodemographische Faktoren: Mütterliches und väterliches Alter, Bildungsgrad, sozio-ökonomischer Status, Nikotin ja/nein, Alkohol ja/nein, mütterliche Gesundheit während der Schwangerschaft, Schwangerschaftskomplikationen, Geburtmodus.</p> <p>Perinatale Parameter: Geschlecht, Gestationswoche, Geburtsgewicht, Wiederbelebungsmaßnahmen, Aufenthalt Neonatologie, Beatmung.</p> <p>Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung? teilweise</p> <p>Operationalisierung und Messung der Variablen</p>

11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</p> <p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? Untersuchende Pädiater in Schweden bzgl. Konzeptionsmodus verblindet, in den übrigen Ländern keine Verblindung. Einteilung der Fehlbildungen in major – minor anhand der ICD 10 Codierung durch bzgl. der Konzeption verblindeten Genetiker.</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie) Rekrutierungszeitraum Nov. 2000 bis Nov. 2002. Kinder im Alter von 4,5 bis 5,5 Jahren. - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung 1x Untersuchung im Alter von 4,5 bis 5,5 Jahren. - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen Anamnese und körperliche Untersuchung im Alter von 4,5 bis 5,5 Jahren. - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung Untersuchung und Codierung der Untersuchungsergebnisse durch einen (Dänemark, Schweden, Griechenland) oder zwei (Belgien, UK) Pädiater nach vorgegebenem Protokoll.
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Primäre Zielvariablen nennen</p> <p>Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT Codierung nach ICD 10 (Q00-Q99) durch untersuchende Pädiater und anschl. Einteilung nach major – minor durch Genetiker (verblindet bzgl. Konzeptionsmodus); major: funktionelle Einschränkung vorhanden und/oder operative Korrektur erforderlich - Totgeburt/Abort keine Aussage - Qualifikation des Untersuchers Pädiater
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	<p>Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen.</p> <p>Notwendige operative Eingriffe in den letzten 5 Jahren, insbesondere auch wegen Fehlbildungen.</p>
14	Powerkalkulation	<p>Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? Ja, Detektion einer 2-fachen Erhöhung der Fehlbildungsrate mit 80 % power und 5 % Signifikanzlevel. Ergebnis der Fallzahlberechnung fehlt.</p>
15	Statistische Analyse	<p>Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw.</p> <p>Pearson's Chi-Quadrat oder Fisher's exact test.</p> <p>logistische Regression (adjustiert nach Alter des Kindes und Zentrum), um den Einfluss des sozio-ökonomischen Status und einer Oligospermie <20 Mio./ml. zu ermitteln.</p>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten</p> <p>Teilnahmeraten</p> <p>UK: ICSI 91 % bzw. 189/201 der für die Untersuchung von Sutcliffe et al. 2001 im Alter von 18 Monaten rekrutierten ICSI-Kinder; IVF und</p>

		<p>Kontrollen nicht evaluierbar</p> <p>Belgien: ICSI und IVF: 45 %; Kontrollen: 54 % der Angeschriebenen</p> <p>Schweden: ICSI, 96 %; IVF 96 %; Kontrollen 78 % der Angeschriebenen</p> <p>Dänemark: ICSI 68 %; IVF 56 %; Kontrollen 34 % der Angeschriebenen</p> <p>Griechenland: ICSI 25 %; IVF 25 %; Kontrollen: 100 %</p>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	<p>Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? Ja. Mütterliches und väterliches Alter in den ICSI- und IVF-Gruppen statistisch signifikant höher, mehr Schwangerschaftskomplikationen, mehr Sectiones, Kinder bei Geburt unreifer, mehr Aufenthalte in der Neonatologie notwendig.</p> <p>Wenn ja, wie wurde damit umgegangen? Nach mütterlichem Alter adjustierte OR.</p>
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p>Darstellung der Ergebnisse</p> <p>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse der primären Zielkriterien dargestellt werden; zusätzlich besonders relevante sekundäre Zielkriterien (Angaben soweit verfügbar), <u>eigene Berechnungen kennzeichnen.</u></p> <p>Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung.</p> <p>Major-Fehlbildungen im Vergleich zur Kontrollgruppe:</p> <p>ICSI - rohe OR=2,77 KI 95% [1,41; 5,46]</p> <p>IVF - rohe OR=1,88 KI 95% [0,85; 3,81]</p> <p><i>Bearbeiter: Rohe Number needed to harm für ICSI: ~26</i></p> <p><i>Bearbeiter: ICSI vs. IVF rohe OR=1,52 KI 95 % [1,27; 1,8]</i></p> <p>Adjustierung nach sozio-demographischen Faktoren (mütterliches Alter, Bildung, sozio-ökonomischer Status, mütterlicher Raucherstatus, mütterlicher Alkoholstatus, Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften*)</p> <p>ICSI - OR=2,54 KI 95 % [1,13; 5,71]</p> <p>IVF - OR=1,66 KI 95 % [0,7; 3,95]</p> <p>*wird hier zum ersten und einzigen Mal erwähnt</p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>dito</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</p> <p>Fehlbildungsraten bei ICSI-Kindern höher als bei natürlich gezeugten Kindern. Bei IVF-Kindern zeigte sich ein ähnliches Bild, jedoch ohne statistische Signifikanz. ICSI- und IVF-Kinder zeigen eine größere Morbidität in den ersten 5 Lebensjahren. Dies betrifft v. a. die Anzahl von Operationen und Krankenhausaufhalten, nicht jedoch die Einnahme von Medikamenten, was gegen einen Bias durch die größere Sorge und Aufmerksamkeit der ICSI- und IVF-Eltern spricht. Die power der Studie ist nicht ausreichend, um Differenzen bei sehr seltenen Ereignissen (Zerebralparese, Störungen der Feinmotorik) zu finden, so dass hierzu keine Aussagen gemacht werden können.</p>

		<p>Eine Stärke der Studie ist, dass alle teilnehmenden Kinder einer Untersuchung durch min. einen Pädiater unterzogen wurde, und in keinem Fall ausschließlich auf Patientenakten zurück gegriffen werden musste.</p> <p>ICSI-Kinder waren nicht größer (starkes Größenwachstum kann Hinweis auf Beckwith-Wiedemann-Syndrom sein).</p> <p>Die Fehlbildungen bei den ICSI-Kindern betrafen in erster Linie das urogenitale System und hier waren Jungen deutlich häufiger betroffen als Mädchen, was ggf. auf väterliche genetische Ursachenkomponenten hinweisen könnte.</p> <p>Als Schwächen der Studie werden genannt: fehlende Informationen zur Familienanamnese, insbesondere zu genetischen Erkrankungen, die Auswahl der Kontrollgruppe und die hohe Rate an Teilnahmeverweigerungen in der ICSI- (2 Zentren) und der IVF-Gruppe (3 Zentren) sowie ein möglicher Bias durch die Nicht-Einbeziehung von ggf. bereits vor dem 5. Geburtstag verstorbenen Kindern.</p> <p>Die Autoren stellen zusammenfassend fest, dass weiterhin der Entwicklung von ART-Kindern eine erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte, auch wenn die derzeit vorliegenden Ergebnisse aus der Literatur nicht auf ein stark erhöhtes Risiko hinweisen. Das höchste Risiko für eine erhöhte Mortalität und Morbidität von ART-Kindern ist nach Meinung der Autoren v. a. mit Mehrlingsschwangerschaften und Frühgeburtlichkeit assoziiert.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) • Stärken der Studie Alle Kinder wurden untersucht incl. Fehlbildungen, nicht nur Erhebung über Anamnese und Krankenakten. • Schwächen der Studie • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits-/Themengruppe <p>In der vorliegenden Multicenterstudie werden 5-jährige ICSI- und IVF-Kinder bezüglich ihrer körperlichen Gesundheit und Entwicklung mit nach Alter und Geschlecht sowie mütterlichem Alter gematchten Kontrollkindern verglichen.</p> <p>Eine Stärke der Studie ist, dass zu allen teilnehmenden Kindern die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung incl. Fehlbildungen durch Pädiater vorliegen. Leider wurden auch hier die Untersucher gegenüber dem Konzeptionsmodus nicht verblindet.</p> <p>Die größte Schwäche der Untersuchung ist jedoch die Rekrutierung der Expositions- und v. a. der Kontrollgruppe. Die Auswahl der Kinder wird nur unzureichend beschrieben. Die Verweigerungsrate ist bei den ICSI- und IVF-Kindern teilweise sehr hoch und es bleibt unklar, ob es zwischen den teilnehmenden und den nicht-teilnehmenden Kindern relevante Unterschiede gab, da es zu den Verweigerern außer der Verweigerungsquote keinerlei Information gibt.</p> <p>Die Auswahl einer geeigneten Kontrollgruppe ist in der Tat schwierig und das Problem wird von den teilnehmenden Zentren unterschiedlich gelöst. Jedoch fehlt auch hier eine nachvollziehbare Beschrei-</p>

		<p>bung der angewandten Methodik.</p> <p>Die Studie gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei ICSI-Kindern im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern, auch im Vergleich zu IVF-Kindern. Die Fehlbildungen betreffen v. a. das Urogenitalsystem und hier besonders Jungen. Auch bei IVF-Kindern zeigen sich höhere Fehlbildungsraten im Vergleich zu natürlich gezeugten Kindern, die statistisch jedoch nicht signifikant waren.</p> <p>Letztendlich kann aber auch bei dieser Studie eine Ergebnisverzerrung durch Selektion nicht ausgeschlossen werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kontrollkinder überdurchschnittlich gesund und die untersuchten ART-Kinder überdurchschnittlich krank bzw. von Fehlbildungen betroffen waren.</p> <p>Zufällig signifikante Ergebnisse durch multiples Testen können nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Zusammen mit Bonduelle 2004 eine Studie mit langer Nachbeobachtungszeit, die beide zu einer wesentlich höheren Fehlbildungsrate kommen.</p>
--	--	--

9.4.3.5 Bowen et al. 1998

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie: Jennifer Bowen et al. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. Lancet 1998;351:1529-34</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> X Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> X Kohorten-Studien</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p>

		<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input checked="" type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>Institution: Royal North Shore Hospital, Sydney Interessenskonflikte: keine Aussage.</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>medizinische und entwicklungsneurologische Befunde bei Kindern im Alter von 1 Jahr n. ICSI im Vergleich zu IVF und Spontankonzeption</p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Kinder aus 771 ICSI-Zyklen (mit 643 ET, davon 260 nach Kryokonservierung, maximal 2 Embryonen/Transfer) im Vergleich zu Kindern aus 73 IVF-SS (freiwillige Teilnahme, 80 % Akzeptanz) und 72 SS nach Spontankonzeption (freiwillige Teilnahme aus der Schwangerschaftsvorsorge, 70 % Akzeptanz, nur Erstgebärende > 27 J.)</p> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung: keine Angabe - Spermiogramm: ja, Indikation zu ICSI (<10 Mio/ml, Motilität < 35 %, normale Morphologie < 20 %), 2 SS mit epididymalem Sperma - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte): für ICSI-Kohorte Hinweis auf Fertilisationsversagen mit IVF – keine Quantifizierung - Embryoselektion (mit/ohne PID?): keine Angabe - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen?: nur im Methodenteil erwähnt, nicht bei Auswertung berücksichtigt – 39 % der Geburten nach ICSI, 31 % der Geburten nach IVF - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: keine Angabe
7	Exposition bzw. Fälle	Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien): ICSI
8	Kontrollen	IVF bzw. Spontankonzeption (eigene Studie)
9	Matching-Variablen	Variablen, für die ein Matching stattfand: elterliches Alter (Alter Mutter > 27 Jahre) Parität und Einling/Zwilling bei Spontankonzeption

10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<p>Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen: auffällige demographische Unterschiede bei Geburt wurden in Bewertung nach 1 Jahr berücksichtigt</p> <p>Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung? nicht für Fehlbildungen, für intellektuelle Entwicklung ja</p> <p>Operationalisierung und Messung der Variablen: Schulbildung der Eltern in Schuljahren <10 bzw. >15J., berufliche Qualifikation ohne Bewertungskriterium, anglophones Herkunftsland</p>
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</p> <p>Studiendaten von Mai 1993 – Juni 1995 für ICSI, von September 1992 – September 1995 für IVF und Spontankonzeption</p> <p>Intervention: Alle Kinder wurden nach Geburt im Krankenhaus untersucht (Kinderarzt oder Stationsarzt), Befragung der Eltern zum geburtshilflichen Ergebnis und zu demographischen Informationen, Erfassung der Einträge aus Kinderuntersuchungsheft.</p> <p>Im Alter von 13 – 17 Mo. erneute Elternbefragung, Erfassung der Einträge aus Kinderuntersuchungsheft, ggfs. auch Krankenakte. Körperlicher Befund nur zu Gewicht, Größe und Kopfumfang! BSID-II (Bayley Scales of Infant Development, 2nd edition) in MDI (mental) und PDI (psychomotorisch), Ergebnisse auf Alter von 1 Jahr adjustiert</p> <p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? nein</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie): ET (Embryotransfer) bei ICSI, 28. – 30. SSW bei IVF oder Spontankonzeption - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: Geburt und im Alter von 13 – 17 Mo. - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: ärztliche Untersuchung zur Geburt, Elternbefragung im Alter von 1 Jahr, ggf. Hinzuziehen von Patientenakte, Krankenhausaufzeichnungen u. ä. - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: Verfahren nicht ersichtlich
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Primäre Zielvariablen nennen: körperliche und entwicklungsneurologische Befunde im Alter von 1 Jahr nach ICSI, IVF und Spontankonzeption</p> <p>BSID-II: Bayley Scales on Infant Development (2nd edition) zur Berechnung von Indizes (MDI: mental development index; PDI: psychomotor development index).</p> <p>Fehlbildungen nur eins mehrerer körperlicher Parameter, die erhoben werden, und nicht die Hauptfragestellung der Studie.</p> <p>Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT: Major-Fehlbildungen, Def.: funktionelle Einschränkung vorhanden und/oder operative Korrektur notwendig, Verweis auf Bonduelle 1995 - Totgeburt/Abort: nur für ICSI erwähnt (26/108 = 24 %) Verlust von SS bis 20. SSW - Qualifikation des Untersuchers: Untersuchung bei Geburt

		durch Pädiater oder Stationsarzt, es bleibt unklar woher die Angaben zu Fehlbildungen stammen (Anamnese?, Patientenakte?)
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen.
14	Powerkalkulation	Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? nein
15	Statistische Analyse	Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw. Chi-Quadrat Test für den Vergleich von Variablen zwischen den Gruppen, wenn hier Unterschied bei Varianzanalyse festzustellen war: Bonferroni- Prozedur zur Beschreibung signifikanter Unterschiede
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten ICSI: 771 Zyklen mit 108 SS und 92 Kindern (72 Einlinge, 20 Zwillinge), nach 1 Jahr noch 89 Kinder zur Nachuntersuchung IVF: 73 SS der 28. – 30. SSW mit 86 Kindern (60 Einlinge, 26 Zwillinge), nach 1 Jahr noch 84 Kinder zur Nachuntersuchung Spontankonzeption: 72 SS der 28. – 30. SSW mit 82 Kindern (62 Einlinge, 20 Zwillinge), nach 1 Jahr noch 80 Kinder zur Nachuntersuchung
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? Bildungsstatus der Eltern, Alter des Vaters Wenn ja, wie wurde damit umgegangen? bei Auswertung der 1-Jahres-Befunde berücksichtigt Die nachweislichen Nachteile für ICSI-Kinder waren demnach nicht ergebnisrelevant.
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	Darstellung der Ergebnisse <u>Postpartaler Status:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 4 % der 198 Einlinge und 44 % der 64 Zwillinge waren Frühgeburten • kein signifikanter Unterschied für Frühgeburten, Geburtsgewicht, Gestationsalter oder Aufnahme in Spezialbehandlung bzw. NICU zwischen den 3 Gruppen <u>Befunde nach 1 Jahr:</u> <ul style="list-style-type: none"> • kein signifikanter Unterschied für major malformation (Fehlbildungen werden einzeln aufgeführt) • kein signifikanter Unterschied für Krankenhausaufnahme, größere gesundheitliche Probleme, Hausarztkontakte • kein signifikanter Unterschied für Größe, Gewicht, Kopfumfang und PDI • signifikant niedrigerer MDI für ICSI als für IVF oder Spontankonzeption bei Jungen, sowohl für Einlinge als auch für Zwillinge Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung: entfällt

19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>dito</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</p> <p>Kein signifikanter Unterschied der Inzidenz von major malformation oder größerer Probleme der körperlichen Entwicklung (incl. Psychomotorik) zwischen den 3 Gruppen. Der signifikant erniedrigte MDI bei nach ICSI geborenen Jungen im Alter von 1 Jahr sollte mit weiteren entwicklungsneurologischen Untersuchungen beobachtet werden.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie: kein einheitliches Design für Fälle und Kontrollen, Möglichkeit zum prospektiven Vergleich wurde erst nachträglich erkannt und genutzt, erscheint aber vertretbar (gleicher Rekrutierungszeitraum der Patientinnen am gleichen Krankenhaus) • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) Ergebnisdarstellung nachvollziehbar und plausibel • Stärken der Studie: standardisierte entwicklungsneurologische Untersuchung mit validiertem Instrument, hohe inter-rater Reliabilität • Schwächen der Studie: keine sorgfältige ärztliche Untersuchung zum körperlichen Befund im Alter von 1 Jahr. Befundgesicherte Angaben zu Fehlbildungen greifen auf die postpartalen Daten zurück. Keine Verblindung, Konzeptionsstatus war bei Untersuchung bekannt • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation: gegeben <p>Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits-/Themengruppe: wenig Substanz für die Fragestellung der Projektgruppe. Befunde zum intellektuellen Entwicklungsdefizit sorgfältiger erhoben und belastbarer. Fehlbildungen nur eins mehrerer körperlicher Parameter, die erhoben werden, und nicht die Hauptfragestellung der Studie.</p>

9.4.3.6 de Mouzon et al, 2003

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie <i>de Mouzon et al, 2003</i> Peer review Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt</p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	Kein Auftraggeber genannt. Finanziert durch französische Ministerien. Das verwendete IVF Register wird durch Pharmafirma finanziert (Organon)
5	Fragestellung / Zielsetzung	<i>Schwangerschaftsverlauf und Risiko für Fehlbildungen bei ICSI im Vergleich zu IVF</i>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>IVF/ICSI Zyklen mit Follikelpunktion im Jahr 1999 (entspricht 75 % aller IVF/ICSI- Schwangerschaften dieses Zeitraums), erfasst von den Zentren, die sich am französischen IVF- Register</i>

