

Medfødte misdannelser hos barn født etter assistert befruktning i Norge

Sammendrag

Bakgrunn. Formålet med denne studien var å sammenlikne forekomsten av medfødte misdannelser hos barn født etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjon og barn født etter tradisjonell in vitro-fertilisering.

Material og metode. 553 barn (351 enkeltfødte, 95 tvillingpar samt fire trillingsett) og 1 731 barn (1 004 enkeltfødte, 344 tvillingpar og 13 trillingsett) er født etter henholdsvis intracytoplasmatiske spermieinjeksjon og in vitro-fertilisering utført i Norge fra 1996 til og med 1998.

Resultater og fortolkning. Medfødte misdannelser var registrert hos 5,4 % av barna etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjon og hos 5,1 % av barna etter tradisjonell in vitro-fertilisering. Forekomsten av alvorlige misdannelser var henholdsvis 3,1 % og 3,0 %. Det var ingen signifikante forskjeller i forekomst av registrerte misdannelser mellom de to gruppene som ble sammenliknet. Materialet var ikke stort nok til å oppdage mulige forskjeller i forekomst av de enkelte misdannelser. Vår konklusjon er at forekomsten av medfødte misdannelser hos barn født etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjon ikke er høyere enn hos barn født etter tradisjonell in vitro-fertilisering.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter: Ingen

Nan B. Oldereid
nan.oldereid@rikshospitalet.no
Thomas Abyholm
Tom Tanbo
 Kvinneklinikken
 Rikshospitalet
 0027 Oslo

Inger Elise Engeland
Lorentz M. Irgens
 Medisinsk fødselsregister
 Nasjonalt folkehelseinstitutt, avdeling Bergen
 og
 Locus for registerepidemiologi
 Universitetet i Bergen

Det første barnet unnfanget ved in vitro-fertilisering (prøverørsbehandling) ble født i England i 1978 (1), og metoden benyttes i dag som behandlingstilbud ved de fleste årsaker til ufrivillig barnløshet. Den kan imidlertid ikke benyttes der årsaken til infertilitet er betydelig nedsatt sædkvalitet. De alternative løsninger for disse parene var tidligere adopsjon eller inseminasjon med donorsæd. Metoden ble derfor videreutviklet slik at behandling også kunne tilbys denne pasientgruppen. De første vellykkede graviditeter og fødsler etter den nye metoden, kalt intracytoplasmatiske spermieinjeksjon, ble beskrevet i 1992 (2). Dette er i dag den behandling som oftest benyttes der årsaken til barnløshet er nedsatt sædkvalitet. Det har vært gode resultater med hensyn til både fertilisering og påfølgende fødsel.

Intracytoplasmatiske spermieinjeksjon eller mikroinjeksjon, som metoden også kalles, er en mer invasiv behandling enn tradisjonell in vitro-fertilisering fordi sædcellen blir injisert direkte inn i det modne egget. Befrukningen skjer med en spermie som ellers ikke er i stand til å befrukte egget naturlig eller ved vanlig in vitro-fertilisering. Fordi naturlige seleksjonsmekanismer blir tilsidesatt ved denne metoden, har det vært bekymring for at denne teknikken kunne føre til økt risiko for genetiske forstyrrelser og medfødte misdannelser. Teoretisk kan man tenke at den modne egg- eller sædcellen kan ha defekter, de intracytoplasmatiske organellene i eggcellen kan bli skadet under selve injeksjonen av spermien, og det er også et spørsmål om fremmed materiale kan bli ført inn i egget under prosedyren.

Det foregår en kontinuerlig registrering av barn unnfanget ved hjelp av de ulike metodene for assistert befruktning. I Norge skjer dette ved melding til Medisinsk fødselsregister. Tidligere studier har så langt ikke vist signifikant økning i forekomsten av

medfødte misdannelser generelt eller for enkelte typer misdannelser hos barn unnfanget ved intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (3–7). I en metaanalyse fant man ingen signifikant økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser eller spesifikke typer av misdannelser hos barn født etter denne metoden sammenliknet med barn født etter vanlig in vitro-fertilisering eller barn unnfanget på naturlig måte (8).

