

TITEL

Præimplantations Genetisk Test for Aneuploidi; PGT-A

FORFATTERE

Betina Troest, Bugge Nøhr, Christian Liebst Frisk Toft, Johnny Hindkjær, Kristina Wendelbo Olsen, Kristine Løssl, Marie Louise Grøndahl, Mette Villads Nielsen, Morten Rønn Petersen, Nathalie Friis Wang, Vibeke Bæk Christiansen

Tovholder: Marie Louise Grøndahl, marie.louise.groendahl@regionh.dk

STATUS

Første udkast:	02.01.2024
Korrigeret udkast dato:	04.03.2024
Diskuteret på DFS dato:	09.03.2024
Endelig guideline dato:	09.03.2024
Guideline skal revideres seneste dato:	01.03.2028

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning og baggrund	Side 1
Del 1 Kliniske resultater	Side 2
Metode	Side 2
Resumé af Evidens	Side 3
PICO spørgsmål 1-7	Side 3
Del 2 Analysemetoder og biopsiteknikker	Side 10
Resumé af Evidens	Side 10
PICO spørgsmål 8-11	Side 11
Konklusion	Side 14
Lovgivning	Side 15
Referencer	Side 15

INDLEDNING

Baggrund

Morfokinetisk vurdering har gennem årtier været standardmetode til udvælgelse af embryoner og blastocyster til transferering i ART-behandling. Morfokinetikken er ikke en stærk biomarkør for ploiditet, hvorfor præ-implantations genetisk testning for aneuploidi (PGT-A) blev forsøgt udviklet allerede sidst i 1990'erne. **Formålet var at etablere en udvælgelsesmetode, der ville øge chancen**

for levendefødt barn per transferering og samtidigt mindske risikoen for abort og levedygtige aneuploide graviditeter, samt undgå forgæves transfereringer.

Den første version af PGT-A involverede biopsi (først to blastomerer og senere en blastomer) af cleavage stage embryoner efterfulgt af Fluorescens in situ hybridisering (FISH) på 5-10 kromosomer, hvilket ikke opnåede tilfredsstillende resultater (Hardarson et al. 2008). Den nyeste PGT-A version med trofektoderm (TE) biopsi, hel-genom amplifikation (WGA) og næste generationssekventering (NGS) til bestemmelse af kopianallet for samtlige 23 kromosompar er over de seneste 5 år implementeret i fertilitetsklinikker verden over for at fravælge aneuploide blastocyster og rangere blastocyster med mosaik i kromosomsammensætningen (Viotti et al., 2021).

Teknikkens effektivitet er omdiskuteret, da resultaterne fra RCT-studier (Tabel 1) varierer fra øget implantations- og fødselsrate (life birth rate (LBR)) per transferering (Scott et al., 2013, PCR baseret analyse), over ingen effekt (Munné et al., 2019, Ozgur et al., 2019, WGA+NGS baseret metode), dog fandtes øget ongoing graviditet (ongoing pregnancy rate, (OPR)) per transferering i post-hoc subgruppe-analyse på kvinder i alderen 35-40 år (Munné et al., 2019), og senest til fund af lavere kumuleret fødselsrate (Yan et al., 2021). Sidstnævnte studie anvendte ikke blastocyster med mosaik, hvilket nu er praksis, da disse har vist sig at have betydeligt implantationspotentiale (Viotti et al., 2021; Capalbo et al., 2021). Problematikker vedrørende blastocyster med mosaik er meget illustrativ for PGT-A teknikens udvikling; idet den løbende tilpasses på baggrund af tillært klinisk erfaring.

Meget tyder på, at PGT-A kan bruges til at prædiktere kliniske udfald, men de prædiktive værdier afhænger af mange faktorer, og bør derfor evalueres inden klinisk brug af PGT-A. Med andre ord at evaluere om PGT-A skader mere end det gavner; mister vi kompetente blastocyster pga evt. negativ effekt af bioptering eller fejlagtigt analyseresultat? Derfor er opgørelser over de kumulerede fødselsrater per ægudtagning vigtige at have med, når der ses på evidensen.

Teknikken anvendes nu rutinemæssigt i USA, hvor PGT-A indgår i omkring 50 % af alle ART cykli (www.sart.org). I Europa tillades og anvendes PGT-A i 3 ud af 4 lande (Calhaz-Jorge et al., 2020). ESHRE (ESHRE Add-ons working group, 2023) og HFEA (www.hfea.gov.uk) anbefaler ikke rutinemæssig brug af PGT-A, men anerkender, at PGT-A potentielt kan være gavnlige for udvalgte patientgrupper, som for eksempel fremskreden reproduktiv alder hos kvinden. HFEA guide (trafiklys) til fertilitetspatienter tilføjede i efteråret 2023 vedrørende bruger af PGT-A: "Rated green for reducing the chances of miscarriage for most fertility patients" (www.hfea.gov.uk). I Danmark er det kun tilladt at anvende PGT-A i et protokolleret projekt, godkendt af Videnskabsetisk Komité (VEK).