		<p>beteiligen.2998 IVF und 2585 geborene ICSI- Kinder. Registerdaten, die keine eindeutige Zuordnung von Schwangerschaftsverlauf und Follikelpunktion zuließen, wurden ausgeschlossen (plausible Daten über 5557 SS, 5583 Kinder). Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung nein - Spermiogramm nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) induzierte Aborte - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein <p>Pränataldiagnostik/induzierte Aborte s. o., differenzierte Angaben zu Aborten. Spontane und induzierte Aborte sowie Extrauteringraviditäten und Reduktion höhergradiger Mehrlinge separat dargestellt: signifikant höhere Raten für EU und induzierte Aborte nach ICSI, für Mehrlingsreduktion nach IVF.</p>
7	Exposition bzw. Fälle	Rekrutierung der Vergleichsgruppen durch nicht-selektive Verwendung von Registerdaten
8	Kontrollen	<p>Dito s. o. Zur Bewertung der Vollständigkeit der FIVNAT-Daten wird auf die geburtshilfliche Statistik des Ministeriums verwiesen, für die Bewertung der Fehlbildungshäufigkeiten auf ein gesondertes Register in Paris; beide zum Vergleich genannten Quellen werden nicht näher erläutert.</p>
9	Matching-Variablen	Registerdaten ohne matching
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	Keine Angaben zu den beiden Studienpopulationen bis auf Altersdurchschnitt, Confounder können nicht abgeschätzt werden. Adjustierungen für Mehrlinge durchgeführt
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Angaben zu Verblindung, Untersuchungsverfahren auf Fehlbildungen, Genauer Zeitpunkt der Untersuchung nicht angeben (erste Lebenstage lt. Diskussion)
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Spontane und induzierte Aborte, EUs, Früh- und Termingeburten, Mehrlinge, Schwangerschaftskomplikationen (z. B. Hypertension, Blutungen, vorz. Blasensprünge, Placenta praevia, Hospitalisationen), Mortalität, Geburtsgewicht, <u>Fehlbildungen</u> Hier nur Darstellung der Zielvariablen Fehlbildungen/Mortalität: Fehlbildungsklassifikation der Vereinigung britischer Pädiater (international verwendete Erweiterung der WHO- Klassifikation, die major-minor Unterscheidung enthält). Eine Aussage, ob die dargestellten Fehlbildungen ausschließlich major- Kategorien zuzuordnen sind, findet sich jedoch nicht. Keine Angabe zum Zeitpunkt der Untersuchung auf Fehlbildungen und zur Unter-</p>

		<p><i>sucherqualifikation.</i></p> <p><i>Die Begriffe Totgeburt/Abort sind genau definiert (ab 22. SSW Zählung als Totgeburt), zusätzlich frühe neonatale (Tag 1-6) und gesamte perinatale Mortalität (bis Tag 28).</i></p> <p>-</p>
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	<i>nicht relevant</i>
14	Powerkalkulation	Keine Powerkalkulation
15	Statistische Analyse	<i>Angaben absolut, prozentual sowie p-Wert (Chi-Quadrat oder Fisher- Signifikanztest).</i>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>2951 IVF bzw. 2606 ICSI- Schwangerschaften</p> <p>2998 IVF bzw. 2585 ICSI- Kinder.</p>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	<i>Keine Angaben zu den IVF/ICSI- Populationen, daher keine Rückschlüsse auf mögliche Confounder ableitbar</i>
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p>Fehlbildungen:</p> <p><i>IVF: 93 geborene IVF Kinder mit Fehlbildung (<u>=3,10 % von allen 2998 geborenen IVF Kindern</u>)*, 9 induzierte Aborte wegen Fehlbildung, 3 fehlgebildete Spontanaborte.(105 IVF-Fehlbildungen insgesamt, entsprechend 3,6% von 2951 IVF- Schwangerschaften)*</i></p> <p><i>ICSI: 69 geborene ICSI-Kinder mit Fehlbildung (<u>=2,7 % von allen 2585 geborenen ICSI-Kindern</u>), 14 selektive (induzierte) Aborte, 1 fehlgebildeter Spontanabort. (84 ICSI Fehlbildungen insgesamt, entsprechend 3,2 % von allen 2606 ICSI Schwangerschaften)*</i></p> <p><i>Keine signifikanten Unterschiede für Fehlbildungen insgesamt, auch nicht bei Adjustierung für geborene Kinder bzw. Mehrlinge.</i></p> <p>Untergruppen:</p> <p><i>Gastrointestinale Fehlbildungen: 20/10.000 bei IVF-Kindern versus 6/10.000 bei ICSI-Kindern/10.000 Geburten (p=0.02).</i></p> <p><i>Trisomie 21: signifikant häufiger bei ICSI (12/10.000 versus 5/10.000 bei IVF), trotz niedrigerem Durchschnittsalter der ICSI Population (p=0,04).</i></p> <p><i>Mortalität: kein signifikanter Unterschied, tendenziell geringere Mortalität nach ICSI</i></p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>entfällt</i>
Schlussfolgerung		

* eigene Berechnung

20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion). Keine signifikanten Unterschiede bzgl. Fehlbildungen bei ICSI versus IVF. Leichte Zunahme der medizinisch induzierten Aborte bei ICSI (0,96 % versus 0,5 %). Keine relevanten Unterschiede bei SS- Komplikationen. Die Ergebnisse beziehen sich nicht auf operative Methoden der Spermengewinnung (hier nur bei 3 % der ICSI Schwangerschaften, 95 % ICSI mit ejakuliertem Sperm).</p> <p>Möglicher Selektionsbias dargestellt (verwendete Registerdaten umfassen nur ca. 60 % der in ganz Frankreich erzielten IVF/ICSI-SS des Zeitraums), sind jedoch eher als gering einzuschätzen. (an anderer Stelle nennen die Autoren 75 % erfasster IVF/ICSI Behandlungen durch die Daten des Registers; dies entspricht 90 % aller Behandlungszyklen in Frankreich)</p> <p>Fallzahl der einzelnen Fehlbildungen lässt keine repräsentative Aussage zu möglicher Erhöhung einzelner Fehlbildungsgruppen zu. Hier verweisen die Autoren auf einen offensichtlichen Widerspruch gegenüber einer FIVNAT-Publikation von 1999, die eine höhere Fehlbildungsrate nach ICSI, insbesondere für genetische Anomalien, kardiale Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte benannt hat.</p> <p>Keine Aussage möglich zu Fehlbildungen/Erkrankungen, die erst später als nach den ersten Lebenstagen diagnostiziert werden.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Die Studie liefert aussagekräftige Hinweise dafür, dass das Gesamt-Fehlbildungsrisiko bei ICSI sich nicht signifikant von dem bei IVF unterscheidet. Eine Stärke der Studie ist die differenzierte Darstellung von Fehlbildungen auch bei spontanen/induzierten Aborten.</p> <p>Bei Abgleich der Outcomedaten zwischen Meldung an FIVNAT gegen Meldung ans Ministerium bleibt offen, wie vollständig die Bilanz des Ministeriums ist. Diese Daten sind nicht geeignet, ein Selektionbias zu widerlegen (weder auf Ebene der Zentren noch auf Ebene der SS).</p> <p>Es fehlen Angaben zur Art der Erfassung der Fehlbildungen und zu den Studienpopulationen, sodass confounder nicht auszuschließen sind. Die festgestellten Unterschiede in bestimmten Fehlbildungsgruppen (hier: gastrointestinal und Trisomie 21) bedürfen, wie von den Autoren dargelegt, einer Überprüfung an größeren Populationen.</p> <p>Insgesamt liegt die Rate beschriebener Fehlbildungen mit 3,4 % etwa halb so hoch wie im Kontrollkollektiv in der Studie von Ludwig/Katalinic 2002 beschriebene Prävalenz von 6,9 %, was darauf schließen lässt, dass die in Frankreich angewandten Untersuchungsprozeduren nicht mit den deutschen vergleichbar sind.</p>

9.4.3.7 Ericson und Källen 2001

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie: A. Ericson and B. Källen Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. Hum Reprod 2001;16(3):504-509</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> X Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien (Registerstudie)</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien</p> <p><input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>Institution: Epidemiological Center, National Board of Health Stockholm und Universität Lund, Schweden</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen nach ART im Vergleich zur Prävalenz aus der schwedischen Bevölkerung</p>

Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Geburt > 28. SSW nach ART in einem von 16 Krankenhäusern, die diese Behandlungen in Schweden durchführen + Meldung an National Board of Health</p> <p>Kombination über pers. ID</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Medical Birth Registry = Daten zu SS-Vorsorge, geburtshilfliches Ergebnis, Kinderuntersuchung • mit Swedish Register of Congenital Malformations, Child Cardiology Register, Cytogenetic Register oder Hospital Discharge Registry = 9175 Kinder nach ART, davon 516 mit Fehlbildungen (398 nach IVF, 118 nach ICSI) <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung: keine Angabe - Spermiogramm: keine Angabe - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte): keine Angabe - Embryoselektion (mit/ohne PID?): keine Angabe - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen?: nein - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: es wird mit 1 Fallbeispiel ausdrücklich darauf hingewiesen, dass vorliegende Informationen nicht vollständig sind
7	Exposition bzw. Fälle	Auswahl der Fälle (Fall-Kontroll-Studien): Fehlbildungen nach IVF bzw. ICSI
8	Kontrollen	alle Geburten in Schweden
9	Matching-Variablen	Variablen, für die ein Matching stattfand. Operationalisierung und Messung dieser Variablen
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<p>Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen: Geburtsjahr, mütterliches Alter, Parität, Geburtsrang, Dauer des Kinderwunsches, Pluralität</p> <p>Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung? z. T., nach Ansicht der Autoren charakterisieren diese Variablen die Subgruppe der mit ART behandelten Frauen</p> <p>Operationalisierung und Messung der Variablen: Angaben aus Medical Birth Registry entnommen</p>

11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</p> <p>Auswertung nationaler Daten von 1982 – 1.4.1997</p> <p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? nein</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie): Geburt - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: SS-Vorsorge, Geburt, Kinderuntersuchung - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: Geburt und Nachuntersuchung, in spez. Registern auch bis zu 1 oder 2 Jahren - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: ?
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Primäre Zielvariablen nennen: Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen nach IVF und ICSI</p> <p>Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT <p>hier: Kap. 14 ICD 8 oder 9, Kap. 17 ICD 10</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totgeburt/Abort <p>hier: Totgeburten berücksichtigt, Aborte nicht, insb. keine Information über induzierte Aborte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualifikation des Untersuchers: keine Angabe
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen.
14	Powerkalkulation	Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? nein
15	Statistische Analyse	<p>Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw.</p> <p>OR ART/Normalbevölkerung nach Mantel-Haenszel, Vergleich beobachtete Inzidenz/Erwartungswert nach Poissonverteilung für einzelne Fehlbildungen</p>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten</p> <p>Expositionsgruppe: 9175 Kinder nach ART</p> <p>bevölkerungsbezogene Kontrollgruppe: 1690577 Geburten in Schweden</p>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	<p>Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? Keine Angabe</p> <p>Wenn ja, wie wurde damit umgegangen? Die von den Autoren identifizierten Confounder wurden verwendet, um die Rohdaten schrittweise zu adjustieren.</p>
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p>Darstellung der Ergebnisse</p> <p>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse der primären Zielkriterien dargestellt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • signifikant erhöhte OR für kongenitale Fehlbildungen nach ART im Vergleich zur Prävalenz der schwedischen Bevölke-

		<p>rung desselben Geburtsjahres (1.47, CI 1.34 – 1.61). Das Ergebnis ist stabil bei Ausschluss weniger ausgeprägter Symptome (mild and variable conditions). Die Signifikanz verliert sich bei Berücksichtigung weiterer Confounder bis OR = 0.89 (wobei unklar bleibt, weshalb sich die letzte Adjustierung nach Dauer des Kinderwunsches im Sinne einer Risikosenkung auswirkt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 % der ART-Kinder wurden nach ICSI geboren, 42 % waren Mehrlinge. Die Häufigkeitsverteilung zeigt einen grenzwertig signifikanten Überschuss für Hypospadien nach ICSI. • bei Gegenüberstellung der Inzidenzen nach ART mit den Erwartungswerten ergeben sich statistisch signifikante Ergebnisse für Neuralrohrdefekte, Ösophagus-, Dünndarm- und Analtresien und Omphalocelen (3fach erhöht) und Hypospadien (50 % erhöht, nach ICSI RR = 2.9). In der Diskussion wird der Einfluss folgender Risikokonstellationen auf die Inzidenz einzelner Fehlbildungskomplexe erörtert: Stimulation und induzierte Aborte für Neuralrohrdefekte, Häufigkeit monozygoter Zwillinge für intestinale Atresien, vom Vater auf den Sohn vererbte testinale Anomalien für Hypospadien. <p>Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung: entfällt</p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>dito</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</p> <p>Zwar ist der vorliegende Bericht über die meisten Geburten nach ART in Schweden nicht vollständig, aber die populationsbezogene Erhebung ist von Berichten aus IVF-Kliniken unabhängig. Das nachweisbar erhöhte Risiko kongenitaler Fehlbildungen nach ART erklärt sich durch mütterliche Charakteristika. Für einige spezifische Fehlbildungskomplexe zeigt sich eine 3 fach über dem Erwartungswert liegende Inzidenz.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie: größtmögliche Sorgfalt bei Auswertung von Registerdaten! Die Autoren haben sich sehr bemüht, vorhandene Lücken im Geburtenregister durch Handrecherche zu bereinigen, Daten fehlender Fälle wurden sogar aus dem Krankenblatt nachgetragen. Dennoch bleibt die Fallsammlung unvollständig. Aus Wennerholm et al. 2000 wird klar, dass dem Geburtenregister etwa ein Drittel der tatsächlich vorhandenen Fehlbildungen entgeht. • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) soweit dargelegt ja, allerdings lassen sich weder die OR aus Table I noch die RR aus Table V rechnerisch mitverfolgen, da Daten zur Prävalenz in der Normalbevölkerung nicht ausgewiesen werden. Die Überschrift für Table II ist irreführend, denn es wird in der Summenzeile die Gesamtzahl der Kinder mit Fehlbildungen genannt, nicht nur die mit major malformations. Ebenfalls nicht nachvollziehbar: Übertragung der Anzahl kongenitaler

		<p>Herzfehler von Tabelle II = 104 in Tabelle V = 93 ??</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stärken der Studie: Bevölkerungsbezug • Schwächen der Studie: willkürliche Aufteilung in major/minor malformation. Bei Abgleich der in Table II genannten Fehlbildungen mit EUROCAT ergibt sich zwar eine hohe Übereinstimmung; es bleiben aber auch viele unspezifische Anomalien in der Zuordnung offen. Klarer Dissens in Table II: genu recurvatum, varus foot, und Table III: Polydactyly, Syndactyly. In der Diskussion wird nicht auf ein methodenbedingtes Fehlbildungsrisiko eingegangen. Die mütterlichen Charakteristika sind in der Indikation immer enthalten, Risiken aufgrund männlicher Fertilitätsstörungen werden gar nicht erwähnt. Die Autoren verweisen lediglich auf fehlende Daten zu sex-chromosomalen Anomalien, da die Kinder nicht systematisch untersucht werden. • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation: Register in D so nicht vorhanden, Information über Selektion in S aus Wennerholm 1996: Karyotyp für alle Paare vor ICSI, keine Behandlung bei nachweislicher genetischer Anomalie! • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits-/Themengruppe: Alle auf der Gesamtzahl berichteter Fehlbildungen basierenden Angaben sind nicht genügend belastbar; lediglich der Vergleich Inzidenz spez. Fehlbildungskonstellationen mit dem Erwartungswert aus der Prävalenz trägt zur Beantwortung unserer Fragestellung bei. <p>Die Studie berücksichtigt in erster Linie ART, eine Differenzierung der Fehlbildungsrate nach IVF und ICSI ist nicht möglich, so dass diese Studie für die Fragestellung der Projektgruppe keine neuen Erkenntnisse liefert.</p>
--	--	--

9.4.3.8 Govaerts et al. 1998

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<i>Govaerts et al, 1998</i> <i>Peer review</i> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Kein Auftraggeber genannt
5	Fragestellung / Zielsetzung	<i>Vergleich der Schwangerschaftsverläufe sowie des perinatalen Outcomes nach ICSI bzw. IVF.</i>
Methode		

6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>145 ICSI-Schwangerschaften, Vergleichsgruppe 145 IVF-Schwangerschaften nach matching. (matching-Kriterien werden nicht explizit angegeben) Vergleichbarkeit deshalb nur eingeschränkt beurteilbar.</p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung ja - Spermogramm ja, in der ICSI- Gruppe - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? keine Kryo-Kinder eingeschlossen - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: ja
7	Exposition bzw. Fälle	Erfassung durch verschiedene Untersucher, Zeitpunkt der Untersuchung nicht standardisiert (nach der Geburt), Fehlbildungsklassifikation in minor/major differenziert
8	Kontrollen	s. o.
9	Matching-Variablen	letztes Menstruationsdatum
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	Perinatale Variablen (u. a. Geburtsgewicht, SGA, PROM) Operationalisierung und Messung der variablen Daten aus medizinischen Dokumentationen
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? Keine Verblindung angegeben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt: Beginn der SS (definiert als ansteigendes HCG) - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: nicht genau benannt - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: zum Geburtszeitpunkt durch Pädiater in der Geburtsklinik (nicht näher ausgeführt) - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: nicht angegeben
12	Erhebung der primären Zielvariablen	Präklinische und klinische Aborte, ektopische Schwangerschaften, Mehrlingsschwangerschaften, pränatale Morbidität, Frühgeburtlichkeit, Entbindung durch Kaiserschnitt, Geburtsgewicht, perinatale Mortalität und Malformationen
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	nicht relevant
14	Powerkalkulation	Keine Powerkalkulation durchgeführt
15	Statistische Analyse	Student`s t -test und chi-Quadrat-Test
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	ICSI Gruppe: 145 Schwangerschaften mit 141 geborenen Kindern , IVF Gruppe: 145 Schwangerschaften mit 126 Kindern
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Einige Parameter angeben (Alter der Mutter, abnormes Spermogramm). Es fehlen jedoch wichtige Informationen wie z. B. Fehlbildungen bei den Eltern, Vorerkrankungen der Eltern, vorangegangene Fehlbildungen).