Det første barnet unnfanget ved in vitro-fertilisering i Norge ble født i 1984 (9), mens mikroinjeksjon formelt ble tillatt i en prøveperiode vel ti år senere, fra høsten 1995 frem til 1.1. 2000. Denne prøveperioden er så forlenget ytterligere to ganger. Det er kun tillatt å benytte ejakulerte spermier. Spermier hentet ut fra sædledere, bitestikler eller testikler kan ikke brukes ved mikroinjeksjonsbehandling i Norge.

I denne artikkelen sammenliknes forekomsten av medfødte misdannelser hos alle barn født etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjon og in vitro-fertilisering i Norge i perioden 1996–98. Undersøkelsen er et samarbeid mellom landets infertilitetsavdelinger og Medisinsk fødselsregister.

Materiale og metode

Studien omfatter data fra alle sykehusavdelinger og klinikker godkjent til å utøve assistert befruktning i perioden 1996 til og med utgangen av 1998, dvs. Rikshospitalet, Ullevål universitetssykehus, Hugesund sjukehus, Haukeland Universitetssykehus, St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset Nord-Norge

Fakta

- Vi fant ingen økt forekomst av medfødte misdannelser hos barn unnfanget ved intracytoplasmatiske spermieinjeksjon sammenliknet med barn unnfanget ved tradisjonell in vitro-fertilisering
- Ved sammenlikning av forekomst av misdannelser mellom ulike populasjoner er det viktig å være klar over forskjeller i registreringspraksis
- Det er ønskelig at barn født etter assistert befruktning undersøkes etter en anbefalt protokoll i nyfødtperioden og sikres videre oppfølging, fordi mange misdannelser og utviklingsavvik oppdages på et senere tidspunkt

og Volvat Medisinske senter i Oslo. Studiematerialet omfatter alle fødsler etter 16 svangerskapsuker etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjoner utført i årene 1996–98 i Norge. Kontrollgruppen omfatter alle fødsler etter in vitro-fertilisering i Norge etter samme svangerskapslengde og i samme tidsperiode.

Data om nemndbehandlede svangerskapsavbrudd på medisinsk indikasjon fra 16 svangerskapsuker er innhentet fra avdelingene. Svangerskap etter tilbakesetting av tinte embryoer er ekskludert i denne oversikten, likeledes barn født i Norge etter fertilitetsbehandling utført i utlandet. Utelatt er også tre barn der det ble satt tilbake embryoer etter både intracytoplasmatiske spermieinjeksjoner og vanlig in vitro-fertilisering ved samme behandlingsforsøk.

Registrering av medfødte misdannelser og medfødte sykdommer

Medisinsk fødselsregister har fra 1967 registrert alle fødsler etter en svangerskapslengde på 16 uker eller mer (10). Registreringen er basert på meldeplikt, og registreringsskjema må fylles ut av lege eller jordmor. Fra 1988 har registeret mottatt opplysninger fra de ulike fertilitetsklinikkene om hver graviditet etter assistert befruktning utført i Norge så snart svangerskap er påvist ved hjelp av ultralydundersøkelse i første trimester. Dessuten følger klinikkene opp utfallet av graviditetene ved personlig henvendelse til det enkelte par for å kunne innhente opplysninger omkring graviditet, fødsel og det nyfødte barnet. Både data fra Medisinsk fødselsregister og data fra de ulike avdelingene ble benyttet for å oppnå så fullstendige opplysninger som mulig om medfødte misdannelser eller annen medfødt sykdom etter assistert befruktning.

Inkludert i studien er opplysninger om medfødte misdannelser, medfødte sykdommer og kromosomale syndromer under kapittel 17 i den internasjonale klassifikasjonen av sykdommer og beslektede helseproblemer versjon 10 (International Classification of Diseases, ICD-10) (11). To diagnoser utenfor kapittel 17 er inkludert. Fordi ICD-10 ikke skiller mellom alvorlige og mindre alvorlige misdannelser er klassifisering av disse subgruppene basert på den klassifikasjon som er presentert av European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT) (12). For en misdannelse som hypospadi vil klassifisering i alvorlig og mindre alvorlig avhenge av lokalisasjonen av urinrørets munning. Imidlertid fremkommer ikke denne beskrivelsen hos de enkelte barna, verken i Medisinsk fødselsregister eller i de data de ulike avdelingene har innhentet. Hypospadi er derfor i denne oversikten klassifisert som alvorlig misdannelse.