Hvorfor denne guideline?

Selvom lovgivningen (Vejledning 2015-05-26 nr. 9351 om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion; se 'Lovgivning' side 15) ikke tillader anvendelse af PGT-A udenfor et VEK-godkendt projekt, har Dansk Fertilitetselskab udtrykt ønske om en PGT-A guideline, idet patienter efterspørger, hvorvidt det er en mulighed på danske klinikker.

I denne guideline vil vi således gennemgå aktuelle evidens for brug af PGT-A, opdelt i to dele, der 1) adresserer de kliniske resultater og 2) adresserer status vedrørende embryobiopsimetoder og genetiske analyseteknikker.

Da klinisk anvendelse ikke tillades i Danmark, holder denne guideline sig til at summere og gradere evidensen og udelader de kliniske rekommandationer.

DEL 1 PGT-A OG KLINISKE RESULTATER

METODE

Litteratursøgning blev foretaget og håndteret i Covidence (app.covidence.org) med følgende søgeord: (preimplantation genetic aneuplo*) OR PGT-A OR PGS OR PGD) AND (live birth OR delivery OR clinical pregnancy OR ongoing pregnancy OR miscarriage* OR pregnancy loss) AND (blast*) OR (birth defect OR chromosomal abnormalities) og publikationsdato fra 2005 til oktober 2023.

Studier blev inkluderet, hvis de opfyldte et af følgende kriterier: primær evidens, der vurderede effektiviteten PGT-A (WGA, NGS, (qPCR), 24-kromosomer) foretaget på blastocyster korreleret med et resultatmål (ongoing graviditet, abort, eller fødsel, misdannelse); meta-analyser; og relevante artikler. Søgningen gav 1430 abstrakter til screening, 45 blev selekteret ved gennemgang af abstrakt. Endelige beslutning om 35 skulle inkluderes eller udelukkes blev truffet efter gennemgang af artiklerne i deres helhed. Uenigheder om inklusion blandt guidelinegruppens medlemmer blev diskuteret og løst ved konsensus. RCT-studierne er summeret i Tabel 1 og de ikke-randomiserede er summeret i Tabel 2. I afsnit med PICO-spørgsmål er graduering af evidensens kvalitet baseret på GRADE (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

GRADE

Høj (⊕⊕⊕⊕) Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕⊖) Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕⊖⊖) Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav (⊕⊖⊖⊖) Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

RESUMÉ AF EVIDENS

Resumé af evidens	Evidensgrad
PGT-A kan reducere kumuleret live birth rate (LBR)	⊕⊕⊖⊖ (Lav)
'Good prognosis' patientgruppe	
PGT-A øger ikke LBR per transferering	⊕⊕⊖⊖ (Lav)
PGT-A kan reducere den kliniske abortrate	⊕⊕⊖⊖ (Lav)
PGT-A forkorter ikke tiden til ongoing graviditet	⊕⊕⊖⊖ (Lav)
PGT-A påvirker ikke raten af misdannelser blandt fødte børn	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
Advanced Maternal Age (AMA)	
PGT-A kan øge LBR per transferering	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
PGT-A kan reducere den kliniske abortrate	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
Recurrent Implantation Failure (RIF)	
PGT-A kan muligvis øge LBR per transferering	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
PGT-A kan muligvis reducere den kliniske abortrate	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
Recurrent Pregnancy Loss (RPL)	
PGT-A kan muligvis øge LBR per transferering	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
PGT-A kan muligvis reducere den kliniske abortrate	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)

PICO-SPØRGSMÅL

PICO-spørgsmål 1a og 1b

(P) Uselekerede kvinder behandlet med ART

(I) Transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A (TE-biopsi, WGA, NGS)

(C) Transferering af blastocyst udvalgt ved morfokinetisk vurdering

(O) a) live birth-/ongoing graviditets-rate, b) abortrate per transferering

1a) Er live birth rate (LBR) eller ongoing graviditetsrate (OPR) (> 20 gestations uge) per transferering af blastocyst højere hos kvinder efter transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A sammenlignet med kvinder, der har fået transfereret blastocyst, der var udvalgt på baggrund af morfokinetisk evaluering?

RCT-studier

Der foreligger 3 RCT-studier som rapporterer OPR/LBR efter første transferering med PGT-A på en relativt uselekeret gruppe af kvinder i ART behandling (se Tabel 1). I ART sammenhæng kan det diskuteres, om det er en sand 'uselekeret gruppe', da det er patienter med god prognose (≥ 2 blastocyster), der inkluderes.