		<i>Angaben zu Mehrlingen, Totgeburten, Fehlgeburten, induzierten Aborten in beiden Gruppen. Eine Adjustierung erfolgte nicht.</i>
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<i>hier nur Angaben zu Fehlbildungen: congenitale malformationen (Ratio der Anzahl der malformationen bei Geburt + Anzahl der therapeutischen Aborte durch die Gesamtzahl an Lebend- und Totgeburten) in der ICSI-Gruppe 2,8 % sowie in der IVF-Gruppe 2,2 % bei alleiniger Betrachtung der Lebendgeborenen: keine major-malformationen in beiden Gruppen, je zwei minor-malformationen in der ICSI und in der IVF-Gruppe</i>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>hier nicht relevant</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<i>Die Schwangerschaftsverläufe sowie das perinatale Outcome nach ICSI unterschieden sich nicht im Vergleich zur IVF.</i>
21	Abschließende Bewertung	<i>Das Design der Studie und methodische Mängel lassen für die erhobenen primären Zielkriterien keine zuverlässigen Aussagen zu. Zudem sind die kleinen Gruppengrößen für Aussagen bezüglich der Fehlbildungsraten ungeeignet.</i>

9.4.3.9 Hansen et al. 2002

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<i>Genaue Literaturangabe der Studie Hansen et al. 2002 Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></i>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrens-	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien

	ordnung	<input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	<i>Keine Auftraggeber genannt, Fördermittel von Stiftung (March of Dimes) und staatliche Mittel</i>
5	Fragestellung / Zielsetzung	Haben Kinder, die mit ICSI oder IVF gezeugt wurden, ein höheres Risiko für Fehlbildungen als natürlich gezeugte?
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>Registerdaten einer Kohorte von 240 ICSI und 676 IVF- Schwangerschaften (1993-1997, Australien), ab 20. SSW. Vergleich mit einer Zufallsauswahl von 4000 natürlich gezeugten Kindern aus dem gleichen Zeitraum. Fehlbildungen nach Erreichen des ersten Lebensjahrs erfasst von 301 ICSI und 837 IVF- Kindern (Gesamtgruppe im Folgenden auch als ART-Gruppe bezeichnet – „assisted reproductive technology“)</i></p> <p><i>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>genetische Beratung nein</i> - <i>Spermiogramm nein</i> - <i>geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein</i> - <i>Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein</i> - <i>werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein</i> - <i>Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: ja, werden z. T. in Berechnungen einbezogen</i>
7	Exposition bzw. Fälle	<i>Rekrutierung der Kohorten aus Registerdaten mehrerer Register, die miteinander verbunden wurden</i>
8	Kontrollen	<i>dito</i>
9	Matching-Variablen	<i>Zufallsauswahl der Vergleichsgruppe aus Registerdaten der gleichen Geburtskohorte ('93-'97, ebenfalls ab 20. SSW, wie in der ART-Gruppe.)</i>
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<i>Alter, Geschlecht des Kindes, Parität, Einlinge/Mehrlinge, Termingeburten Daten aus Registern</i>

11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p><i>Keine Verblindung der Untersucher</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Einschlusszeitpunkt (Start der Studie): Geburten '93-'97 in beiden Gruppen, Start ab 20. SSW</i> - <i>Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: Untersuchungszeitpunkt nicht genau angegeben, Erfassung aller Defekte in allen Gruppen in den Registern zum Zeitpunkt 1 Jahr postpartal</i> - <i>Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: nicht beurteilbar, keine Angaben</i>
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p><i>ICD-9- Fehlbildungsklassifikation, definierte minor Defekte ausgeschlossen (Ausnahme bei minor-Defekten, die entstellend oder mit Therapieerfordernis verbunden waren, dies betraf ca 10 % der Einschlüsse) Totgeburt/Abort erfasst</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Qualifikation des Untersuchers nicht angegeben</i>
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	<i>nicht relevant</i>
14	Powerkalkulation	<i>Keine Powerkalkulation</i>
15	Statistische Analyse	<i>ORs, Konfidenzintervalle, p-Werte, logistische Regression</i>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<i>IVF: 837; ICSI: 301; Spontankonzeption: 4000 (+ 14 Fälle mit induziertem Abort wegen Fehlbildung)</i>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	<p><i>Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? Ja, Alter, Parität, Mehrlinge, Rasse, Wohnumfeld</i></p> <p><i>Wenn ja, wie wurde damit umgegangen? Adjustierung für Alter Parität, Mehrlinge</i></p>
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p><i>Adjustierte OR (Alter Parität, Geschlecht) für Fehlbildung bei ART gegenüber Spontankonzeption verdoppelt (2,0). Weitere Adjustierungen zu Einlingen/termingerecht Geborenen verändern dieses Ergebnis nicht. Kein Unterschied in der adjustierten OR von ICSI versus IVF.</i></p> <p><i>Subgruppenanalysen: Einzelne Fehlbildungsgruppen (z. B. muskuloskeletal, Syndrome, urogenital) zeigen signifikante Risikozunahme nur bei IVF, nicht bei ICSI, auch bei Beschränkung auf Einlinge. Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung entfällt (keine Fallzahlplanung durchgeführt).</i></p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>dito</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p><i>Verdoppelung der Fehlbildungsrate durch ART, ähnliche Raten bei IVF und ICSI. Mögliche Verzerrungen zuungunsten von ART wegen besonderer Aufmerksamkeit der Untersucher bei diesen Kindern, Dieser mögliche Effekt sei durch das Design der Datenerhebung (Ausschluss von Fehlbildungen, die bei Routineuntersuchung unterhalb eines Lebensjahres möglicherweise übersehen würden) minimalisiert worden.</i></p> <p><i>Die Resultate bezüglich der Subgruppenanalysen spezieller Organsysteme sind wegen der geringen Fallzahlen mit Vorsicht zu</i></p>

		<i>interpretieren.</i>
21	Abschließende Bewertung	<p><i>Es handelt sich um eine nachvollziehbar dargestellte retrospektive Analyse die eine Adjustierung zu wesentlichen Variablen (Alter, Einlinge, Termingeburten) einschließt. Unklar bleibt, ob Daten zu Fehlbildungen bei allen eingeschlossenen Kindern vorlagen, Verfälschungen durch unterschiedliche Aufmerksamkeit der Untersucher zuungunsten der ART sind nicht auszuschließen,</i></p> <p><i>Es ergeben sich Hinweise für eine deutliche Erhöhung (Verdopplung) der Fehlbildungsrate bei ART insgesamt; es wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Methoden IVF und ICSI gefunden.</i></p>

9.4.4 Katalinic und Ludwig 2004

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genauere Literaturangabe der Studie Katalinic, 2004</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien</p> <p><input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>

4	Bezugsrahmen	Kein Auftraggeber genannt, Finanzierung durch Pharmaindustrie und IVF- Zentren
5	Fragestellung / Zielsetzung	<i>Schwangerschaftsverlauf und Risiko für major Fehlbildungen nach ICSI</i>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p><i>ICSI Gruppe: 3198 prospektiv erfasste ICSI Schwangerschaften (keine Kryo-Zyklen) ab der 16. SSW (1998-2000, Norddeutschland), standardisierte Untersuchung der Kinder 6-8 Woche nach der Geburt. Erfassung von Totgeburten und Spätaborten (keine elektiven Aborte vor 16. SSW erfasst). Beschränkung auf definierte major Fehlbildungen.</i></p> <p><i>Kontrollgruppe: retrospektiver Datenvergleich (Registerdaten von 8016 Kindern, (geboren 93-2001) aus einer anderen deutschen Region, Erfassung ab 16. SSW, inklusive Totgeburten und Spätaborten sowie alle elektiven Aborte ab 16. SSW (keine elektiven Aborte vor 16. SSW erfasst). Standardisierte Untersuchung der Kinder innerhalb der 1. Woche nach Geburt.</i></p> <p><i>Beschränkung auf definierte major Fehlbildungen.</i></p> <p><i>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>genetische Beratung: nein</i> - <i>Spermiogramm ICSI Indikation: männl. Faktor/IVF Versagen</i> - <i>geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) teilweise, bei Kontrollgruppe</i> - <i>Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein</i> - <i>werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? keine Kryozyklen eingeschlossen</i> - <i>Pränataldiagnostik/induzierte Aborte nur ab 16. SSW</i>
7	Exposition bzw. Fälle	<i>Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien) oder Auswahl der Fälle (Fall-Kontroll-Studien) unterschiedlicher Erfassungszeitpunkt für Fehlbildungen (ICSI: 6-8 Wo pp., Kontrolle: 1 Woche pp.). Untersuchungsinhalt vergleichbar</i>
8	Kontrollen	<i>retrospektive Kontrollgruppe, kein matching</i>
9	Matching-Variablen	<i>entfällt</i>
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<p><i>Alter der Eltern, Fehlbildungen bei den Eltern, Diabetes, vorangegangene Fehlbildungen/ Totgeburten/Aborte/Frühgeburten. Angaben zu Mehrlingen, Totgeburten, Fehlgeburten, induzierten Aborten in beiden Gruppen.</i></p> <p><i>Adjustierung erfolgte für einige dieser Kriterien.</i></p>

11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<i>Keine Angabe zu Verblindung</i> <i>Unterschiedlicher Erfassungszeitpunkt für Fehlbildungen (ICSI: 6-8 Wo pp., Kontrolle: 1 Wo pp.). Untersuchungsinhalte vergleichbar, aber mehr sonografische Untersuchungen in der Kontrollgruppe. Kontrollgruppe retrospektiv ausgewertet, Studiengruppe prospektiv</i>
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<i>Erhebung der Fehlbildungen gemäß EUROCAT-Klassifikation (major-Kategorie) standardisiert durch erfahrene Neonatologen. Bei Totgeburten/Spätaborten Erhebung durch Pathologen. In der ICSI Kohorte besonders ausgewählte Untersucher.</i>
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	<i>nicht relevant</i>
14	Powerkalkulation	<i>Powerkalkulation: Für den Nachweis eines klinisch relevanten Unterschieds von 2 % bei 90 % Power und Fehlbildungsrate von 7 % werden in beiden Gruppen 2788 Kinder benötigt)</i>
15	Statistische Analyse	<i>ORs und RRs sowie absolute Risikoerhöhung, logistische Regression</i>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<i>ICSI Gruppe: 15 % dropout , Kontrollgruppe vollständig erfasst</i>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	<i>Signifikant höheres elterliches Alter und höhere Inanspruchnahme von Pränataldiagnostik in der ICSI Gruppe (keine Angaben zu elektiven Aborten vor 16. SSW in beiden Gruppen).</i> <i>Anteil von manifestem Diabetes, vorangegangene Fehlbildungen sowie Fehlbildung bei Eltern signifikant höher in Kontrollgruppe</i> <i>Es erfolgte eine teilweise Adjustierung (mütterl. Alter, Fehlbildung bei Eltern, frühere Totgeburt/Fehlbildung bei Kind).</i>
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<i>RR Erhöhung durch ICSI von 1,44 (95 %CI, 1.25-1.65), auch bei Beschränkung auf Einlinge. Insbesondere Gastrointestinale-, Nieren- bzw. Genitalfehlbildungen und Chromosomenanomalien</i> <i>Adjustierte OR für alle major Fehlbildungen: 1,24 (95 % CI 1,02-1,50)</i> <i>Das Risiko für Chromosomenanomalien war nach Adjustierung für Risikofaktoren nicht mehr signifikant unterschiedlich.</i>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>nicht relevant</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<i>ICSI-Kinder haben gegenüber spontan konzipierten Kindern ein erhöhtes Risiko einer major Fehlbildung. Die Risikoerhöhung ist aufgrund der erhobenen Daten am ehesten dem Hintergrundrisiko infertiler Paare zuschreiben, ein prozessimmanentes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.</i>

		<p>Autoren benennen folgende Schwächen: Keine für Deutschland repräsentative Kontrollgruppe, Unterschiedliche Erfassung bezügl. Zeitpunkt, Anwendung von Sonografien, Untersucherqualifikation (speziell ausgewählte Pädiater für die ICSI Gruppe, nicht für Kontrollgruppe), keine Verblindung.</p> <p>In der Diskussion stellen die Autoren fest, dass diese Schwächen die Aussagekraft nur wenig mindern. Sie halten die gefundene Risikoerhöhung für zuverlässiger als die bei Hansen 2002 deutlich höhere OR von 2,0.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Die Studie liefert aussagekräftige Hinweise für eine Risikoerhöhung für Fehlbildungen bei einer großen Kohorte von über 3000 standardisiert erfassten ICSI Kindern (adjustierte OR 1,24). Das Studiendesign ist nur für die Datenerhebung in der Studiengruppe prospektiv, der Vergleich mit den Registerdaten der gewählten Kontrollgruppe erfolgte in retrospektiver Weise.</p> <p>Unterschiede bei der Erfassung der Fehlbildungen könnten zu Über- und Unterschätzungen in beiden Gruppen geführt haben. Da Daten zu elektiven Aborten vor der 16. SSW in keiner der beiden Gruppen erfasst wurden (nur Daten zu durchgeführter Pränataldiagnostik werden verglichen) sind hier relevante Verzerrungen nicht auszuschließen- (Bei 10 % der ursprünglich rekrutierten ICSI Gruppe wurde die Schwangerschaft nach Auto- renangaben nicht über die 16. SSW hinaus fortgeführt).</p> <p>Die Schlussfolgerung der Autoren, dass die vorgelegten Daten auf eine Risikoerhöhung insbesondere durch die besonderen elterlichen Risiken hinweisen, lässt sich nicht nachvollziehen, da auch nach Adjustierung für diese Risiken eine Erhöhung bestehen blieb. Rückschlüsse auf die Ursachen für erhöhte Fehlbildungsraten (hier insbesondere Gastrointestinal , Nieren- und Harnwege) lassen sich aus den Daten nicht ziehen.</p> <p>Die Studie liefert Hinweise für eine moderate Risikoerhöhung bei ICSI gegenüber Spontankonzeption.</p>

9.4.4.1 Kuwata et al. 2004

Bewertung und Extraktion von Studien zu Risikofaktoren und Prognosestudien

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<i>Kuwata et al, 2004</i> Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	X Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	X III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	Kein Auftraggeber genannt
5	Fragestellung / Zielsetzung	<i>Haben dichoriote Zwillinge nach ART ein höheres Fehlbildungsrisiko im Vergleich zu natürlich empfangenen dichorioten Zwillingen?</i>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>Erfassung einer vollständigen Kohorte von Zwillingsgeburten bei 624 Müttern ab 24. SSW (1990-2001). Einschluss: dichoriote SS, keine ins Zentrum überwiesenen Risikoschwangerschaften, keine Kryo-SS</i> <i>Einschluss von 406 Zwillingmüttern zwischen 1990 und 2001, ICSI: 42 Mütter, IVF: 74, GIFT: 83, Ovulationsinduktion mit Clomifen o. HMG/HCG mit oder ohne Insemination: 113, natürliche Konzeptionen ohne Behandlung: 94</i> <i>Ob Vergleichbarkeit gegeben ist, ist anhand der Daten nicht in allen Kriterien nachvollziehbar (es fehlen Angaben z. B. zum Alter des Vaters, Fehlbildungen bei den Eltern, Vorerkrankungen der Eltern, vorangegangene Fehlbildungen)</i> <i>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</i> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung nein - Spermogramm nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? keine Kryo-Kinder eingeschlossen - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte nein, keine Informationen für die Gruppen gegeben
7	Exposition bzw. Fälle	<i>Erfassung durch mindestens zwei erfahrene Neonatologen, Zeitpunkt der Untersuchungen postnatal, an Tag 1 und 5 und vor Entlassung aus der Klinik, Fehlbildungsklassifikation standardisiert nach ICD 10</i>

8	Kontrollen	s. o.
9	Matching-Variablen	kein matching durchgeführt
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	Adjustierung für höheres mütterliches Alter in ART-Gruppe
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	Keine Verblindung angegeben <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt: 1990-2001 - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: s. o. - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: s. o. - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: Erfassung in beiden Gruppen durch mindestens zwei erfahrene Neonatologen, durch n. n. beschriebenes, identisches Verfahren.
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<ul style="list-style-type: none"> - Fehlbildungen lt. ICD 10 (WHO, 1992) - Qualifikation des Untersuchers: erfahrene Neonatologen
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	nicht relevant
14	Powerkalkulation	Keine Powerkalkulation durchgeführt
15	Statistische Analyse	Für Fehlbildungen: rohe ORs für Fehlbildungen mit CI angeben, Differenzierung für major/minor Fehlbildungen ist ableitbar.
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>ICSI n = 84 Kinder (11 Fehlbildungen) IVF n = 148 Kinder (11 Fehlbildungen) GIFT n = 166 Kinder (14 Fehlbildungen) Ovulationsinduktion n = 226 Kinder (11 Fehlbildungen) natürliche Empfängnis n = 188 Kinder (4 Fehlbildungen)</p>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	In ART-Gruppe (ICSI, IVF, GIFT) waren das mütterliche Alter höher, sowie die Anzahl der Erstgebärenden.
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p>Adjustierte OR: ICSI OR 6.7 (95 % CI: 2.1-21.9) n = 84 Kinder (11 Fehlbildungen) IVF OR 3.6 (95 % CI: 1.1-11.5) n = 148 Kinder (11 Fehlbildungen) GIFT OR 3.7 (95% CI: 2.1-21.9) n = 166 Kinder (14 Fehlbildungen)</p> <p>Ovulationsinduktion n = 226 Kinder (11 Fehlbildungen) natürliche Empfängnis n = 188 Kinder (4 Fehlbildungen)</p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	nicht relevant
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	Dichoriote Zwillinge nach ART (ICSI, IVF, GIFT) haben ein deutlich erhöhtes Fehlbildungsrisiko im Vergleich zu dichorioten Zwillingen nach natürlicher Empfängnis. Die Stimulationsbehandlung mit/ohne Insemination führt nicht zu einer signifikanten Risikoerhöhung. Autoren halten die betrachteten Vergleichsgruppen für homogen bezüglich Rasse, geografischem und sozioökonom. Faktor. Detektionsbias (wegen erhöhter Un-

		<i>tersucher- Vigilanz bei ART Kindern) und Selektionsbias seien durch das Studiendesign minimiert worden.</i>
21	Abschließende Bewertung	<p><i>Stärken der Studie sind die komplette Erfassung einer Zwillingskohorte mit nachvollziehbaren Ein/Ausschlusskriterien und die Fehlbildungserfassung durch mindestens zwei erfahrene Untersucher zu standardisierten Zeitpunkten.</i></p> <p><i>Das Design der Studie und methodische Mängel (Berichtsqualität) schwächen die Aussagekraft für das erhobene primäre Zielkriterium. Insbesondere sind die kleinen Gruppengrößen für Aussagen bezüglich der Fehlbildungsraten ungeeignet.</i></p> <p><i>Aussagen zur GIFT sind in Deutschland nicht relevant, da dieses Verfahren in praxi nicht mehr angewandt wird.</i></p>

9.4.4.2 Ludwig und Katalinic 2002

Bewertung und Extraktion von Studien zu Risikofaktoren und Prognosestudien

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genauere Literaturangabe der Studie</p> <p>M. Ludwig and A. Katalinic for the German ICSI Follow-up Study Group: Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study, Reproductive BioMedicine Online, 5 (2), 171-178, 2002</p> <p><i>Peer review</i> Ja <input checked="" type="checkbox"/> X</p> <p> Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen)</p> <p><input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> X Kohorten-Studien</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“)</p> <p><input type="checkbox"/> Fallserie</p> <p><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</p> <p><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien</p>

		<p>X IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien (retrospektive Kontrollgruppe)</p> <p><input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien</p> <p><input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>Institution: Frauenklinik und Institut für Krebsepidemiologie und Sozialmedizin der Universität Lübeck als Berichterstatter der German ICSI Follow-up Study Group (59 IVF-Zentren)</p> <p>Sponsoren: 5 Arzneimittel- und 4 Medizinproduktehersteller, vorrangig Serono, Stipendium der DGGG</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>Fehlbildungsrisiko nach ICSI im Vergleich zur Prävalenz bei Spontankonzeption</p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>59 deutsche IVF-Zentren rekrutieren 3198 ICSI-SS vor 16. SSW</p> <p>Kontrolle: SS nach Spontankonzeption in Rheinhessen</p> <p>eingeschlossen: Lebend- und Totgeborene, spontane und induzierte Aborte</p> <p>ausgeschlossen: Kryozyklen, IVF/ICSI-Behandlung, misslungene Kontaktaufnahme (1,8 %) oder Absage der Teilnahme (4,1 %) nach Rekrutierung</p> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung: nein - Spermiogramm: nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte): nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?): nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen?: ausgeschlossen, s. o. - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: nein <p>Anmerkung SB:</p> <p>Das klinische Studienprotokoll sah eine detaillierte Risikoerfassung vor (Angaben zur Indikation für ICSI, zum genetischen Risiko, zur geburtshilflichen Anamnese sowie andere Risikofaktoren).</p>
7	Exposition	Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstu-

	bzw. Fälle	<i>dien) oder Auswahl der Fälle (Fall-Kontroll-Studien):</i> SS nach ICSI, August 1998 – August 2000
8	Kontrollen	Neugeburten in Rheinhessen 1990 - 1998
9	Matching-Variablen	Variablen, für die ein Matching stattfand. Operationalisierung und Messung dieser Variablen: keine
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen: mütterliches Alter (Parameter erhoben, Adjustierung nicht durchgeführt) Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung? ja Operationalisierung und Messung der Variablen
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? nein Exponierte: <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie): SS ab 16. SSW - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: Erstkontakt: 16. SSW, Zweitkontakt ab 26. SSW bei Mehrlingen, ab 28. SSW bei Einlingen, danach alle 2 – 4 Wochen bis zur Geburt und nach Geburt (alles telefonisch) - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: innerhalb von 8 Wochen pp oder schriftliche Befundmitteilung der U1 – U3, bei KH-Behandlung Untersuchung im Krankenhaus, bei Totgeburt oder Spätabort Untersuchung oder Befund der Pathologie, incl. Karyotyp - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: Nachuntersuchung nach Mainzer Modell (einbezogen: Lebend- und Totgeborene, spontane und induzierte Aborte) Kontrollen: <ul style="list-style-type: none"> - prospektives, bevölkerungsbezogenes Geburtenregister des Mainzer Modells = Einschluß aller Neugeborenen (Lebend- und Totgeburten, Aborte ab 15. SSW) - einzeitige Erfassung der anamnestischen Daten sowie der Befunde aus SS-Vorsorge und Klinikdokumentation zur Entbindung - Untersuchung der Kinder in der 1. Lebenswoche pp, incl. US Niere und Hüfte, evtl. auch Hirn und Herz, bei Totgeburt und Aborten: Untersuchungsbefund Pathologie
12	Erhebung der primären Zielvariablen	Primäre Zielvariablen nennen: major malformation Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen z. B.: <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT: ja, genau so - Totgeburt/Abort: eingeschlossen - Qualifikation des Untersuchers: Neonatologe und/oder Genetiker