Statistikk

Oddsratio med 95 % konfidensintervall er benyttet for å sammenlikne risikoen for ulike misdannelser etter de to metodene for assi-

Tabell 1 Antall barn født etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjoner (ICSI) i Norge i årene 1996–98 fra svangerskap med ≥ 16 ukers svangerskapslengde ($n = 553$) med medfødte misdannelser

	Data fra Medisinsk fødselsregister	Data fra IVF-avdelingene	Data fra Medisinsk fødselsregister + IVF-avdelingene
<i>Alvorlige misdannelser</i>	14 (2,5 %)	13 (2,4 %)	17 (3,1 %)
Trisomi 21	2	2	2
Trisomi 18	2	2	2
Omfalocoele	1	1	1
Oesophagusatresi + Fallots tetrade	1	1	1
Pierre-Robins syndrom + ganespalte	1	1	1
Spina bifida	1	1	1
Atrie- + ventrikkelseptumdefekt	–	1	1
Ventrikkelseptumdefekt	1	1	1
Hypospadi	2	1	3
Andre genitale misdannelser (klitorishypertrofi)	2	–	2
Medfødt iktyose	–	1	1
Epidermolysis bullosa Herlitz	1	1	1
<i>Mindre alvorlige misdannelser</i>	10 (1,8 %)	8 (1,5 %)	13 (2,4 %)
Metatarsus adductus	1	–	1
Pes calcaneus	2	1	3
Pes equinovarus	1	–	1
Ekstra fingeranlegg	1	1	1
Kryptorkisme	1	1	1
Hypopigmentert hudområde	1	–	1
Syndaktyli	1	1	1
Aksessorisk hudtagg	2	2	2
Arteriovenøs fistel	–	1	1
Hoftedysplasi/-subluksasjon	–	1	1
Totalt antall	24 (4,3 %)	21 (3,8 %)	30 (5,4 %)

stert befruktning. Fordi en del misdannelser forekommer meget sjelden, er oddsratio beregnet for grupper av misdannelser (nevralrørsdefekter, gastrointestinale misdannelser).

Resultater

Det ble født 553 barn etter mikroinjeksjonsbehandling – 351 enkeltfødte, 95 tvillingpar (190 barn) og fire sett med trillinger (12 barn). I samme tidsrom ble det etter in vitro-fertilisering født 1 731 barn, hvorav 1 004 enkeltfødte, 344 tvillingpar (688 barn) og 13 trillingsett (39 barn).

Etter mikroinjeksjonsbehandling ble det i en av graviditetene utført nemndbehandlet svangerskapsbrudd etter 15. svangerskapsuke på grunn av multiple misdannelser, mens det etter in vitro-fertilisering ble utført seks svangerskapsavbrudd av samme årsak. De påviste misdannelsene fra disse svangerskap er alle inkludert i studien.

Behandlende klinikk registrerte 21 barn med misdannelser etter mikroinjeksjon, mens Medisinsk fødselsregister registrerte 24 barn. Det totale antall barn med en eller flere misdannelser etter mikroinjeksjon var 30 (5,4 %) (tab 1). 17 av disse misdannelsene er klassifisert som alvorlige (3,1 %), 13 (2,4 %) som mindre alvorlige. Tre av de alvorlige misdannelsene er registrert av klinikkene og ikke av Medisinsk fødselsregister, mens fire av de alvorlige er registrert der,

men ikke av de enkelte klinikkene. For de mindre uttalte avvik var det bare fem av 13 som var fanget opp både ved den enkelte avdeling og ved Medisinsk fødselsregister.

Det totale antall barn unnfanget etter vanlig in vitro-fertilisering der det er påvist en eller flere misdannelser, var 89 (5,1 %) (tab 2), 52 med alvorlige misdannelser (3,0 %) og 37 med mindre alvorlige (2,1 %). Av barn med alvorlige misdannelser var 41 påvist ved den behandelende avdelingen, mens 32 var registrert av Medisinsk fødselsregister med misdannelse. Bare 21 barn, dvs. 40 % av det totale antall barn med påvist medfødt misdannelse, var registrert begge steder. Under en tredel (11 av 37) av barna med mindre alvorlige misdannelser var registrert både ved Medisinsk fødselsregister og ved den enkelte avdeling.

Det var ingen signifikant forskjell i risiko mellom barn unnfanget ved hjelp av intracytoplasmatiske spermieinjeksjoner og barn unnfanget ved tradisjonell in vitro-fertilisering (tab 3).

Diskusjon

Hva er en misdannelse og hvor god er registreringen?

En misdannelse som gir funksjonell forstyrrelse eller som krever kirurgisk behandling blir i enkelte studier definert som alvorlig (7). Ut fra denne definisjonen blir øvrige misdannelser definert som mindre alvorlige. Vi valg-

Tabell 2 Antall barn etter in vitro-fertilisering (IVF) i Norge 1996–98 fra svangerskap med ≥ 16 ukers svangerskapslengde (n = 1 731) med medfødte misdannelser

	Data fra Medisinsk fødselsregister	Data fra IVF-avdelingene	Data fra Medisinsk fødselsregister + IVF-avdelingene
<i>Alvorlige misdannelser</i>	32 (1,8 %)	41 (2,4 %)	52 (3,0 %)
Trisomi 21	8	6	8
Trisomi 18	1	1	1
Multiple misdannelser	1	3	3
Anencefali	1	2	2
Ganespalte	–	1	1
Leppe-gane-spalte	2	1	2
Ganespalte + ventrikkelseptumdefekt	1	1	1
Aortikopulmonalt vindu + avbrutt aortabue	–	1	1
Ventrikulær septumdefekt	4	2	4
Føtal hydrops ¹	1	–	1
Uspesifisert hjertefeil	–	3	3
Hypoplastisk hjerte	–	1	1
Persisterende ductus arteriosus + septumdefekt	–	1	1
Transposisjon av de store kar	1	1	1
Omfalocele + spina bifida	1	–	1
Analatresi + andre misdannelser	1	1	1
Colonatresi + lungeagenesi	1	1	1
Tynntarmsatresi	–	1	1
Diafragmahernie	1	1	1
Hydronefroser	2	2	2
Prune-Bellys syndrom + diabetes	–	1	1
Hypospadi	2	3	5
Metabolsk sykdom (defekt i glykogenstoffsiftet, galaktosemi) ²	–	2	2
Blindhet (oppfattet som sannsynlig del av syndrom)	–	1	1
Okkult spina bifida + andre misdannelser i sirkulasjonssystemet	2	1	2
«Body stalk»-anomali	–	1	1
Hydrocephalus + ganespalte	–	1	1
Hydrocephalus + analatresi	1	–	1
Retentio testis + malformasjon i gastro-intestinale organer	1	1	1
<i>Mindre alvorlige misdannelser</i>	29 (1,7 %)	18 (1,0 %)	37 (2,1 %)
Hoftedysplasi/-subluksasjon/-luksasjon	11	4	12
Pes calcaneovalgus/pes equinoavarus/metatarsus adductus/prominant heel	7	5	11
Mindre malformasjon av tå	–	1	1
Hjerterytmeforstyrrelse eller bilyd over hjertet	3	2	4
Persisterende ductus arteriosus	1	–	1
Syndaktyli	1	2	2
Ekstra tommel	1	1	1
Kryptorkisme	2	1	2
Mindre hudmisdannelser	3	2	3
Totalt antall	61 (3,5 %)	59 (3,4 %)	89 (5,1 %)

¹ Registrert som misdannelse i Medisinsk fødselsregister, men er ikke under kapittel 17 i ICD-10

² Registrert som misdannelse ved IVF-klinikken, men er ikke under kapittel 17 i ICD-10

te å benytte den internasjonale klassifikasjon av sykdommer (ICD-10) (11) som utgangspunkt for definisjon av misdannelser generelt. Imidlertid skiller ikke denne klassifiseringen mellom alvorlige og mindre alvorlige. Det finnes i dag ikke en allment akseptert definisjon av en alvorlig (major) eller mindre alvorlig (minor) misdannelse eller hva som kan kalles en mindre misdannelse i forhold til varianter av den normale variasjonen i befolkningen. Dette er faktorer som vanskeliggjør sammenlikninger mellom ulike studier.