13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen: geburtshilfliches Outcome
14	Powerkalkulation	Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? ja, 2788 Kinder/Kohorte
15	Statistische Analyse	Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw. <i>Chi-Quadrat-Test für den Vergleich qualitativer Variablen, Methode nach Hauck und Anderson zum Test auf Äquivalenz</i>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten <u>Exponierte:</u> 3198 rekrutierte SS, 2809 eingeschlossene SS, 2687 SS mit ausgewerteten Daten, 3372 Kinder (drop-out nach Einschluß 4,3 %) <u>Kontrollen:</u> 30940 Kinder aus 30389 SS (94 % aller Neugeborenen der Region Rheinhessen) <i>CAVE: Es handelt sich nicht nur um spontankonzipierte Neugeborene, auf die Frage der Zeugungsart geht die Untersuchung von Queißer-Luft et al. 2002 gar nicht ein!</i>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? Mehrlingsrate Wenn ja, wie wurde damit umgegangen? Subgruppenanalyse für major malformation in Einlingen, Zwillingen und Drillingen zeigt keinen signifikanten Unterschied
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	Darstellung der Ergebnisse Vorrangig sollten hier die Ergebnisse der primären Zielkriterien dargestellt werden <ul style="list-style-type: none"> - zur Datenlage: 4,1 % der postpartalen Ergebnisse nach Aktenlage, Geburtenzahl entspricht 44 % der nach DIR im Untersuchungszeitraum zu erwartenden Geburten, durchschnittliches Kindsalter bei Untersuchung: 38 Tage - Fehlbildungsrate nach ICSI 291/3372 = 8,6 %, in Mainz 2140/30940 = 6,9 % - RR 1,25 (CI 1,11 – 1,40) - ARD (Absolute Risikodifferenz) 1,7 %, obere Grenze des CI = 2,6 %, d.h. keine Äquivalenz der Missbildungsraten - Differenz signifikant für alle Missbildungen und für kardiovaskuläres System, Urogenitaltrakt sowie chromosomale Aberrationen - Varianz der Fehlbildungsrate unter den beteiligten Zentren: 4 – 16 % - Kein signifikanter Unterschied nach Art der Spermagewinnung (dazu ausführlicher: M. Ludwig and A. Katalinic for the German ICSI Follow-up Study Group: Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility, Human Reproduction 18 (2), 351-357, 2003). Aus den Studiendaten lagen Angaben zur Spermienherkunft und -anzahl für 2545 SS bzw. 3199 Kinder vor. Demnach keine signifikanten Unterschiede für SS-Verlauf, geburtshilfliches Ergebnis und Fehlbildungsrate, insb. keine Abhängigkeit der Fehlbildungsrate von der Spermienanzahl. <i>Cave: z. T. sehr kleine Fallzahlen!</i> - wegen fehlender Originaldaten aus Mainz ist die weitergehende Analyse potentieller Risikofaktoren nicht möglich

		Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung: Stichprobengröße ok, Annahme zur Prävalenz der Fehlbildungsrate in der Normalbevölkerung mit 7 % in guter Übereinstimmung mit gefundenem Wert von 6,9 %, Äquivalenzannahme nicht bestätigt
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>dito</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion). Erste Studie mit Daten zum Fehlbildungsrisiko nach ICSI mit umfassenden Untersuchungsbefunden der Neugeborenen. Das nachweisliche größere Fehlbildungsrisiko für Kinder nach ICSI (RR = 1,25) resultiert aus der indikationsbegründenden Infertilität der Eltern, ggf. sind mit der Subfertilität des Mannes assoziierte, unbekannte Faktoren verantwortlich. Ein Risiko durch die angewandte Technik kann nicht ausgeschlossen werden. Eine entsprechende Aufklärung vor Behandlungsbeginn ist erforderlich.
21	Abschließende Bewertung	Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung. Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden: <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie: In Abweichung vom Studienprotokoll wurde die Kooperation der ursprünglich für die Publikation vorgesehenen Autoren aufgegeben. Deshalb fehlen die Originaldaten der Kontrollkohorte, damit ist ein Selection-bias bei Studieneinschluss nicht auszuschließen. • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) ja • Stärken der Studie: sorgfältige Untersuchung der Kinder • Schwächen der Studie: historische Kontrolle zum Vergleich, die alle zwischen 1990 und 1998 in Rheinhessen Geborenen unabhängig von der Art ihrer Zeugung umfasst • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation: Die Autoren bleiben bei unzureichender Beschreibung der Studienpopulation den Nachweis schuldig, weshalb sie die in dieser Studie untersuchten Kinder (nach ihren Angaben 44 % der nach DIR in diesem Zeitraum zu erwartenden Geburten, nach eigener Berechnung 38,9 % der im DIR erfassten Kinder mit plausiblen Geburtsgewicht nach ICSI) als repräsentative Subgruppe des Gesamtkollektivs betrachten. • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits-/Themengruppe: sehr wichtig, weil maßgebliche Veröffentlichung aus Deutschland

9.4.4.3 Olson et al. 2005

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p><i>Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AET (2005) In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. Fertility and Sterility Vol 84, No 5, S. 1308-1215</i></p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p><i>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p><i>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	Universität Iowa
5	Indikation	IVF (Invitro Fertilisation /IUI (Intrauterine Insemination)
6	Fragestellung / Zielsetzung	Haben IVF/IUI-gezeugte Kinder ein höheres Risiko für schwere Fehlbildungen als natürlich gezeugte Kinder?
Methode		

7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Die Studienkohorte besteht aus allen durch IVF oder IUI gezeugten Kinder (≥ 20 SSW) an der Klinik der Universität Iowa zwischen 1989 und 2002. Wohnort der Eltern war Iowa.
8.	Exposition bzw. Fälle	IVF war definiert als alle Behandlungen, die die Entnahme von Eizellen und ihre Befruchtung in vitro (sowohl durch ICSI als auch durch gemeinsame Kultivierung von Ei- und Samenzellen), gefolgt von einer Zeit der Embryonenkultur. IUI war definiert als alle intrauterinen Inseminationen, sowohl mit als auch ohne vorherige Ovulationsstimulation.
9.	Kontrollen	Für jedes IVF/IUI-Kind wurden bis zu 5 natürlich gezeugte Kinder aus denselben geographischen Regionen ausgewählt. Die notwendigen Angaben wurden dem Iowa Geburts- und Sterberegister entnommen.
10.	Matching-Variablen	Matching-Variablen waren Einling/Mehrlingsschwangerschaften, Alter der Mutter, Jahr der Geburt und die Hautfarbe (weiß oder anders).
11.	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	Keine Confounderkontrolle
12.	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	Retrospektive Kohortenstudie, die notwendigen Daten wurden Registerdaten entnommen.
13.	Erhebung der primären Zielvariablen	major malformationen Kontrollen: Iowa Geburts- und Sterberegister entnommen
14.	Erhebung der sekundären Zielvariablen	
15.	Powerkalkulation	Keine Powerkalkulation angegeben
16.	Statistische Analyse	Hauptfragestellung: Logistische Regression mit Kontrolle für Korrelation zwischen Kindern einer Mutter, weitere Einflussvariablen siehe Feld 10.
Ergebnisse		
17.	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	IVF-Kohorte: 1462 ICSI-Kohorte: 476 IUI-Kohorte: 343 Kontrollen: 8422
18.	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Für folgende Variablen bestehen Unterschiede zwischen IVF/IUI und Kontroll-Kohorte: Alter der Mutter Parität

		<p>Anteil von Eltern mit weißer Hautfarbe</p> <p>Anteil verheirateter Elternpaare</p> <p>Bildung von Mutter/Vater</p> <p>Anteil rauchender und alkoholtrinkender Mütter</p> <p>Innerhalb des logistischen Modells wurde für diese Variablen adjustiert.</p>
19.	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p>Prävalenz major malformation:</p> <p>IVF+ICSI: 0,062</p> <p>Kontrolle: 0,044</p> <p>Malformationsrate in der ICSI-Kohorte bezogen auf die IVF-Kohorte</p> <p>OR: 0,86 [0,54-1,38] adjustier für Alter der Mutter, Mehrlingsschangerschaft und Parität</p> <p><i>Die weiteren Ergebnisse sind für die Fragestellung der Projektgruppe nicht relevant, weil die Ergebnisse der ICSI-Kohorte nicht getrennt aufgeführt werden.</i></p>
20.	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	Nicht relevant
Schlussfolgerung		
21.	Fazit der Autoren	IVF-gezeugte Kinder haben ein etwas erhöhtes Risiko für major Birthdefekte, die Rate der Geburtsdefekte in der IUI-Kohorte war etwas höher, der Unterschied war aber nicht signifikant.
22.	Abschließende Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> • Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die medizinisch relevanten Daten wurden staatlichen Registern entnommen. • Für die Fragestellung der Projektgruppe ist nur der Vergleich zwischen der ICSI und der sonstigen IVF-Kohorte interessant. • Schwächen der Studie: Die Prävalenz in der ICSI-Kohorte waren nicht-signifikant um den Faktor 0,86 niedriger als in der IVF-Kohorte. • Die genaue Erhebung der Endpunkte ist bei den sekundären Registerdaten nicht nachvollziehbar. • Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungsraum übertragbar. • Die Studie zeigt keinen außerzufälligen (signifikanten) Unterschied in den Fehlbildungsraten zwischen ICSI und IVF-gezeugten Kindern. <p>Es handelt sich um eine relativ kleine Kohorte aus Registerdaten, der Vergleich zwischen ICSI und IVF-Kindern war nicht Schwerpunkt der Studie.</p>

9.4.4.4 Palermo 2000

Bewertung und Extraktion von Studien zu Risikofaktoren und Prognosestudien

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie Palermo 2000 Peer review Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unbekannt</p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht/Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)? Keine Nennung von Auftraggebern/Interessenkonflikten. Die Autoren berichten über Daten aus ihrem reproduktionsmedizinischen Zentrum in New York.</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Bericht über Schwangerschaftsverlauf und – Ergebnis nach Konzeption durch IVF bzw. ICSI, Vergleich der Häufigkeiten von Fehlbildungen bei ICSI im Vergleich zu IVF- Kindern. Einfluss</p>

		von Spermaparametern/Art der Spermagewinnung auf SS-outcomes (Eine Fragestellung/Hypothese als solche ist nicht formuliert)
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Eingeschlossen wurden: 2435 Paare mit 3573 ICSI Behandlungszyklen, durchgeführt im Zeitraum von 9/1993 bis 3/1999 in einem reproduktionsmed. Zentrum.</p> <p>Klinische Schwangerschaften (sonografischer Nachweis der Herzaktivität): 1600, davon 146 spontane Aborte und 15 EUs. (numerische Angaben zu Aborten nicht exakt nachvollziehbar, 169 oder 146 Aborte?)</p> <p>Induzierte Aborte: 31</p> <p>Geborene Kinder: 2059 (bei 1388 Geburten)</p> <p>Mittleres mütterl. Alter: 36, sonst keine Angaben zur Studienpopulation</p> <p>Über Ausschlüsse aus dieser Kohorte wird nicht berichtet</p> <p><u>Keinerlei Angaben zur IVF-Vergleichskohorte (1796 geborene Kinder)</u></p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung nur bei operativer Spermengewinnung - Spermiogramm ja - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) ja (kein PID) - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? nein - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte ja <p>Alle diese Angaben beziehen sich ausschließlich auf die ICSI Gruppe, zur IVF Vergleichsgruppe existieren keinerlei Angaben (auch nicht mütterl. Alter)</p>
7	Exposition bzw. Fälle	<p>Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien) oder Auswahl der Fälle (Fall-Kontroll-Studien)</p> <p>Erhebung der Fehlbildungen: n. n. beschriebene ärztliche Untersuchung zum Zeitpunkt der Geburt bei den ICSI-Kindern</p>
8	Kontrollen	Keine Angaben
9	Matching-Variablen	Variablen, für die ein Matching stattfand. Operationalisierung und Messung dieser Variablen kein matching
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen. Da Confounder Variablen nur für die ICSI Gruppe angegeben werden, ist eine Adjustierung bei den verglichenen Gruppen nicht möglich

11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p><i>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</i></p> <p><i>(Hier und im Folgenden nur Angaben für den Endpunkt „Fehlbildung“ bei geborenen Kindern und bei Feten von spontanen/induzierten Aborten):</i></p> <p><i>N. n. beschriebene ärztliche Untersuchung zum Zeitpunkt der Geburt</i></p>
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p><i>Primäre Zielvariablen nennen</i></p> <p><i>Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen z. B.:</i></p> <p><i>Differenzierung in minor/major- Fehlbildungen.</i></p> <p><i>Differenzierte Angaben zu den Fehlbildungen nach pränataler Diagnostik und zu 25 % der chromosomalen Befunde bei Spontanaborten (hier in 80 % chromosomale Anomalien!)</i></p> <p><i>Keine Angabe zur Verblindung der Untersucher. Keine detaillierte Angabe zur Untersucherqualifikation (Arzt).</i></p> <p><i>Außer minor/major-Fehlbildungen sind die genannten Variablen nur für die ICSI-Gruppe angegeben, nicht für Kontrollgruppe.</i></p>
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	<p><i>Erzielte Fertilisations/Transfer/SS- raten, Geburtsmodus.</i></p> <p><i>(Für Fragestellung irrelevant und hier nicht weiter dargestellt)</i></p>
14	Powerkalkulation	<p><i>Keine Fallzahlplanung</i></p>
15	Statistische Analyse	<p><i>Chi- Quadrat- Test und dem Fisher- Test angelehnte Adjustierungen, n. n. beschrieben</i></p>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p><i>2059 geborene ICSI Kinder</i></p> <p><i>Abweichungen der Angaben zwischen Tabelle und Text. In Tab. 5 werden 2059 überlebende Kinder angegeben, bei insgesamt 2129 Lebendgeborenen, von denen 16 neonatal verstorben sind (Gründe nicht angegeben, Fehlbildungen??), über die übrigen 54 lebend geborenen Kinder fehlen jegliche Angaben.</i></p> <p><i>Keinerlei Daten zur IVF- Vergleichsgruppe angegeben</i></p>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	<p><i>Hinweise auf Confounder werden nur bei der ICSI Gruppe angegeben (mütterl. Alter, Spermogrammbeurteilung, Aborte, Todesfälle), bei der IVF Gruppe fehlen solche Angaben vollständig.</i></p>
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p><i>Bei den ICSI Schwangerschaften wird über 31 induzierte Aborte wegen med. Indikation berichtet sowie über eine Rate von 80 % (37 Fälle) chromosomaler Anomalien bei 77 spontanen Fehlgeburten, die zytogenetisch untersucht werden konnten (entspricht 25 % der aufgetretenen Spontan-Aborte)</i></p> <p><i>Von 2059 überlebenden ICSI Kindern hatten 1.1 % (22) major Fehlbildungen.</i></p> <p><i>Bei der in keiner Weise beschriebenen IVF Vergleichsgruppe</i></p>

		<p>wird eine major Fehlbildungsrate von 1,7% (30 von 1796 Kindern) angegeben.</p> <p>Es wurde keine statistische Korrelation zwischen unterschiedlichen Spermabefunden bei ICSI-SS und Rate an kongenitalen Fehlbildungen gefunden (Daten nicht dargestellt).</p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	nicht relevant
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Die Fehlbildungsrate bei ICSI ist mit anderen ART Techniken vergleichbar, insgesamt ist das outcome vergleichbar mit der Normalpopulation.</p> <p>Dennoch sind genetische Beratung/Untersuchung der Paare bei ICSI Behandlung sowie PND/PID anzuraten.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Eine Stärke der Studie ist die differenzierte Betrachtung der Spermaparameter, auch die Herkunft des Spermas und damit der Reifungszustand werden differenziert angegeben. Es fehlen jedoch nachvollziehbar dargestellte Daten zu SS Ergebnissen, sodass aus dem differenzierten Ansatz keine nachvollziehbaren Erkenntnisse gezogen werden können.</p> <p>Für die Fragestellung der TG können aus der Studie keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden, da sämtliche relevanten Angaben zur IVF-Vergleichsgruppe fehlen, sodass die Vergleichbarkeit der Gruppen in keiner Weise beurteilbar ist.</p> <p>Die nicht näher erklärte Differenz zwischen den lebend geborenen und den tatsächlich überlebenden ICSI-Kindern (n = 70, davon 16 neonatal verstorben), zu denen jegliche Angaben fehlen, ist als weiterer gravierender methodischer Mangel zu werten.</p>

9.4.4.5 Place und Englert 2003

Bewertung und Extraktion von Studien zu Risikofaktoren und Prognosestudien

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie</p> <p>Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. Fertility and Sterility 2003; 80(6): 1388-1397</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):

		<input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input checked="" type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien (bezogen auf die primäre Fragestellung der Studie) <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution. Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)?</p> <p>French-speaking Free University of Brussels, Brussels, Belgium. Zuschuss/Stipendium des Belgian Fund for Scientific Research. Keine weiteren Aussage zu möglichen Interessenkonflikten.</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>Hauptfragestellung ist die physische, psychomotorische und intellektuelle Entwicklung von ICSI-Kindern bis zum Schuleintrittsalter im Vgl. zu IVF-Kindern und natürlich gezeugten Kindern (<i>Anm. Bearbeiter: im Folgenden NC</i>).</p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Rein Deskriptiv - ICSI: Indikation waren anormale Samenparameter und misslungene IVF-Versuche (<i>Anm. Bearbeiter: beides nicht näher spezifiziert</i>), bei 3 ICSI-Kindern wurden Hoden- bzw. epididymale Spermatozoen verwendet - mittleres Gestationsalter der untersuchten Kinder 39,7 Wochen (nur</p>