En validering av det svenske fødselsregisteret (13) viste at det var markert variasjon i registreringen av ulike diagnoser påvist hos det nyfødte barnet. Dette synes også å være tilfellet i vårt land. En evalueringstudie av Medisinsk fødselsregister viste stor variasjon i andelen av tilstander som ble meldt. 93 % av alle misdannelser i sentralnervesystemet ble meldt, sammenliknet med 78 % av svensk undersøkelse av forekomst av misdannelser etter intracytoplasmatiske spermie-

injeksjon ble det vist at mer enn en tredel av det totale antall misdannelser ikke var meldt til det svenske fødselsregisteret, men derimot funnet ved gjennomgang av journalnotater og/eller registrert ved det svenske misdannelsesregisteret. Dette gjaldt 17 av 47 barn med relativt alvorlige misdannelser og 13 av 40 barn med mindre alvorlige misdannelser (6).

I vår studie observerte vi forskjeller i andel av tilstander som ble registrert spesielt for de mindre alvorlige funn, men registreringspraksis synes også å variere mellom studiegruppen og kontrollgruppen. De fleste barn med alvorlige misdannelser etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjon var registrert både ved Medisinsk fødselsregister og i data fra de ulike avdelingene (henholdsvis 14 av 17 barn og 13 av 17 barn). Registreringen er mindre tilfredsstillende etter in vitro-fertilisering, da et større antall barn med medfødte misdannelser ikke er meldt til registeret. 62 % av totalantallet barn med alvorlige misdannelser var registrert der, 79 % var registrert av de enkelte avdelingene. De mindre alvorlige misdannelsene er sjeldnere fanget opp av infertilitetsavdelingene, kun 62 % av totalantallet etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjon og 49 % etter in vitro-fertilisering. Dette kan kanskje forklares av at de alvorlige misdannelsene er mer tydelige og registreres av både fødeavdelingene og foreldrene i større grad fordi avviket oftest medfører videre undersøkelser og behandling. De mindre alvorlige er ikke alltid så klart definert som sikre misdannelser i journalnotater eller i samtale med foreldrene.

Forekomst av misdannelser

Forekomsten av medfødte misdannelser hos barn unngått ved hjelp av intracytoplasmatiske spermieinjeksjon er i vårt materiale sammenliknbar med forekomsten etter in vitro-fertilisering. I flere studier er misdannelsesfrekvensen ved spermieinjeksjon blitt beskrevet (3–8, 14–16). Resultatene har så langt ikke vist noen sikker økning i medfødte misdannelser, verken generelt eller for enkelte avvik, med unntak av to svenske publikasjoner, der antall barn født med hypospadi synes å forekomme hyppigere etter spermieinjeksjon enn etter tradisjonell in vitro-fertilisering (6, 16). I vår studie synes forekomsten av hypospadi også å være høyere etter spermieinjeksjon, men forskjellen er ikke statistisk forskjellig. En femdobling i forekomsten av hypospadi er tidligere beskrevet etter tradisjonell in vitro-fertilisering sammenliknet med den generelle befolkningen (17), mens det i andre tilsvarende studier ikke er sett tilsvarende økning i forekomsten av denne tilstanden etter slik behandling (15, 16). Forekomsten av hypospadi synes å variere betydelig mellom ulike geografiske områder også innenfor samme land (18). Underrapportering er antatt å kunne forklare hele eller deler av disse forskjellene.

Tabell 3 Forekomst av rapporterte alvorlige medfødte misdannelser etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjon og vanlig in vitro-fertilisering i Norge 1996–98 med oddsratio og 95 % konfidensintervall. Et barn kan være registrert med flere enn en misdannelse

	ICSI (n = 553)		IVF (n = 1 731)		Oddsratio	95 % konfidensintervall
	Antall	Prosent	Antall	Prosent		
Neuralrørsdefekter ¹	1	0,18	5	0,29	0,63	0,1–5,4
Orofasciale spalter	1	0,18	5	0,29	0,63	0,1–5,4
Medfødte hjertefeil	3	0,54	11	0,69	0,85	0,2–3,1
Oesophagusatresi	1	0,18	0	0		
Tynntarmsatresi	0	0	1	0,06		
Colon-/analatresi	0	0	3	0,17	1,04 ²	0,2–5,2
Diafragmahernie	0	0	1	0,06		
Omfalocoele	1	0,18	1	0,06		
Hypospadi	3	0,54	5	0,29	1,88	0,4–7,9
Reduksjonsdefekter av ekstremitetene	0	0	0	0	–	–
Trisomi 21	2	0,36	8	0,46	0,46	0,2–3,7

¹ Neuralrørsdefekter: spina bifida og akrani

² Oddsratio og 95 % konfidensintervall er her beregnet for alle abdominale misdannelser (oesophagusatresi, tynntarmsatresi, colon-/analatresi, diafragmahernie og omfalocoele)

Kromosomavvik

Kromosomavvik forekommer hyppigere hos infertile menn enn i den generelle befolkningen (19), og prevalensen øker ved betydelig nedsatt spermiekonsentrasjon. Der konsentrasjonen av spermier er mindre enn 10 millioner/ml, påvises avvik i kromosommønsteret hos 5–7 % av mennene. Tilsvarende ved azoospermi er 10–15 % (20). I tillegg til den økte forekomsten av kromosomforstyrrelser hos menn i par henvist til assistert befruktning, er det i enkelte studier også vist høyere forekomst enn forventet av avvik også hos kvinnene (21). Som en konsekvens av dette er kromosomanalyse foreslått utført hos både kvinnen og mannen før intracytoplasmatiske spermieinjeksjon er initiert (21).

Karyotyping av 430 barn fra 320 fødsler etter spermieinjeksjon og 430 barn fra 418 fødsler etter naturlig konsepsjon viste en økt risiko for kromosomfeil hos de førstnevnte (22). Studien har en svakhet fordi kun få av foreldrene med affiserte barn lot seg karyotype. Fordelingen av funnene i «nyoppståtte» og overførte lot seg derfor ikke gjøre. Gruppene synes ikke å være sammenliknbare med hensyn til forekomst av flerlinger, og i artikkelen fremkommer det ikke om kromosomforstyrrelsene forekom i graviditeter med ett foster eller i flerlinggraviditeter.

En nyere belgisk studie omfattet tilbud om amniocentese eller chorionbiopsi for 1 586 fostre etter spermieinjeksjon (7). Prenatal undersøkelse ble utført hos 60 % av fostrene. Avvikende karyotype ble funnet hos 47 (3,0 % av de undersøkte), hvorav 25 avvik var de novo (ti kjønnskromosomale avvik og 15 autosomale). I 17 av de 22 tilfellene av nedarvede avvik var den kromosomale defekten arvet fra far. Et signifikant høyere antall de novo-avvik (2,1 %) forekom der spermiekonsentrasjon var < 20 mill./ml sammenliknet med der konsentrasjonen var > 20 mill./ml (0,24 %). Slike av-

vik synes derfor å kunne være knyttet til grupper av menn med særlig nedsatt sædkvalitet.

I skandinaviske studier som inkluderte mer enn 1 800 barn etter intracytoplasmatiske spermieinjeksjon er det ikke påvist kjønnskromosomavvik ved de prenatale tester som er utført hos henholdsvis 28,5 % og 13,1 % av fostrene (5, 6). Det var i vår studie ikke påvist kjønnskromosomavvik, men det må bemerkes at slike avvik sjelden oppdages ved fødselen. Vi har ikke opplysninger om prenatal undersøkelse ved chorionbiopsi eller amniocentese i vår studie, men de medisinske kriterier som gir grunnlag for å få gjennomført slike undersøkelser etter spermieinjeksjon i Norge, avviker ikke fra dem som gjelder for øvrige gravide.