		<p>reife Einlinge eingeschlossen)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mütter zwischen 20 und 40 Jahren, im Mittel 31,9 Jahre; Väter im Mittel 34,9 Jahre; 90 % verheiratete Paare - Familiärer Hintergrund, Sozialstatus, Infertilitätsanamnese, Schwangerschaftsverlauf, Geburtsverlauf, Familienanamnese sind Bestandteil des standardisierten Interviews, aber Darstellung der Ergebnisse fehlt. <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühgeborene - Geburtsgewicht < 2500g - Mehrlinge - Transfer von gefrorenen und aufgetauten Embryonen - beide Elternteile nicht-belgischer/nicht-europäischer Herkunft (mind. 1 Elternteil musste Belgisch sein und der andere seit mind. 3 Jahren in Belgien leben) <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung nein - Spermiogramm nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? wurden ausgeschlossen - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte nein
7	Exposition bzw. Fälle	<p>Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien) oder Auswahl der Fälle (Fall-Kontroll-Studien)</p> <p>Kontaktierung aller ICSI-Kinder, die die Auswahlkriterien erfüllten, über einen Zeitraum von 24 Monaten (April 1998 bis März 2000). Fertilitätszentrum der Erasmus Klinik. Die Eltern wurden kurz nach der Geburt des Kindes schriftlich um Teilnahme gebeten.</p>
8	Kontrollen	<p>ditto</p> <p>Rekrutierung der IVF-Kinder am Fertilitätszentrum der Erasmus-Klinik. Rekrutierung der NC-Kinder an der Erasmus-Geburtsklinik mit vorherigem Einverständnis des jeweiligen Gynäkologen. Die Eltern wurden kurz nach der Geburt des Kindes schriftlich um Teilnahme gebeten.</p>
9	Matching-Variablen	<p>Variablen, für die ein matching stattfand. Operationalisierung und Messung dieser Variablen</p> <p>Kontrollen (IVF und NC-Gruppe) gematcht nach Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, mütterliches Alter, Sozialstatus, ethnischer Hintergrund, Familiengröße, Geschwisterfolge.</p>
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<p>Mögliche Confounder Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen.</p> <p>Von Vornherein Ausschluss von Mehrlingen und Frühgeborenen sowie von Neugeborenen <2500g Gramm Ebenfalls ausgeschlossen: Transfer von gefrorenen und wieder aufgetauten Embryonen.</p> <p>Erhebung von Alter der Eltern, Sozialstatus, Schwangerschaftskomplikationen und Geburtsverlauf, Familienanamnese, Infertilitätsanam-</p>

		<p>nese (Anm. Bearbeiter: nicht weiter spezifiziert).</p> <p>Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung? z. T.</p> <p>Operationalisierung und Messung der Variablen</p> <p>Alle standardisierten Interviews sowie die klinischen Assessments durch <u>einen</u> geübten klinischen Psychologen bei den jeweiligen Teilnehmern zuhause. Außerdem standardisierter Fragebogen (zu Krankheiten und funktionelle Störungen), der von den Eltern ausgefüllt wurde. Standardisierter Fragebogen, der durch den jeweiligen Pädiater ausgefüllt wurde (Rücklauf 70 %). Zusätzlich Krankenakten. Alle diese Quellen dienten auch zur Erhebung von major- und minor Fehlbildungen.</p>
11	<p>Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)</p>	<p>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</p> <p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? Verblindung des Interviewers nicht möglich.</p> <p>z.B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie) Einschluss kurz nach der Geburt. ICSI-Kinder 1998-2000 (24 Monate). - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung Erstkontakt (schriftlich, informed consent) kurz nach der Geburt. Erstassessment zwischen 0 und 2 Jahren. Zweitassessment zwischen 3 und 5 Jahren. Außerdem Ziel: mind. noch 2 weitere Untersuchungen mit 9 Monaten, 18 Monaten, 3 Jahren und/oder 5 Jahren. - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen Informationen zu Fehlbildungen stammen aus den unterschiedlichsten Quellen (Untersuchung zu den Interviewzeitpunkten, anamnestische Angaben der Eltern, Krankenakten, Angaben der behandelnden Pädiater), Zeitpunkt der Diagnose unklar. - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung unklar
12	<p>Erhebung der primären Zielvariablen</p>	<p>Primäre Zielvariablen nennen</p> <p>Primäre Zielvariablen sind intellektuelle, physische und psychomotorische Entwicklung (verwendete Verfahren: standardisiertes Interview, standardisierter Fragebogen, Tests: Brunet-Lézine, Wechsler; Verwendung unterschiedlicher Quellen zur Datenerhebung) und <u>nicht</u> Fehlbildungen.</p> <p>Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT - Totgeburt/Abort - Qualifikation des Untersuchers
13	<p>Erhebung der sekundären Zielvariablen</p>	<p>Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen.</p> <p>Fehlbildungen werden für die 3 Gruppen einzeln benannt.</p> <p>Operationalisierung und Messung der sekundären Zielvariablen z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT major Fehlbildungen = Fehlbildungen, die eine operative Korrektur erfordern und/oder funktionelle Einschränkungen verursachen.

		<ul style="list-style-type: none"> - Totgeburt/Abort keine Angaben - Qualifikation des Untersuchers unklar
14	Powerkalkulation	Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? nein
15	Statistische Analyse	Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw. Chi-Quadrat, Fisher's exact test, Student's t- test. Varianzanalysen. p-Werte, teilweise KI, keine Odds Ratios oder relative Risiken.
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten Teilnahme: ICSI-Gruppe 66 Paare (70 % der Kontaktierten) IVF-Gruppe 52 Paare (60 %) NC-Gruppe 59 Paare (40 %) Follow up: ICSI-Gruppe 91 % IVF-Gruppe 93 % NC-Gruppe 84 %
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? Nach Angaben der Autoren nein (bis auf Bildungsstatus der Eltern und Länge der bestehenden Paarbeziehung). (Anm. Bearbeiter: nicht nachvollziehbar, da übersichtliche Darstellung der erhobenen Parameter, z. B. in Form von Tabellen, fehlt). Wenn ja, wie wurde damit umgegangen? Adjustierung nach z. B. Bildungsstatus beim intellektuellen Assessment, multivariate Analysen. Bezogen auf Fehlbildungen keine Angaben.
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	Darstellung der Ergebnisse Vorrangig sollten hier die Ergebnisse der primären Zielkriterien dargestellt werden; zusätzlich besonders relevante sekundäre Zielkriterien (Angaben soweit verfügbar), eigene Berechnungen kennzeichnen. Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung. (Anm. Bearbeiter: hier nur kurze Darstellung der primären Zielkriterien, da für Fragestellung der PG nicht relevant.) Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bzgl. Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Größe, Gewicht und Kopfumfang bei Geburt sowie intensivmedizinischem Bedarf in der Neugeborenenperiode. Keine stat. signifikanten Unterschiede bzgl. gesundheitlicher Probleme, Anzahl von Operationen und Krankenhausaufenthalte nach der Neugeborenenperiode. Keine stat. signifikanten Unterschiede bezogen auf physische und psychomotorische Entwicklung, keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen. Unterschiede in der intellektuellen Entwicklung verschwanden nach Adjustierung (elterlicher Bildungsstatus).
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	dito Angeborene Fehlbildungen (einzeln benannt): ICSI-Gruppe: 7 von 66, davon 5 major IVF-Gruppe: 5 von 52, davon 3 major

		<p>NC-Gruppe: 8 von 59, davon 3 major</p> <p>Unterschiede stat. nicht signifikant (Chi-Quadrat, p-Werte).</p> <p>In der ICSI-Gruppe fanden sich 3 Leistenhernien, davon 1x kombiniert mit einer Hypospadie.</p>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</p> <p>Bezüglich ihrer Entwicklung unterscheiden sich ICSI-Kinder nicht von IVF oder natürlich gezeugten Kindern. Die Pilotstudie unterstützt die Auffassung, dass es sich bei ICSI um ein sicheres Verfahren handelt, wobei dies durch multizentrische Studien mit größerer Kinderzahl noch bestätigt werden müsste.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) • Stärken der Studie • Schwächen der Studie • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits/Themengruppe <p>Es handelt sich um eine prospektiv angelegte Kohortenstudie, die die Entwicklung von ICSI-Kindern in den ersten 5 Jahren mit der Entwicklung von IVF- und natürlich gezeugten Kindern vergleicht und u. a. Angaben zu major- und minor Fehlbildungen macht.</p> <p>Die Frage nach Fehlbildungen ist demnach nicht Hauptzielparameter der Studie. Die Angaben der Autoren zur angewandten Methodik beziehen sich in erster Linie auf die Frage nach der physischen und intellektuellen Entwicklung der Kinder, so auch der prospektive vergleichende Ansatz der Studie. Insgesamt ist die Darstellung von Methodik und Ergebnissen – auch bezogen auf die Hauptstudienziele – nicht ausreichend, um die Angaben der Autoren nachvollziehen zu können.</p> <p>Es fehlen wichtige, für die Beantwortung der Frage ob ICSI mit einem höheren Fehlbildungsrisiko einhergeht notwendige Angaben, (z. B. Zeitpunkt der Untersuchung, Qualifikation des Untersuchers, Schwangerschaftsanamnese, Angaben zu Fehl- und Totgeburten etc.), so dass das Ergebnis (keine stat. signifikanten Unterschiede bzgl. Fehlbildungen zwischen den 3 Gruppen) nur in begrenztem Maße verwendbar ist.</p> <p>Hinzu kommt die relativ kleine Anzahl der Kinder und die verhältnismäßig große Anzahl der natürlich gezeugten Kinder mit Fehlbildungen (gesamt: 13,6 %; nur major: 5,1 %), die Zweifel an der Repräsentativität dieser Kontrollgruppe aufkommen lassen.</p> <p>Dieser Befund wie auch die Diskrepanz des Ergebnisses im Vergleich zur von Bonduelle 2002 beschriebenen Inzidenz großer Fehlbildungen nach ICSI von 3,4 % (Dutch-speaking Brussels Free University) verweist aber auch auf das grundsätzliche Problem unterschiedlicher Auslegung und Zählweise bei gleicher zugrundegelegter Definition für major malformation. In beiden Studien wird auf die Operationsbedürftigkeit bzw. funktionelle Behinderung abgehoben, den-</p>

		<p>noch werden gleiche Befunde unterschiedlich gewertet, z. B. Hypospadien, Inguinalhernien oder Kryptorchismus. Interessant ist die Gegenüberstellung der verschiedenen Wertungen hier für die 7 ICSI, 5 IVF und 8 NC-Kinder je bei Place, Bonduelle oder nach EUROCAT: Während Place 5/7 ICSI-Fehlbildungen für major hält, käme man nach der Zählweise von Bonduelle für dieselben Befunde auf 1/7 und nach der EUROCAT-Klassifikation auf 2/7.</p> <p>Ein weiteres methodisches Problem liegt im Ausschluß von Neugeborenen unter 2500 Gramm, da anzunehmen ist, dass Kinder dieser Gewichtsklasse aufgrund der höheren Frühgeburtlichkeit nach ICSI häufiger zu erwarten sind.</p> <p>Allerdings kann allein aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht ausgeschlossen werden, dass die fehlenden Unterschiede bzgl. Fehlbildungen auf reinem Zufall beruhen, ebenso kann die Häufung von Leistenhernien in der ICSI-Gruppe rein zufällig sein.</p>
--	--	---

9.4.4.6 Sutcliffe et al. 2001

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie Sutcliffe et al, 2001 (Lancet) Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht/Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter</p>

		Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Kein Auftraggeber genannt, Förderung durch diverse Institutionen und Pharmaindustrie (u. a. Firmen, die hormonelle Präparate für IVF/ICSI produzieren)
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>1. <i>Neuronale Entwicklung von Kindern nach ICSI im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern.</i></p> <p>2. <i>Perinatale Morbidität und malformationen bei den beiden Gruppen im Vergleich.</i></p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>208 <i>Einlings-ICSI-Kinder aus Repromed. Zentren, zwischen 1 bis 2 Jahre alt, rekrutiert durch Einladung. Vergleichsgruppe: 221 gleichaltrige Einlings-Kinder aus Kindergärten bzw. 15 % aus dem näheren sozialen Umfeld der ICSI Gruppe nach matching.</i></p> <p><i>Vergleichbarkeit nicht in allen Kriterien erreicht (elterl. Alter, Parität, Vollständigkeit der Untersuchungen, Rauchen, Alkohol)</i></p> <p><i>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>genetische Beratung nein</i> - <i>Spermiogramm ja, in der ICSI Gruppe</i> - <i>geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein</i> - <i>Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein</i> - <i>werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? ja (3 Kryokinder eingeschlossen)</i> - <i>Pränataldiagnostik/induzierte Aborte nein, keine Informationen für beide Gruppen gegeben</i>
7	Exposition bzw. Fälle	<i>Erfassung durch einen einzigen Untersucher, Zeitpunkt der Untersuchung nicht standardisiert (innerhalb des 2. Lebensjahrs), Fehlbildungsklassifikation standardisiert nach ICD 10, in minor/major differenziert</i>
8	Kontrollen	<i>s. o.</i>
9	Matching-Variablen	<i>Alkohol i. d. SS, Nikotin, Alter, Parität, sozioökonom. Status.</i>
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	<p><i>Perinatale Variablen (Geburtsgewicht, Gest.alter, Verlegung des Neugeb., Reanimation, Geschlecht, Geb.modus)</i></p> <p><i>Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung? Ja, für das primäre Zielkriterium.</i></p> <p><i>Operationalisierung und Messung der Variablen Daten aus med. Dokumentationen</i></p>

11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? Keine Verblindung angegeben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt : 1. - 2. Lj (Start der Studie) - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: nicht genau benannt - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: nicht genau benannt - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: Erfassung in beiden Gruppen durch einen einzigen Untersucher, durch n. n. beschriebenes, identisches Verfahren.
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Primäre Zielvariablen: Neuronale Entwicklung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT Fehlbildungen sind sekundäres Ziel, s. Frage 13 - Totgeburt/Abort nicht erfasst - Qualifikation des Untersuchers erfahrener Pädiater
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	ICD 10 Schlüssel, Differenzierung nach minor/major
14	Powerkalkulation	Powerkalkulation durchgeführt für die Erfassung des neuronalen Entwicklungsscores (n=147), nicht für Fehlbildungen
15	Statistische Analyse	Für Fehlbildungen: rohe ORs für alle malformationen mit CI angegeben, Differenzierung für major/minor Fehlbildungen ist ableitbar. Keine Adjustierte Berechnung möglich.
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	ICSI Gruppe: 20 % dropout , Kontrollgruppe vollständig erfasst
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Mögliche Confounder hinsichtlich der matching Variablen, s. o. Eine Adjustierung erfolgte nicht.
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	primäres Zielkriterium hier nicht relevant
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	10/208 ICSI-Kindern bzw. 10/221 Kontroll-Kindern hatten major Fehlbildungen, entsprechend 4,8 % bzw. 4,5 %. Somit fanden sich für das sekundäre Zielkriterium Fehlbildung keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen. Bei Oligozoospermie als ICSI-Indikation gab es eine Tendenz zu mehr Fehlbildungen, aufgrund geringer Fallzahlen jedoch nicht statistisch auswertbar.
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Die primären und sekundären outcomes waren in beiden Gruppen ähnlich.</p> <p>Stärke der Studie ist Erhebung durch einen einzigen Untersucher, allerdings nicht verblindet.</p> <p>Die Erhöhung von Fehlbildungsraten bei Oligozoospermie erfordert weitere Studien.</p>
21	Abschließende Bewertung	Das Design der Studie lässt weder für die erhobenen primären noch für die sekundären Zielkriterien zuverlässige Aussagen zu. 20 % der eingeladenen ICSI Kinder wurden nicht erfasst, die

		<i>Kontrollgruppe bestand aus gezielt ausgewählten Kindern des Umfeldes bzw. aus Kindergärten (Kinder, die aufgrund von Morbidität solche Einrichtungen nicht besuchen können, wurden so von vorneherein ausgeschlossen). Die Nichterfassung von elektiven Aborten/Totgeburten beinhaltet bzgl. Fehlbildungsraten weitere Fehlermöglichkeiten. Die kleine Gruppengröße (n = 208, 221) erlaubt keine zuverlässige Aussage bezüglich Fehlbildungsraten. Für die Fragestellung der TG bringt die Studie keine neuen Erkenntnisse.</i>
--	--	--

9.4.4.7 van Golde R et al, 1999

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie: R. van Golde et al. A Retrospective Follow-up Study on Intracytoplasmic Sperm Injection Journal of Assisted Reproduction and Genetics 1999; 16 (5): 227-232</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>

4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution.</p> <p>Institution: Kooperation des reproduktionsmedizinischen Dienstes eines universitären Instituts in Barcelona + Auswertung an akadem. Krankenhaus Maastricht und Nijmegen</p> <p>Sponsor: Stiftung für wissenschaftliche Untersuchungen, Limburg</p> <p>Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte? (conflict of interests)? nein</p>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<p>Forschungshypothese und/oder Endpunkte</p> <p>pränatale Befunde und Schwangerschaftsverlauf im Vergleich ICSI/IVF, geburtshilfliches Ergebnis und follow-up der Neugeborenen darüber hinaus auch im Vergleich zu katalanischen Registerdaten</p>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw.</p> <p>Bei 1136 begonnenen Behandlungszyklen konnten in 1026 Fällen Eizellpunktionen durchgeführt werden.</p> <p>Indikation für ICSI: andrologische Fertilitätsstörung oder Fertilisationsversagen (90,1 % ejakuliertes Sperma, 2,7 % epididymal, 7,2 % TESE)</p> <p>Es resultieren 233 klin. SS mit pos. US, davon 190 fortlaufend nach der 20. SSW (43 spontane Aborte/EU)</p> <p>Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen</p> <p>11 Paare mit Kombinationsbehandlung IVF/ICSI wurden ausgeschlossen.</p> <p>Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung: angeboten bei Azoospermie, Screening auf cyst. Fibrose bei Fehlen des Vas deferens, hier auch Pränataldiagnostik - Spermiogramm: nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte): nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?): nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen?: nein - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: angeboten bei allen ICSI-Behandlungen und für alle (IVF und ICSI) mit höherem mütterlichem Alter
7	Exposition bzw. Fälle	Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien): ICSI
8	Kontrollen	IVF bzw. katalanische Registerdaten zu kongenitalen Auffälligkeiten und zur psychomotorischen Entwicklung
9	Matching-Variablen	Variablen, für die ein matching stattfand: keine
10	Confounderkontrolle	Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durch-

	Stratifizierung/ Adjustierung	zuführen: keine
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</p> <p>Studiendaten aus den in 1995 erzielten Schwangerschaften, Behandlung mit IVF = Gruppe 1, mit ICSI = Gruppe 2</p> <p>Daten aus Krankenakten und Elternbefragung, bei irgendwelchen Auffälligkeiten auch Befragung der behandelnden Ärzte (Gynäkologen und Pädiater)</p> <p>Körpermaße bei Geburt sowie Befunde zur körperlichen und geistigen Entwicklung bis zum Alter von 18 Monaten auch im Vergleich zu Registerdaten; diese werden nicht explizit dargestellt (außer der Quellenangabe im Literaturverzeichnis lediglich 1 Zahlenangabe zur Fehlbildungsrate in der Diskussion).</p> <p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? nein</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie): fortlaufende Schwangerschaft nach der 20. SSW (n = 190) - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: standardisierter Fragebogen post partum, pädiatrische Befunde im Alter von 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15 und 18 Monaten, ergänzt durch telefonische Befragung der Eltern. Es bleibt offen, wie die follow-up Daten tatsächlich erhoben wurden (Routineuntersuchung oder spezielle Vorstellung anlässlich dieser Studie?) - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: zur Geburt, da nur an dieser Stelle davon berichtet wird - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: Beurteilung nicht möglich, da nicht genau beschrieben
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Primäre Zielvariablen nennen:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Embryonalentwicklung o geburtshilfliches Ergebnis (hier sind Fehlbildungen unter den Befunden subsummiert) o psychomotorische Entwicklung bis 18 Monate <p>Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT: funktionelle Behinderung oder operative Korrektur erforderlich - Totgeburt/Abort: Es wird genau unterschieden zwischen spontanem und induziertem Abort, Totgeburt und Tod in der frühen Neonatalzeit, entsprechend differenziert erfolgt die Berichterstattung. - Qualifikation des Untersuchers: ? (Vorgehen bei Untersuchung nicht genau genug beschrieben)
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen. keine
14	Powerkalkulation	Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? nein
15	Statistische Analyse	Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-

		Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw. Student's t-test für den Vergleich IVF/ICSI
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten: 233 klin. SS, davon 190 fortlaufend nach der 20. SSW 22/120 Spontanaborte nach IVF + 3 EU = 95 SS nach IVF, 18/113 Spontanaborte nach ICSI = 95 SS nach ICSI 7 lost-to-follow-up Aus 183 SS werden 252 Kinder geboren, abzüglich der perinatalen Todesfälle verbleiben 127 IVF-Kinder und 117 ICSI-Kinder zur Nachuntersuchung.
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? ja, mütterliches Alter (ICSI-Mütter sind jünger) Wenn ja, wie wurde damit umgegangen? nicht weiter berücksichtigt
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	Darstellung der Ergebnisse <ul style="list-style-type: none"> Frühschwangerschaft Fertilisationsrate: IVF = 66,4 %, ICSI = 50,6 % fortlaufende SS/Transfer: IVF = 27 %, ICSI = 23,2 % spontane Reduktion bei Mehrlingen: 9/120 IVF = 7,5 %, 7/113 ICSI = 6,2 % spontane Aborte < 20. SSW: 22/120 IVF = 18,3 %, 18/113 ICSI = 15,9 % 3 Extrauteringraviditäten bei IVF-SS Chromosomenanalyse 1 Anomalie bei Azoospermie, Ergebnis der Pränataldiagnostik wird nicht berichtet 57/190 Amniocentesen: 2 abnorme Karyotypen nach ICSI, 1 „gesundes“ Kind (Translokation, vom Vater ererbt), 1 45,XO zum induzierten Abort (= major malformation!), weder Angabe zum Zeitpunkt des Abortes noch wird dieser Fall in der Ergebnisdarstellung (Tabelle VI) berücksichtigt geburtshilfliches Ergebnis keine signifikanten Differenzen zu Gestationsalter, Mehrlingsrate oder Geburtsmodus (Tabelle II mit fehlerhaften Zahlenangaben zur Verteilung der SS auf den reproduktionsmedizinischen Behandlungsmodus; hier wird ersichtlich, dass die lost-to-follow-up-Fälle wahrscheinlich alle ICSI-Behandlungen zuzuordnen sind, auch wenn die Autoren darauf im Text nicht eingehen) Frühgeburtlichkeit: IVF = 22,9 %, ICSI = 17,2 % Peri/Neonataldaten 252 Neugeborene: 132 IVF, 120 ICSI trotz fehlerhafter Zahlenangabe auch in Tabelle III keine signifikante Differenz in der perinatalen Mortalität, insgesamt 8 Fälle (5 IVF, 3 ICSI) aus Tabelle IV: 1 major malformation mit frühneonatalem Tod bei IVF-Kind, 1 Hydrozephalus bei Tod mit 4 Monaten (ICSI-Drillingskind, Frühgeburt, malformation?) neonatale Meßgrößen alle im Normbereich, ICSI-Kinder 1,1 cm kürzer als IVF-Kinder Fehlbildungen: 4/132 bei IVF = 3,0 %, 2/120 bei ICSI = 1,7 %

		<p><u>eigene Berechnungen:</u> Von den 4 für IVF-Kinder aufgeführten Fehlbildungen ist der vesikoureterale Reflux nach EUROCAT nicht als major malformation zu werten, verbleiben hier also $3/132 = 2,3\%$</p> <p>Zu den ICSI-Fällen sollte das Turner-Kind mit induziertem Abort zugerechnet werden, also auch $3/120 = 2,5\%$.</p> <p>Sollten alle 7 lost-to-follow-up Fälle eine Fehlbildung aufweisen, käme man auf $10/120 = 8,3\%$ - was zeigt, wie abhängig die Rate von diesen kleinen Fallzahlen ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up der Lebendgeborenen: keine signifikante Differenz, $3/127$ IVF- und $4/117$ ICSI-Kinder ($2,3\%$ bzw. $3,4\%$) zeigten Entwicklungsauffälligkeiten <p>Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung: entfällt</p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterium	entfällt
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<p>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</p> <p>Im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse konnten signifikante Differenzen zwischen IVF und ICSI hinsichtlich des geburtshilflichen Ergebnisses und der Befunde aus Perinatalperiode und Follow-up der Kinder (bis zum Alter von 18 Monaten) nicht entdeckt werden.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie: retrospektiver Kohortenvergleich, genaue Angaben zur Art der Kinderuntersuchung fehlen, Zahlenangaben in Tabelle II und III fehlerhaft, Fehlbildungserfassung stand nicht im Fokus der Analyse, weshalb 2 auffällige Befunde bei ICSI-Kindern nicht exakt zugeordnet werden können (Pränataldiagnostik und weiterer Verlauf 1 Chromosomenanomalie und Hydrozephalus bei Drillingskind) • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?) ja • Schwächen der Studie: sehr kleine Fallzahlen, so daß allein die Unklarheit der lost-to-follow-up-Fälle das rechnerische Ergebnis zur Fehlbildungsrate nach ICSI ganz erheblich beeinflusst Angaben zu den Registerdaten als Vergleichsgröße können nicht hinterfragt werden, da diese Daten nicht explizit dargelegt werden. nicht durchgängig nachvollziehbare Zahlenangaben, fehlerhafte Tabellen • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation: ICSI wird auch nach Fertilisationsversagen angewandt; inwieweit ähnliche Spermogrammparameter die Behandlung begründen, lässt sich nicht sagen. Screening auf genetische Anomalien in diesem Institut in Barcelona bereits 1995 etabliert. • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits/Themengruppe: Befunde zur Fehlbildungsrate nach ICSI aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht genügend belastbar.

9.4.4.8 Wennerholm et al. 2000

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Genaue Literaturangabe der Studie: U.-B. Wennerholm et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI Human Reproduction 2000; 15 (4): 944-948</p> <p>Peer review <i>Ja</i> <input checked="" type="checkbox"/> <i>Nein</i> <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit nicht-randomisierter Vergleichsgruppe <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z. B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studien <input checked="" type="checkbox"/> Kohorten-Studien <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch „Vorher-Nachher-Studien“) <input type="checkbox"/> Fallserie <input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p>Hier folgt eine formale Zuordnung zu den Evidenzstufen (bitte ankreuzen):</p> <p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	<p>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution.</p> <p>Institution: 2 reproduktionsmedizinische Kliniken in Göteborg in Zusammenarbeit mit A. Ericson (nationales Geburtenregister, Schweden) Sponsoren: Medizinische Gesellschaft Göteborg, Regionalbehörde Westschweden</p> <p>Gibt es Hinweise auf inhaltlich relevante Interessenkonflikte?</p>

		<i>(conflict of interests)?</i> nein
5	Fragestellung / Zielsetzung	Forschungshypothese und/oder Endpunkte Bestimmung der Inzidenz kongenitaler Fehlbildungen in einer kompletten Kohorte nach ICSI im Vergleich zur Prävalenz aus dem schwedischen Geburtenregister und zur konventionellen IVF
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Wesentliche Patientenmerkmale der Stichprobe, z. B. Stadium und Dauer der Erkrankung, Alter, Geschlecht usw. In die Studie eingeschlossen wurden alle nach ICSI in Göteborg in Schweden geborene Kinder (Geburt = lebend oder tot nach der 28. SSW); dabei wurde auch nicht-ejakuliertes Sperma und kryokonservierte Embryonen verwendet. Die wichtigsten Ausschlusskriterien sind zu benennen Geburt außer Landes, induzierte Aborte Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?: <ul style="list-style-type: none"> - genetische Beratung: Routineangebot einer frühen Amnio-centese bei allen Einlingsschwangerschaften - Spermiogramm: nein - geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte): nein - Embryoselektion (mit/ohne PID?): nein - werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen?: s. o., Fehlbildungen werden nicht auf diesen Parameter bezogen untersucht - Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: 5 Fälle vorzeitig beendeter/interruptierter Schwangerschaften aufgrund auffälliger Befunde werden beschrieben.
7	Exposition bzw. Fälle	Operationalisierung und Messung der Exposition (Kohortenstudien): Fehlbildungen nach ICSI, Daten aus Krankenblättern aller Neugeborenen, schwedischem Geburten- und Mißbildungsregister
8	Kontrollen	Prävalenz aus nationalem Geburtenregister (MBR): standardisierte Dokumentation zur Geburt, incl. pädiatrische Untersuchung des Neugeborenen (Erfassung laut Autoren fast vollständig, -2 %) Vergleich mit IVF aus historischer Kontrolle (Bergh 1999, umfasst Zeitraum 1982 – 1995)
9	Matching-Variablen	Variablen, für die ein matching stattfand: keine
10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	Mögliche Confounder-Variablen, die zusätzlich erhoben wurden, um später eine stratifizierte oder adjustierte Berechnung durchzuführen: Geburtsjahr, Entbindungsklinik, mütterliches Alter, z. T. auch Parität Sind diese Variablen bekannte Risikofaktoren für die Erkrankung? ja für mütterliches Alter, für die anderen beiden Parameter möglich, aber meines Wissens nicht belegt Operationalisierung und Messung der Variablen: Angaben aus MBR (wird nicht genauer dargestellt)

11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Eventuell Intervention, zeitlicher Verlauf der Studie, Zeitpunkte der Endpunkterhebung</p> <p>Studie umfasst alle Geburten nach ICSI-Behandlung bis einschließlich Dezember 1997, also 1993 – September 1998</p> <p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? nein</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt (Start der Studie): Geburt - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: Geburt, Untersuchung des Neugeborenen - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: Geburt, Untersuchung des Neugeborenen - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: ? Verfahren wird nicht näher beschrieben
12	Erhebung der primären Zielvariablen	<p>Primäre Zielvariablen nennen: kongenitale Fehlbildungen</p> <p>Operationalisierung und Messung der primären Zielvariablen</p> <p>z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition/Klassifikation relevanter Fehlbildungen z. B. EUROCAT: ICD 9 oder 10 + eigene Schweregradeinteilung - Totgeburt/Abort: Totgeburten in Definition für Geburten eingeschlossen, keine Angabe zu Spontanaborten, induzierte Aborte zwar nicht in einem Register erfasst, aber für die Studienfälle nachvollziehbar dargelegt - Qualifikation des Untersuchers: Pädiater
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	Hier nur für die Fragestellung relevante Zielvariablen nennen.
14	Powerkalkulation	Geplante Fallzahl. Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? nein
15	Statistische Analyse	<p>Art der Berechnung, z. B. logistische Regression, Cox-Regression, Kaplan-Meyer-Kurve usw.</p> <p>Mantel-Haenszel zum Vergleich ICSI mit MBR-Daten in der o. g. Stratifizierung</p> <p>Poisson-Verteilung zur Bestimmung der RR aus Beobachtung/Erwartung für spez. Fehlbildungen</p>
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>Anzahl der Personen in Expositions- und Kontrollgruppe zu Beginn der Studie und zu den Erhebungszeitpunkten</p> <p>1139 Neugeborene nach 937 ICSI-Behandlungen in Göteborg: 736 Einlinge, 400 Zwillinge, 3 Drillinge</p> <p>keine Angabe zur Anzahl der Geburten in den Registerkontrollen</p> <p>5446 IVF-Kinder aus der Publikation von Bergh et al. 1999</p>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	<p>Gibt es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich möglicher Confounder-Variablen? keine Angabe der Autorin</p> <p>Wenn ja, wie wurde damit umgegangen?</p>
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p>Darstellung der Ergebnisse</p> <p>Vorrangig sollten hier die Ergebnisse der primären Zielkriterien dargestellt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenlage <p>Von den 1139 ICSI-Kindern konnten 1008 im MBR identifi-</p>

		<p>ziert werden (-11,5 %). Insgesamt werden in dieser Kohorte 87 Fehlbildungen beschrieben, die in 2 Tabellen nach Schweregrad sortiert werden (Zuordnung entspricht einigermaßen, aber nicht durchgängig EUROCAT): 47 major, 40 minor MBR erfasst nur einen Teil dieser Fehlbildungen, Daten werden aus Krankenblatt und Fehlbildungsregister ergänzt. Meldemodus in diese beiden Register unklar 30/87 = 34,5 % nicht in MBR, 17/47 = 36,2 % major malformations nicht in MBR</p> <ul style="list-style-type: none"> major malformations bei Zwillingen häufiger als bei Einlingen: OR 2.24 (CI 1.47 – 3.19) zur Berechnung der OR ICSI gegen Prävalenz in der Normalbevölkerung wurden nur die 57 im MBR identifizierten Fälle herangezogen: OR 1.75 (CI 1.19 – 2.58) RR für spez. Missbildungen (ohne Darlegung des Rechenansatzes) Hypospadie: 3,0 (CI 1.09 – 6.50) intestinale Atresie: kein Zahlenwert, 2 Kinder in MBR, 2 weitere aus Zusatzinformationen bekannt, Erwartungswert 0.33 Herzfehler: kein Zahlenwert, 8 Kinder nach MBR (Erwartungswert nach Stratifizierung 9.6), 15 aus allen Quellen (Erwartungswert 7 oder 8) Kommentar SB: hier zeigt sich die Schwierigkeit im Umgang mit Erfassungsmängeln der MBR-Daten, Rate für Erwartungswert eher zu niedrig, RR dann zu hoch Vergleich Fehlbildungen bei 1008 ICSI-Kindern mit 5446 IVF-Kindern (aus ganz Schweden), nur Registerdaten Absolutzahlen und Ratenangaben für eine Auswahl schwerer Fehlbildungen Frage SB: wenn 0 Lippen/Gaumenspalten für ICSI, warum dann Rate von 0.30 %??? Befund: keine Neuralrohrdefekte, keine Hydrocephali bei ICSI! Berechnung von Erwartungswerten von 3.9 für IVF-Kinder, von 0.8 für ICSI-Kinder Kommentar SB: vorangegangene Selektion in der ICSI-Kohorte wird nicht erwähnt (vgl. Wennerholm et al. 1996) Hypospadie häufiger bei ICSI: OR 2.92 (CI 0.98 – 7.90) Pränataldiagnostik 4 induzierte Aborte wegen fetaler Anomalien freiwillige Amniocentese in 149 Fällen, 4 auffällige Befunde, 1 weiterer induzierter Abort <p><u>eigene Berechnungen:</u> Fehlbildungsrate für ICSI nach EUROCAT-Formel aus den Angaben in Tabelle II und III (nur major malformations) + 5 induzierte Aborte: 55/1139 = 4,8 %</p> <p><i>Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung:</i> entfällt</p>
19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	entfällt
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<i>Ausschließlich die Schlussfolgerung der Autoren (conclusion).</i> MBR erfasst bekannte Fehlbildungen der nach ICSI geborenen Kinder nur unvollständig.

		<p>Auch bei Beschränkung auf Registerdaten ergibt sich ein höheres Risiko auf kongenitale Fehlbildungen nach ICSI relativ zur Normalbevölkerung von 1.75. Dies resultiert nach Auffassung der Autoren im Wesentlichen aus pathologischen Befunden bei Frühgeburten und Mehrlingen.</p> <p>Hypospadien sind unter den ICSI-Kindern überrepräsentiert, vermutlich als Folge der väterlichen Fertilitätsstörung.</p>
21	Abschließende Bewertung	<p>Abschließende Bewertung des verantwortlichen Bearbeiters der AG bzw. die gemeinsam mit der AG abgestimmte Bewertung.</p> <p>Folgende Punkte sollten mit einem Satz beschrieben werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussage zur Qualität der Studie: retrospektiver Kohortenvergleich, wesentliches Merkmal zum Vorgehen bei ICSI in Göteborg (Selektion) wird nicht erwähnt, genaue Angaben zur Art der Kinderuntersuchung fehlen, unvollständige Erfassung der Fehlbildungen im Geburtenregister • Zusammenfassung der Ergebnisse (Stimmen die Schlussfolgerungen der Autoren mit den Daten der Studie überein?): ja • Stärken der Studie: Versuch, die Fehlbildungsinzidenz einer vollständigen ICSI-Kohorte im Verhältnis zur nationalen Prävalenz darzustellen • Schwächen der Studie: Risikoangaben nur unter Vorbehalt verwendbar: Inzidenz für Fehlbildungen nach ICSI wird durch Selektion genetischer Risiken der Studienpopulation vor Behandlungsbeginn unterschätzt, erhebliche Erfassungsmängel für Fehlbildungen im MBR (ein Drittel der tatsächlich vorhandenen Fehlbildungen entgeht dem MBR, auch wenn die Geburten fast vollständig erfasst werden) führt zu falsch niedrigen Erwartungswerten in der Prävalenz, RR nicht belastbar • Übertragbarkeit auf die deutsche Versorgungssituation: nein durch explizite Selektion vor Zulassung zur Behandlung • Rolle der Studie bei der Beantwortung der Fragestellung der Arbeits/Themengruppe: Daten dieser Veröffentlichung nicht belastbar, Erfassungsmängel für Fehlbildungen im MBR stellen auch Ergebnisse von Ericson/Källen in Frage. <p>Die Studie beantwortet die Fragestellung der PG nach einem Unterschied im Anteil aller major malformations zwischen ICSI und IVF-gezeugten Kindern bzw. ICSI vs. Normalbevölkerung nicht.</p>

9.4.5 Westergaard et al, 1999

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<i>Westergaard et al, 1999</i> <i>Peer review</i> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	X Kohorten-Studien
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	X III: Retrospektiv vergleichende Studien
4	Bezugsrahmen	<i>Daten des nationalen dänischen Registers aus den Jahren 1994-1995</i>
5	Fragestellung / Zielsetzung	<i>Keine eigentliche Fragestellung, es erfolgt die Präsentation ausgewählter Daten des Registers mit Fokus auf Geburten nach IVF und ICSI, die eigentliche Datenbank wurde mit verschiedenen anderen Registern abgeglichen, um möglichst vollständige Informationen zu erhalten (z. B. Abbruch-Register, das Daten von induzierten Abbrüchen enthält).</i>
Methode		
6	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<i>Alle initiierten ART-Zyklen, die zwischen dem 1. Januar 1994 und dem 31. Dezember 1995 durchgeführt wurden. Das Behandlungsergebnis wurde bis zum 31. Dezember 1996 verfolgt, die kindliche Mortalität bis Oktober 1997.</i> <i>Kontrollgruppe (keine ART) wurde anhand verschiedener Kriterien mithilfe eines Matching-Verfahrens gebildet. Vergleichbarkeit lt. Autoren erreicht Wird über folgende Kriterien der Selektion berichtet? Wenn ja, wie?:</i> <ul style="list-style-type: none"> - <i>genetische Beratung: nein</i> - <i>Spermiogramm: nein</i> - <i>geburtshilfliche Anamnese (vorangegangene Aborte) nein</i> - <i>Embryoselektion (mit/ohne PID?) nein</i> - <i>werden Kryozyklen gesondert ausgewiesen? ja</i> - <i>Pränataldiagnostik/induzierte Aborte: ja, für die ART Gruppe. Da hierzu keine Daten über die gematchte Kontrollgruppe vorlagen, Vergleich mit nicht gematchten Daten aus zytogenet. Register (1995), s. u. Nr. 18.</i>
7	Exposition bzw. Fälle	<i>Erfassung durch verschiedene Untersucher, Zeitpunkt der Untersuchung nicht angegeben</i>
8	Kontrollen	<i>s. o.</i>
9	Matching-Variablen	<i>Alter, Parität, Mehrlingsschwangerschaften</i>