Konklusjon

Forekomsten av medfødte misdannelser og annen medfødt sykdom hos nyfødte barn unnfanget ved hjelp av intracytoplasmatiske spermieinjeksjon tilsvarte den som ble påvist hos barn unnfanget ved hjelp av tradisjonell in vitro-fertilisering. Materialet var ikke stort nok til å oppdage mulige forskjeller i forekomst av de enkelte misdannelser. Det er også ønskelig med videre oppfølging av barna, fordi mange misdannelser og utviklingsavvik oppdages på et senere tidspunkt. Studien viste at verken Medisinsk fødselsregister eller de enkelte avdelingene hadde opplysninger om samtlige medfødte misdannelser. Dette illustrerer problemene med å sammenlikne resultater av studier med ulike metoder for misdannelsesrapportering. Ved å benytte begge datakilder antar vi at vi oppnådde en høy meldedekning. Det er ønskelig at alle barn født etter assistert befruktning undersøkes etter en anbefalt protokoll. Dette vil gi grunnlag for løpende overvåking av en virksomhet som får stadig større utbredelse.

Litteratur

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
2. Palermo GD, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17–8.
3. Bonduelle M, Legein J, Derde M-P, Buysse A, Schietecat J, Wisanto A et al. I. Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10: 3327–9.
4. Palermo GD, Colombero LT, Schattman GL, Davis OK, Rosenwaks Z. Evolution of pregnancies and initial follow-up of newborn delivered after intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 1996; 18: 1893–7.
5. Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinstead J, Hald F et al. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994–1997. *Hum Reprod* 1999; 14: 2143–8.
6. Wennerholm U-B, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000; 15: 944–8.
7. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum Reprod* 2002; 17: 671–94.
8. Tanbo T, Bakkeiteig LS, Jacobsen G, Ørstavik KH, Lie RT, Lyngstadaas A. Intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI). SSM-rapport 3/2002, 1–51. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2002.
9. Kahn J, Sunde A, Lundmo P, Unsgaard G, Halvorsen A, Remen A. De første barn i Norge etter in vitro-fertilisering. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1985; 105: 565–7.
10. Irgens LM. Medisinsk fødselsregister – et sentralt utgangspunkt for perinatalmedisinsk forskning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2546–9.
11. ICD-10. Den internasjonale statistiske klassifikasjon av sykdommer og beslektede helseproblemer, 10. rev. utg. Oslo: Statens helsetilsyn, 1998.
12. EUROCAT – 15 years of surveillance of congenital anomalies in Europe 1980–1994. Brussel: Scientific Institute of Public Health – Louis Pasteur, 1997.
13. Cnattingius S, Ericson A, Gunnarskog J, Källén B. A quality study of a medical birth registry. *Scand J Soc Med* 1990; 18: 143–8.
14. Govaerts I, Dvrekker F, Koenig I, Place I, Van den Bergh M, Englert Y. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 1514–8.
15. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K-G, Wennerholm U-B. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579–85.
16. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 3: 504–9.
17. Silver RI, Rodriguez R, Chang TSK, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol* 1999; 161: 1954–7.
18. Pierik FH, Burdof A, Nijman JMR, Keizer-Schrama SMPF, Juttman RE, Weber RFA. A high hypospadias rate in the Netherlands. *Hum Reprod* 2002; 17: 1112–5.
19. Küpker W, Schwinger E, Hiort O, Ludwig M, Nikolettos N, Schlegel PN et al. Genetics of male subfertility: consequences for the clinical work-up. *Hum Reprod* 1999; 14 (suppl 1): 24–37.
20. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996; 11 (suppl 4): 1–26.
21. Peschka B, Leygraaf J, van der Ven K, Montag M, Schartmann B, Schubert R et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999; 14: 2257–63.
22. 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: 249–53.