10	Confounderkontrolle Stratifizierung/ Adjustierung	–
11	Behandlung der Exponierten und der Kontrollen im Verlauf der Studie (Studienprotokoll)	<p>Verblindung der Teilnehmer oder Erheber? Keine Verblindung angegeben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einschlusszeitpunkt: 1994-1995 - Zeitpunkt aller Kontakte zur Datenerhebung: nicht genau benannt - Zeitpunkt der Erhebung der Untersuchung auf Fehlbildungen: nicht genau benannt - Gleichheit der Verfahren bei Untersuchung der Fehlbildung: nicht beschrieben
12	Erhebung der primären Zielvariablen	Daten eines nationalen Registers, u. a. Angabe von Fehlbildungen
13	Erhebung der sekundären Zielvariablen	nicht relevant
14	Powerkalkulation	keine Powerkalkulation
15	Statistische Analyse	Für Fehlbildungen: keine ORs für malformationen mit CI angegeben, Differenzierung für major/minor Fehlbildungen ist ableitbar. Keine Adjustierte Berechnung möglich.
Ergebnisse		
16	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p><u>ART-Gruppe (insgesamt 2245 Kinder):</u> Kinder nach IVF - 1913 Kinder nach ICSI - 180 Kinder nach Kryokonservierung - 105</p> <p>Kontrollen (insgesamt 2245 Kinder)</p>
17	Vergleichbarkeit der Expositions- und Kontrollgruppe	Die Charakteristika der Gruppen werden nicht detailliert angegeben. Anhand des beschriebenen Matching-Verfahrens scheint eine Vergleichbarkeit der Gruppen wahrscheinlich.
18	Ergebnisse primäres Zielkriterium	<p>107/2245 (4,8 %) Kinder in ART-Gruppe mit Fehlbildung (major malformation) und 103/2245 (4,8 %) Kinder der Kontrollgruppe</p> <p><u>Fehlbildung (nach Geburt):</u> IVF 94/1913 (4,9 %) ICSI 3/180 (1,7 %) Kryokonservierung 3/105 (2,9 %) (Gruppengröße von ICSI und Kryo wurden von der Autoren als zu klein angesehen, um aussagekräftige statistische Vergleiche anstellen zu können.)</p> <p><u>Pränatale Diagnostik (PD):</u> In ART-Gruppe 10/289 (3,5 %) mit abnormen Karyotyp und 183/7694 (2,4 %) von allen 1995 in Dänemark durchgeführten PD (cave: diese Gruppe entspricht nicht der Kontrollgruppe nach matching!)</p>

19	Ergebnisse sekundäres Zielkriterien	<i>hier nicht relevant</i>
Schlussfolgerung		
20	Fazit der Autoren	<i>Die Daten des Registers zeigen, dass die fetalen Risiken von IVF Schwangerschaften im Vergleich zur Hintergrund-Population aus der Charakteristik der Patienten und der Zahl an Mehrlingsschwangerschaften resultieren und nicht aus der ART an sich.</i>
21	Abschließende Bewertung	<i>Die kleine Gruppengröße für ICSI-Kinder (n = 180) erlaubt keine zuverlässige Aussage bezüglich der Fehlbildungsraten im Vergleich mit anderen ART-Methoden wie z. B. der IVF. Für die Fragestellung der TG bringt die Studie daher keine neuen Erkenntnisse.</i>

9.5 Literaturlauswertungen zu Imprintingdefekten

- A. Beckwith-Wiedemann-Syndrom
- B. Angelman- und Prader-Willi-Syndrom
- C. Retinoblastom
- D. Imprintingdefekte allgemein

9.5.1 A. Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS)

1. Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, DeBaun MR. **Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients.** Fertility and Sterility 2005; 83(2): 349-354. [ID 33; siehe auch ID 819]

Typ: retrospektiv, Registerstudie, Fallserie.

Land: USA.

Interessenskonflikte: Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Hypothese: Zusammenhang zwischen BWS und ART aufgrund des verwendeten Mediums zur in vitro Embryonenkultur.

Methode: Retrospektive Erhebung der Reproduktionsanamnese von durch ART gezeugten BWS-Fällen des BWS Registry (*Anm.: zum Register siehe ID 819; in dieser Publikation wird klar, dass die Aufnahme in das Register freiwillig erfolgt und von der Zustimmung der Eltern abhängt*).

Studienpopulation: 341 BWS-Fälle im Register, davon 19 Fälle nach ART. Von 12 Fällen lagen vollständige Unterlagen vor. Davon 10x IVF (4x ICSI, 1x teilweise ICSI, 5x IVF konv.), 2x Stimulation ohne IVF.

Ergebnisse: ART-Eltern älter, Einkommen der ART-Eltern höher. ART-Kinder unterschieden sich in ihrer klinischen BWS-Symptomatik nicht von den natürlich gezeugten BWS-Fällen. Die Gründe für die künstliche Befruchtung, die Anzahl und der Zeitpunkt des Embryonentransfers sowie das verwendete Kulturmedium zeigten große Variationen.

Fazit der Autoren: Die Hypothese konnte durch die Untersuchung nicht erhärtet werden. Die Reproduktionsanamnesen unterschieden sich so stark, dass ein bestimmter Trend (z. B. ein bestimmtes Kulturmedium oder ein bestimmter ET-Zeitpunkt) nicht zu erkennen war. Bei 3 Zwillingspärchen war in 2 Fällen nur jeweils 1 Zwilling betroffen, obwohl in diesen Fällen von den gleichen Laborbedingungen ausgegangen werden kann. Der einzige gemeinsame Faktor aller BWS-Fälle nach ART war die Verwendung hormoneller Stimulation. Die Fallzahl war insgesamt zu gering, um abschließende Aussagen treffen zu können.

Abschließende Bewertung:

Die größte Schwäche nennen die Autoren selbst. Die Tatsache, dass BWS ein seltenes Ereignis ist und BWS nach ART auch bei angenommenem höherem Risiko ebenfalls nur sehr selten vorkommt, erschwert es, mögliche Assoziationen zu erkennen und Belege für ursächliche Faktoren zu erhalten. Hierzu wären größere Fallzahlen notwendig.

Verzerrungen durch Unvollständigkeit des BWS-Registers, möglicherweise eine unterschiedliche Aufnahme in das Register von ART-Kindern im Vgl. zu natürlich gezeugten BWS-Kindern sowie durch das retrospektive Design können nicht ausgeschlossen werden.

Der einzige gemeinsame Faktor war die hormonelle Stimulation zur Auslösung der Oozytenreifung. Theoretisch erscheint es plausibel, dass Manipulationen der Gametogenese möglicherweise Einfluss auf Imprintingprozesse haben, die in dieser Entwicklungsphase eine wichtige Rolle spielen. Aus diesem Grunde sollte diese potentielle Ursache von Imprintingdefekten in jedem Fall weiter untersucht werden.

2. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. **Association of In Vitro Fertilization with Beckwith-Wiedemann Syndrome and Epigenetic Alterations of LIT1 and H19.** Am J Hum Genet 2003; 72: 156-160. [ID 819, siehe auch ID 33]

Typ: retrospektiv, Registerstudie (BWS-Register des National Cancer Institutes ab 1994, seit 2001 Weiterführung an der Washington University und Erweiterung um Abfrage der Zeugungsart), Fallserie.

Land: USA.

Interessenskonflikte: Finanzielle Unterstützung durch National Institutes of Health, Birth Defects March of Dimes Foundation, Robert Wood Johnson Minority Faculty Development Program, Doris Duke Clinical Scientific Foundation, NCI BWS Registry. Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Fragestellung: Assoziation zwischen BWS und Zeugungsart. Häufigkeit von ART bei BWS-Kindern im Vgl. zur Allgemeinbevölkerung.

Studienpopulation: BWS-Register des NCI (ab 1994) und der Washington University (ab 2001), insgesamt 279 BWS-Fälle.

Ergebnisse: Nach Angaben der CDC betrug der Anteil künstlicher Befruchtungen an der Gesamt-Lebendgeburtenszahl 1999 0,76 %. Im BWS-Register der Washington University betrug der Anteil künstlicher Befruchtungen 4,6 % (3 von 65). Beide Register zusammengenommen erfassten 279 BWS-Fälle. Insgesamt wurden 7 BWS-Fälle ermittelt (3 aus dem Washington University Register und 4 weitere aus dem NCI Register), die mittels ART gezeugt worden waren.

In 6 dieser 7 BWS-Fälle, davon 5x ICSI, fanden sich Imprintingfehler an den Genen LIT1 und/oder H19 auf dem Chromosom 11. Bei 1 von 7 BWS-Fällen nach ART war das Methylierungsmuster von LIT1 und H19 unauffällig.

Fazit der Autoren: ART ist mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom assoziiert. BWS kommt nach ART im Vgl. zur Gesamtbevölkerung mindestens 6x häufiger vor, wobei die Anzahl der ART-Fälle im Register wahrscheinlich unterschätzt wird, da die Zeugungsart erst seit 2001 erfasst wird.

Abschließende Bewertung:

Allgemeine Schwächen von Registerstudien, z. B. Unvollständigkeit der Daten. 279 BWS-Kinder in 7 Jahren entsprechen bei 3,9 Mio. Geburten im Jahr einer Rate von ca. 1 : 97.500. Bei einer Häufigkeit von 1 : 15.000, die in der Literatur am häufigsten angegebene Zahl, wären aber allein in einem Jahr 260 Fälle zu erwarten.

Wer meldet die Fälle? Werden ART-Kinder mit BWS eher gemeldet?

Zeugungsart nur bei 23 % der BWS-Fälle (65 von 279) bekannt, davon in 3 Fällen ART. Daraus ergibt sich der von den Autoren für die Gruppe der BWS-Kinder angegebene Anteil von 4,6 % ART. Diese kleinen Zahlen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für rein zufällige Ergebnisse.

Ein Informationsbias kann durch die retrospektive Erhebung der Zeugungsart nicht ausgeschlossen werden, wobei die ART-Anzahl in diesem Fall wahrscheinlich eher unter- als überschätzt worden wäre. Sollten ART-Kinder mit BWS eher gemeldet werden als natürlich gezeugte BWS-Kinder, so wäre ART im Register dagegen eher überschätzt.

3. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. **In Vitro Fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome relates to the abnormal imprinting of the KCNQ1OT gene.** Am J Hum Genet 2003; 72: 1338-1340.

Typ: retrospektiv, Fallserie. [Referenzliste HTA Australien]

Land: Frankreich.

Interessenskonflikte: Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Fragestellung: Zusammenhang zwischen BWS und ART.

Methode: BWS-Fälle, die zur molekulargenetischen Diagnostik an das Referenzzentrum überwiesen wurden.

Studienpopulation: 149 BWS-Fälle mit genetischen und/oder epigenetischen Fehlern an 11p15.

Ergebnisse: 6 der 149 BWS-Fälle wurden nach ART geboren (2x ICSI, 4x IVF ohne ICSI; 1x frozen embryo; Transferzeitpunkt variiert zwischen 2. und 5. Tag nach Befruchtung). Alle 6 Fälle wiesen den gleichen epigenetischen Fehler auf. Phänotypisch unterschieden sich diese Kinder nicht von BWS-Kindern mit demselben epigenetischen Fehler nach natürlicher Zeugung. Der ART-Anteil bei den BWS-Fällen lag mit 4 % (6/149) höher als in der Allgemeinbevölkerung, 1,3 % (9.930/770.000 Lebendgeburten, nach Angaben des französischen Gesundheitsministeriums). In der Gruppe der BWS-Kinder stehen 1,94 erwartete 6 beobachteten Fällen gegenüber. Die Differenz ist statistisch signifikant, KI 95 % [1,5; 8,7]. OR für BWS nach ART liegt bei 3,2 bei einem KI 95 % [1,4; 7,3].

Fazit der Autoren: ART scheint Imprintingdefekte an 11p15 zu begünstigen und damit die Inzidenz von BWS zu erhöhen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bestimmte ART-Prozeduren die Entstehung von BWS begünstigen, dennoch sollten die angewandten Verfahren sorgfältig protokolliert und ART-Kinder langfristig beobachtet werden.

Abschließende Bewertung: *Auswahl der BWS-Fälle bleibt unklar, auch der Hinweis der Autoren auf eine weitere Publikation (Gaston et al. 2001), die die Ein- und Ausschlusskriterien beschreiben soll, hilft kaum weiter, da sich diese Publikation auf 97 BWS-Fälle bezieht. Die dadurch nicht auszuschließenden Verzerrungen machen eine Interpretation der Ergebnisse fast unmöglich, auch wenn diese mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen zum Thema (z. B. Maher et al. 2003 oder DeBaun et al. 2003) konsistent sind.*

4. Halliday J, Oki K, Breheny S, Algar E, Amor DJ. **Beckwith-Wiedemann-Syndrome and IVF: A Case Control Study.** Am J Hum Genet 2004; 75: 526-528.

Typ: Fall-Kontroll-Studie. [Referenzliste HTA Australien]

Land: Australien.

Interessenskonflikte: Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Fragestellung: Zusammenhang zwischen BWS und ART.

Methode: Retrospektive Erhebung aller im Staat Victoria zwischen 1983 und 2003 durch Humangenetiker diagnostizierten BWS-Fälle, matching nach Geburtsdatum (+/- 1 Monat), Parität (1) und Alter der Mutter (+/- 1 Jahr) von Kontrollen aus dem Geburtsregister (Victorian Perinatal Data Collection Unit, enthält alle Geburten nach der 19. SSW) und zufällige Auswahl von 4 Kontrollen für jeden BWS-Fall. Abgleich mit den Datenbanken der IVF-Kliniken in Victoria.

Studienpopulation: 1.316.500 Lebendgeburten zwischen 1983 und 2003, 37 BWS-Fälle.

Ergebnisse: BWS-Häufigkeit ca. 1/35.580 Lebendgeburten. Mütter von BWS-Kindern im Schnitt 27 Jahre alt. Abgleich der 37 BWS-Fälle und der 148 Kontrollen mit den IVF-Datenbanken ergab 4 BWS-Fälle nach ART, entsprechend einem ART-Anteil von 10,81 %, im Vgl. zu einem Anteil von 0,67 % ART bei den Kontrollen (1/148). OR = 17,8. Statistische Signifikanz bei einem allerdings sehr weiten KI 95 % [1,8; 432,9].

Fazit der Autoren: Bei einem BWS-Kind liegt die OR mittels ART konzipiert worden zu sein ca. 18-mal höher als bei Nicht-BWS-Kindern. Allerdings sollte das Ergebnis aufgrund des weiten Konfidenzintervalls vorsichtig interpretiert werden. Zwischen 1983 und 2003 wurden 14.894 Kinder mittels ART geboren. Das Risiko für die Geburt eines BWS-Kindes nach ART liegt somit bei ca. 1/4.000, und ist damit ca. 9-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Dennoch bleibt BWS eine seltene Erkrankung mit einem in der Regel günstigen Verlauf, so dass eine spezifische pränatale Diagnostik nicht erforderlich scheint. Die Ergebnisse dieser Untersuchung und die Hinweise aus der Literatur zum möglichen Zusammenhang zwischen bestimmten Erkrankungen und ART machen jedoch ein langfristiges Follow-up von Kindern nach ART notwendig.

Abschließende Bewertung:

Die Autoren gehen davon aus, alle BWS-Fälle ermittelt zu haben, da der gesamte Staat Victoria von einem einzigen genetischen Zentrum versorgt wird. Der Abgleich mit den IVF-Datenbanken des Staates Victoria birgt natürlich die Gefahr der Unvollständigkeit, da nicht auszuschließen ist, dass IVF-Behandlungen auch außerhalb des Staates durchgeführt wurden. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass dies sowohl für die Gruppe der BWS-Kinder als auch für die übrige Population gilt. Der Anteil der ART-Geburten im Untersuchungszeitraum lag mit 14.894/1.316.500 bei 1,13 % und damit etwa doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe, was jedoch wenigstens zum Teil auf das jüngere Alter der Untersuchungspopulation zurückzuführen ist. Auch bei Verwendung der 1,13% wäre der Anteil von ART bei BWS immer noch statistisch signifikant höher. Positiv anzumerken ist das Vorgehen, durch matching Störvariablen wie mütterliches Alter und Geburtsdatum des Kindes zu kontrollieren. Insgesamt zeigt auch diese Arbeit ein erhöhtes Risiko für BWS nach ART, kann aber aufgrund des retrospektiven Designs nicht mehr als Hinweise auf einen möglichen kausalen Zusammenhang liefern.

5. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR, Macdonald F, Sampson JR, Barratt CL, Reik W, Hawkins MM. **Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART)**. J Med Genet 2003; 40: 62-64.

Typ: retrospektiv, Fallserie. [Handsuche]

Land: Großbritannien.

Interessenskonflikte: Finanzielle Unterstützung durch SPARKS (Sport Aiding Medical Research for Kids) und Cancer Research UK. Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Fragestellung: Assoziation zwischen BWS und Zeugungsart. Häufigkeit von ART bei BWS-Kindern im Vgl. zur Allgemeinbevölkerung.

Studienpopulation: 149 BWS-Fälle der BWS Research Group an der Birmingham University und des West Midlands Molecular Genetic Service.

Ergebnisse: In 6 BWS-Fällen (4 %) war ART angewandt worden (3x ICSI, 3x IVF konv.), im Vgl. zu einem Anteil von 0,997 % ART in der Allgemeinbevölkerung (Quelle: www.hfea.gov.uk). Der erwartete Wert in der BWS-Gruppe lag bei 1,7252. Die Differenz zwischen erwartetem und beobachtetem Wert war statistisch signifikant, KI 95 % [1,5; 8,8].

Fazit der Autoren: Die Ergebnisse sprechen für einen Zusammenhang zwischen künstlicher Befruchtung und BWS. Da sowohl IVF als auch ICSI-Fälle beobachtet wurden, könnte ursächlich ein Faktor verantwortlich sein, der bei beiden Verfahren vorkommt (in vitro Embryonenkultur).

Abschließende Bewertung:

Dieselben Schwächen wie bei DeBaun et al. 2003. Vollständigkeit und Art der Erfassung der BWS-Fälle unklar. Möglicherweise Bias durch Unvollständigkeit, insbesondere bei ungleich gewichteter Erfassung (Werden ART-Kinder mit BWS eher aufgenommen?) und durch retrospektives Design.

6. Maher ER, Afnan M, Barratt CL. **Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs?** Hum Reprod 2003; 18(12): 2508-2511. [ID 746]

Publikationstyp: Diskussion, Zusammenfassung des Wissenstands bis Anfang 2003.

7. Yoon G, Beischel LS, Johnson JP, Jones MC. **Dizygotic twin pregnancy conceived with assisted reproductive technology associated with chromosomal anomaly, imprinting disorder, and monochorionic placentation.** J Ped 2005; 146: 565-567. [ID 633]

Fallbericht über ein dizygotes monochorioten gleichgeschlechtliches Zwillingsspärgchen nach ICSI (Mutter 34 Jahre, Vater 37 Jahre; ICSI wg. Oligospermie).

Zwilling A mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Makroglossie, Omphalozele, Hemihypertrophie, Inguinalhernie) und 47, XXY-Karyotyp (Klinefelter).

Zwilling B ist unauffällig.

Die molekulare Ursache des BWS ist unklar (Hypomethylierung oder parentale Disomie konnten auf Chromosom 11 nicht nachgewiesen werden).

9.5.2 B. Angelman-Syndrom (AS) und Prader-Willi-Syndrom (PWS)

1. Cox GF, Bürger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu AL, Horsthemke B. **Intracytoplasmic Sperm Injection May Increase the Risk of Imprinting Defects.** Am J Hum Genet 2002; 71: 162-164. [Handsuche]

Typ: Fallstudie.

Land: unklar (Zusammenarbeit USA, Deutschland).

Interessenskonflikte: Teilweise finanzielle Unterstützung durch das Children's Hospital Boston und die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Ergebnis: 2 Mädchen, 36 und 32 Monate alt, mit geistiger Behinderung, fehlender Sprechentwicklung, fröhlichem Wesen und auffälliger Motorik. Diagnose: Angelman-Syndrom. Beide wurden durch ICSI wg. Oligospermie gezeugt, beide sowie ihre jeweiligen Eltern waren genetisch unauffällig. Bei beiden Mädchen fanden sich jedoch fehlerhafte Methylierungsmuster auf Chromosom 15.

Fazit der Autoren: Das AS ist mit einer Häufigkeit von 1 : 15.000 ein seltenes Ereignis und sporadische Imprintingdefekte als Ursache finden sich normalerweise bei < 5 % der von AS Betroffenen, so dass 2 Fälle nach ICSI bereits auffällig sind. Ein erhöhtes Risiko für Imprintingdefekte bei ICSI erscheint aufgrund zahlreicher Faktoren (z. B. Embryokultur, Eingriff in den Reifungsprozess der Gameten durch hormonelle oder technische Manipulationen) plausibel, so dass in jedem Fall weitere Untersuchungen durchgeführt werden sollten.

Abschließende Bewertung:

Fallstudien haben natürlich ihre bekannten Schwächen und sind als Belege für kausale Zusammenhänge nicht zu gebrauchen, können aber wie von den Autoren erwähnt durchaus Hinweise für mögliche Zusammenhänge liefern, deren eingehendere Untersuchung sich ggf. lohnen könnte. Mehr ist aber aus dieser Publikation nicht herauszuholen.

2. Ludwig M, Katalinic A, Groß S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B. **Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples.** J Med Genet 2005; 42: 289-291. [ID 630]

Typ: retrospektiv, Fallserie.

Land: Deutschland.

Interessenskonflikte: Teilweise finanzielle Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und nicht an Bedingungen geknüpfte Forschungsgelder („unconditional grant“) der Serono GmbH Deutschland. Keine Angaben der Autoren zu möglichen Interessenkonflikten. (*Anm.: Die Serono GmbH ist nach eigenen Angaben Marktführer im Bereich Reproduktionsmedizin, in erster Linie Hormone zur Auslösung von Oozytenreifung und Ovulation.*)

Fragestellung: Assoziation zwischen AS und Subfertilität.

Methodik: Kontaktaufnahme über AS-Selbsthilfegruppen. Freiwillige Teilnahme. Fragebogen + Blut- oder Speichelprobe von Kind und Eltern.

Ergebnis: Von 270 kontaktierten Selbsthilfegruppenmitgliedern lagen 79 Fragebögen vor. 16 von 79 (20 %) Kinder von subfertilen Paaren (Definition ‚subfertil‘: Zeitraum Kinderwunsch – Schwangerschaft > 2 Jahren und/oder ART). Ein sporadischer Imprintingdefekt fand sich bei 4 von 16 Kindern: 8 subfertile Paare ohne Therapie (2 Fälle), 8 Paare mit Therapie (2 Fälle), davon 5x nur Hormontherapie (1 Fall) und 3x ICSI (1 Fall). Das RR im Vgl. zur angenommenen Häufigkeit von 4 % Imprintingdefekten bei AS war mit 6,25 KI 95 % [1,68; 16] statistisch signifikant. Die Autoren berechnen außerdem RR für Subgruppen: RR zwischen 5 und 12,5 (*Anm.: weite KI, statistische Signifikanz nur in der Gruppe der Paare mit Subfertilität > 2 Jahre und Therapie, 4 Paare*).

Fazit der Autoren: Erhöhtes RR bei subfertilen Paaren ohne Therapie (*Anm.: 8 von 16 Paaren, das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant*) spricht dafür, dass die Subfertilität selbst das Risiko für Imprintingdefekte erhöht. Subfertilität und Imprintingdefekte könnten dieselbe Ursache haben. Besonders stark erhöht war das Risiko bei den Paaren mit > 2 Jahren bestehender ungewollter Kinderlosigkeit und erfolgter Therapie. Die hormonelle Therapie scheint das Risiko subfertiler Paare noch weiter zu erhöhen, wobei das absolute Risiko für AS insgesamt gering bleibt.

Abschließende Bewertung:

Die Auswahl der Studienpopulation führt ggf. zu Verzerrungen (Wer engagiert sich in Selbsthilfegruppen? - Wer nimmt an einer Studie teil und schickt Blut- oder Speichelproben ein?). Die Autoren gehen aus nicht ganz ersichtlichen Gründen dennoch von der Repräsentativität der Gruppe aus. Blut- oder Speichelproben wurden nur von denjenigen angefordert, die aufgrund der im Fragebogen gemachten Angaben als subfertil eingestuft worden waren, und laut den Angaben sind alle 16 Paare dieser Bitte gefolgt. Die Reproduktionsanamnese stammt lediglich von den Fragebögen, so dass ein Informationsbias nicht ausgeschlossen werden kann (Welcher Zeitraum liegt zwischen der Diagnose Angelman-Syndrom und der Befragung und welche Informationen sind in der Zwischenzeit vielleicht verloren gegangen? - Werden z. B. alle Hormonbehandlungen ohne anschließende künstliche Befruchtung auch tatsächlich genannt?). Leider fehlt ein Vergleich mit den als fertil eingestuften übrigen 63 Paaren und deren Kindern, die an der Studie teilgenommen haben. Ein Vergleich mit der Häufigkeit von Imprintingdefekten in dieser Gruppe wäre interessant gewesen. Bei insgesamt 16 Paaren Subgruppen zu bilden und Aussagen über das RR zu treffen, erscheint wenig sinnvoll, was durch die große Spanne der angegebenen Konfidenzintervalle und der fehlenden statistischen Signifikanz deutlich wird.

3. Manning M, Lissens W, Bonduelle M, Camus M, De Rijcke M, Liebaers I, Van Steirteghem A. **Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects.** Mol Hum Reprod 2000; 6(11): 1049-1053. [ID 421]

Typ: Follow-up-Studie.

Land: Belgien.

Interessenskonflikte: Stipendien der European Association of Urology und des Fund for Scientific Research Flanders. Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Fragestellung: DNA-Methylierungsdefekte an Chromosom 15, Position q11-q13 bei ICSI-Kindern und Follow-up dieser Kinder.

Studienpopulation: 92 ICSI-Kinder von 72 Paaren; 83 der Kinder mit ejakuliertem Sperma gezeugt, in 2 Fällen wurde aufgrund eines väterlichen 57 XXY-Karyotyps Spermensamen verwendet. Blutabnahme unmittelbar nach Geburt. Auswahl der ICSI-Kinder und Zeitraum der Rekrutierung bleibt unklar.

Kontroll-PCR mit DNA eines Patienten mit Prader-Willi-Syndrom, eines Patienten mit Angelman-Syndrom und einer gesunden Kontrollperson.

Ergebnisse: Es fanden sich keine Methylierungsdefekte an Chromosom 15q11-q13. Während des Follow-up (Alter der Kinder: 5 Monate bis 4 Jahre) fanden sich keine klinischen Symptome für PWS oder AS. Keine weiteren Angaben.

Fazit der Autoren: Kein Hinweis für Risikoerhöhung für PWS oder AS bei ICSI-Kindern. Untersuchungen an größeren Kollektiven erforderlich.

Abschließende Bewertung:

Die Beschreibung zeigt einige Mängel, insbesondere was die Auswahl des Studienkollektivs und Art und Zeitpunkt des Follow-up betrifft. Da sowohl das AS als auch das PWS seltene Ereignisse sind (Inzidenzangabe in der Literatur variiert zwischen 1 : 10.000 und 1 : 25.000), und nur in einer Minderheit der Fälle Imprintingdefekte vorliegen, ist die Studienpopulation von 92 ICSI-Kindern zu klein, um seltene Defekte an ausgewählten Genloci sicher ausschließen zu können. Die Aussage der Autoren, in der Gruppe der 92 Kinder wäre wenigstens eine Auffälligkeit zu erwarten gewesen, kann nicht nachvollzogen werden. Die Ergebnisse können zufällig sein. Eine Risikoerhöhung für Methylierungsdefekte an Chromosom 15 nach ART kann nicht sicher ausgeschlossen werden.

4. Orstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O, Buiting K. **Another case of imprinting defect in a Girl with Angelman Syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection.** Am J Hum Genet 2003; 72: 218-219. [Handsuche]

Typ: Fallstudie, Letter.

Land: Norwegen.

Interessenskonflikte: Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Ergebnis: 3-jähriges Mädchen mit AS. Z. n. nach ICSI wg. IVF konv.-Versagen. Spermien unauffällig. Kind und Eltern genetisch unauffällig. Beim Kind auffälliges Methylierungsmuster auf Chromosom 15, Methylierungsmuster beider Eltern unauffällig.

Fazit der Autoren: Da sporadische Imprintingdefekte als Ursache für AS extrem selten sind, sprechen die Berichte von Imprintingdefekten nach ICSI für einen Zusammenhang (Cox et al. 2002: 2 Fälle; Orstavik et al. 2003: 1 Fall).

Abschließende Bewertung:

s. o. Cox et al. 2002

9.5.3 C. Retinoblastom

Moll AC, Imhof AM, Cruysberg JRM, Schouten-van Meeteren AYN, Boers M, van Leeuwen FE. **Incidence of retinoblastoma in children born after in vitro fertilisation.** Lancet 2003; 361: 309-310. [ID 810]

Typ: Fallserie

Land: Niederlande.

Interessenskonflikte: Keine.

Fragestellung: Risikoerhöhung für Retinoblastom nach künstlicher Befruchtung?

Methodik: Berechnung der Erkrankungsrate aus dem Dutch retinoblastoma registry und dem Netherlands cancer registry und Vergleich der beobachteten Fallzahl (5 Retinoblastomfälle nach IVF zwischen 11/2000 und 02/2002, Geburten zwischen 1997 und 2001) mit der erwarteten Fallzahl.

Ergebnisse: Die Autoren berechnen Inzidenzen von 2,6/100.000 im ersten Lebensjahr, 0,9/100.000 im Alter von 1 bis 4 Jahren und 0,1/100.000 im Alter von 5 bis 9 Jahren. Die erwartete Fallzahl für Retinoblastome nach künstlicher Befruchtung beträgt für die Jahre 1995 bis 2001 0,69. Unter der Annahme, dass der Anteil der

künstlichen Befruchtungen an allen Lebendgeburten in den Niederlanden bei 1 % liegt und die beobachtete Fallzahl von 5 alle Retinoblastomfälle nach künstlicher Befruchtung für die Jahre 1995 bis Ende 2001 darstellt, berechnen sie ein RR von 7,2 [2,4; 17]. Bei einem Anteil von 1,5 % künstlicher Befruchtungen an allen Lebendgeburten, läge der RR bei 4,9 [1,6; 11,3].

2 der 5 Tumorpatienten waren Zwillinge, wobei die jeweiligen Geschwister tumorfrei waren. Bei keinem der Patienten lag eine bekannte familiäre Belastung vor. Bei 2 der 5 Patienten waren beide Augen betroffen.

Fazit der Autoren: Das Ergebnis spricht für eine mögliche Zunahme der Retinoblastomfälle bei künstlicher Befruchtung, wobei auffallend ist, dass vor 1995 keine Retinoblastomfälle nach künstlicher Befruchtung gemeldet wurden, obwohl IVF seit 1980 angewandt wird.

Abschließende Bewertung:

Die Berechnungen können leider nicht nachvollzogen werden, da hierfür notwendige Angaben (z. B. Geburtenzahl für die einzelnen Jahre) fehlen. Die Autoren geben aber die Quelle für ihre Berechnungen an. Auffallend ist, wie von den Autoren auch erwähnt, dass alle Fälle in den Jahren 1997 bis 2001 geboren wurden und in den Jahren davor kein Retinoblastomfall nach IVF bekannt wurde. IVF wird laut den Autoren seit 1980 in den Niederlanden angewandt, Angaben zu ICSI werden leider nicht gemacht. Hat sich etwas am IVF-Verfahren oder am Meldeverfahren geändert? Wurde in den Jahren davor beim Auftreten eines Retinoblastoms überhaupt nach der Zeugungsmethode gefragt?

9.5.4 D. Imprintingdefekte allgemein

Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. **Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study.** Hum Reprod 2005; 20(4): 950-954. [ID 40]

Typ: retrospektiv, Registerstudie.

Interessenskonflikte: Finanzielle Unterstützung durch das Danish Centre for Human Reproductive Epidemiology. Keine Angaben zu möglichen Interessenskonflikten.

Land: Dänemark.

Fragestellung: Inzidenz von mit Imprintingdefekten assoziierten Erkrankungen (bösartige Tumoren, neurologische und psychiatrische Erkrankungen, bestimmte Syndrome) bei IVF-Kindern im Vgl. zur Allgemeinbevölkerung.

Studienpopulation: Alle Kinder, die von Jan. 95 bis Dez. 2001 (7 Jahre) geboren wurden. Abgleich zwischen National IVF Registry, National Birth Registry, National Register of Patients und National Register of Psychiatric Diseases. Es wurden nur Einlinge berücksichtigt.

Ergebnisse: 442.349 Nicht-IVF und 6.052 IVF-Kinder, davon 28 % (1.680) ICSI. Es fanden sich 54 mit Imprintingdefekten assoziierte Erkrankungen in der Gruppe der Nicht-IVF-Kinder und keine Erkrankungen in der IVF-Gruppe. Die Kinder wurden im Mittel 4,5 (Nicht-IVF-Gruppe) und 4,1 (IVF-Gruppe) Jahre beobachtet. Die einzige Erkrankung, die sich signifikant häufiger in der IVF-Gruppe fand, war die Zerebralparese.

Fazit der Autoren: Über ein Follow-up von 4,1 Jahren konnten bei IVF-Kindern keine mit Imprintingfehlern assoziierte Erkrankungen festgestellt werden, was dafür spricht,

dass das Risiko nicht erhöht ist. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Anzahl der gefundenen mit Imprintingfehlern assoziierten Erkrankungen insgesamt unter der erwarteten Anzahl lag.

Abschließende Bewertung:

Die Autoren weisen selbst auf die unerwartet niedrige Zahl von mit Imprintingdefekten assoziierten Erkrankungen hin, außerdem darauf, dass einige mit Imprinting in Zusammenhang stehende Syndrome gar nicht erst erfasst wurden, z. B. das Angelman-Syndrom.

Ob die Verknüpfung des IVF- und des Geburtsregisters mit dem National Register for Patients, welches nach Angaben der Autoren alle Diagnosen bei Krankenhausaufenthalt erfasst und dem National Register for Psychiatric Diseases, welches alle psychiatrischen Diagnosen bei Krankenhausaufenthalt erfasst, methodisch der richtige Weg ist, darf bezweifelt werden. Bei schweren, früh auftretenden neurologischen Auffälligkeiten oder bei kindlichen Tumorerkrankungen mag diese Art der Registerverknüpfung noch funktionieren. Seltene Syndrome, die klinisch häufig spät- oder fehldiagnostiziert werden und bei denen Krankenhausaufenthalte nicht unbedingt erforderlich sind, werden von den Registern dagegen kaum erfasst. Tatsächlich liegen die beobachteten Zahlen zum Teil so weit unter den erwarteten Werten (Bsp.: Prader-Willi-Syndrom, erwartet ca. 22 Fälle in der Nicht-IVF-Gruppe, beobachtet 3), dass ernsthafte Zweifel an der vollständigen Erfassung durch die verknüpften Register bzw. an der richtigen Diagnosestellung bestehen. Auch wenn es keine Hinweise für Unterschiede bei der Diagnosestellung oder Erfassung in den beiden Gruppen gibt, können die Ergebnisse durch die Unvollständigkeit zufällig entstanden sein.

9.5.5 Hintergrundliteratur zu Imprintingdefekten

Allegrucci C, Thurston A, Lucas E, Young L. Epigenetics and germline. *Reproduction* 2005; 129: 137-149.

De Rycke M, Liebaers I, Van Steirteghem. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2002; 17(10): 2487-2494.

Morgan HD, Santos F, Green K, Dean W, Reik W. Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Gen* 2005; 14(1): R47-R58.

Reik W. Genetic imprinting: the battle of the sexes rages on. *Exper Phys* 1996; 81: 161-172.

Swales AKE, Spears N. Genomic imprinting and reproduction. *Reproduction* 2005; 130: 389-399.

9.6 Exakte Recherchestrategie

Die folgenden Tabellen enthalten die genaue Suchstrategie in Pubmed und in den weiteren Datenbanken in der entsprechenden Programmiersprache.

Suchstrategie in Pubmed, 27.9.05

Search	Most Recent Queries	Result
#8	Search #3 AND #6 Field: All Fields, Limits: Publication Date from 1998 to 2005, Humans	597
#7	Search #3 AND #6	882
#6	Search #4 OR #5	1042148
#5	Search epidemiologic* AND study AND characteristic*	5398
#4	Search "epidemiologic study characteristics"[MeSH Terms]	1038944
#3	Search #1 AND #2	4438
#2	Search (("abnormalities"[MeSH Terms] OR "risk"[MeSH Terms] OR "syndrome"[MeSH Terms]) OR (malformation* OR abnormality OR abnormalities OR anomaly OR anomalies OR retinoblastom*))	1014652
#1	Search "fertilization in vitro"[MeSH Terms] OR "sperm injections, intracytoplasmic"[MeSH Terms] OR intracytoplasmic sperm injection OR ICSI OR (intracytoplasmic AND sperm AND injection) OR assisted reproduction OR IVF OR in vitro fertilization	30030

Suchstrategie in DIMDI Superbase, 29.09.2005

18 s=17 NOT base=me66	332
17 check duplicates: unique in s=16	772
16 15 AND PY>=1998 AND (pps=human)	872
15 11 AND 14	1166
14 12 OR 13	1831410
13 epidemiologic* AND study AND characteristic*	11437
12 "EPIDEMIOLOGIC STUDY CHARACTERISTICS" / (CT;UT;IT;SH)	1824897
11 5 AND 10	6994
10 6 OR 7 OR 8 OR 9	1954207
9 "SYNDROME" / (CT;UT;IT;SH)	90691
8 "RISK" / (CT;UT;IT;SH)	836011
7 "ABNORMALITIES" / (CT;UT;IT;SH)	565862

8 Anhang

6 malformation* OR abnormality OR abnormalities OR anomaly OR anomalies OR retinoblastom*	812982
5 2 OR 3 OR 4	46325
4 intracytoplasmic AND sperm AND injection*	8016
3 (((FT=intracytoplasmic sperm injection* OR FT=icsi) OR FT=assisted reproduction) OR FT=ivf) OR FT=in vitro fertilization	35244
2 ("FERTILIZATION IN VITRO"; "SPERM INJECTIONS, INTRACYTOPLASMIC") / (CT;UT;IT;SH)	37300
1 Medline Alert; Medline; Cancerlit; Embase Alert; Embase	26602876