Scott et al., 2013 viser en signifikant øget LBR (66,4 %) i PGT-A gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (47,9 %). De to øvrige 2 studier viser ingen forskel mellem grupperne; Ozgur et al. 2019 viser LBR på 56,3 % i PGT-A-gruppen vs 58,6 % i kontrolgruppen og Munne et al., 2019 finder OPR ge 20 på 50,0 % i PGT-A-gruppen vs 45,7 % i kontrolgruppen. Seneste systematiske review og meta-analyse (Kasaven et al., 2023) inkluderende 6 RCT-studier konkluderer, at der er en signifikant højere samlet OPR per blastocyst transferering (RR 1,09, 95 % CI 1.02-1.16) i PGT-A sammenlignet med kontrolgruppen. Der er dog høj heterogenicitet hvad angår typer af outcome, definitioner af resultatmål og ikke mindst antal transfererede blastocyster, der i flere af studierne er højere i kontrol-end i PGT-A gruppen. Den omtalte metaanalyse undersøgte desværre ikke kumuleret LBR per cyklus (Kasaven et al., 2023). Den seneste Cochrane meta-analyse fra 2020 (1 RCT inkluderet; Munne et al., 2019) konkluderede: "There is insufficient good-quality evidence on live birth rate after the first embryo transfer".

Ikke randomiserede studier

De retrospektive studier viser generelt højere LBR per transferering efter brug af PGT-A sammenlignet med standard behandling (se Tabel 2), men da specielt selektionsbias samt potentielle forskelle i antallet af transfererede embryoner i PGT-A vs non PGT-A grupper er væsentlige confounders skal resultaterne tolkes meget varsomt.

Et kinesisk studie, der inkluderede data fra 13 centre, påviste signifikant forskel i andelen af gravide efter PGT-A centrene i mellem, og anførte denne forskel som en mulig forklaring på de modsatte resultater fra randomiserede studier (Wang et al., 2022).

Resume af evidens	Evidens grad
PGT-A øger ikke LBR per transferering i en 'good prognosis' patientgruppe	⊕⊕

1b) Er abortraten lavere efter transferering af blastocyst(er) udvalgt ved PGT-A sammenlignet med kvinder der har fået transfereret blastocyst(er), der var udvalgt på baggrund af morfokinetisk evaluering?

RCT-studier

To af de inkluderede RCT-studier (Tabel 1) rapporterer på risikoen for abort per positiv hCG); Ozgur et al., 2019, PGT-A 6,1 % vs kontrol 14,5 % (P=0,15); Yan et al., PGT-A 8,7 % vs kontrol 12,6 % med en absolut difference på -3.9 % (95% CI: -7.5 til -0.2). For Yan et al. studiet, som er langt det største, er abortraten opgjort som den kumulerede abortrate. Munné et al. rapporterer og finder ikke forskel i abortrate per transfereret kvinde; PGT-A 9,9 % vs kontrol 9,6 %.

Seneste systematiske review og meta-analyse (Kasaven et al., 2023) inkluderende 6 RCT-studier konkluderer, at der er en signifikant lavere abortrate per embryo transfer i PGT-A gruppen sammenlignet med kontrolgruppen (RR 0.73, 95 % CI 0.56-0.96), hvorimod seneste Cochrane, 2020 konkluderede ”There is insufficient good-quality evidence on miscarriage rate between IVF with and IVF without PGT-A as currently performed”.

Ikke randomiserede studier

Andelen af graviditetstab er enten den samme eller reduceret efter PGT-A (se Tabel 2).

Resume af evidens	Evidens grad
PGT-A kan reducere den kliniske abortrate i en ’good prognosis’ patientgruppe	⊕⊕

PICO-spørgsmål 2

(P) Uselekerede infertile kvinder i ART behandling

(I) IVF/ICSI-cyklus med PGT-A

(C) IVF/ICSI-cyklus med morfokinetisk vurdering

(O) Kumuleret LBR (kumLBR)

2) Er kumLBR efter en IVF/ICSI-cyklus med PGT-A lavere end efter en standard IVF/ICSI-cyklus.

Formålet med PGT-A er, som nævnt i indledningen, at øge chancen for levende fødsel per transferering og samtidig mindske risikoen for abort og levedygtige aneuploide graviditeter, samt undgå forgæves transfereringer. Det er ikke et middel til at øge kumLBR, der jo ikke vil forventes at kunne øges ved TE-biopsi og totalfrys, men det er selvfølgelig meget vigtigt at sikre sig, at den kumulerede fødselsrate ikke sænkes (nævneværdigt), hvis PGT-A skal overvejes. Blandt potentielle årsager til lavere kumuleret graviditetsrate og LBR kan eksempelvis nævnes, fejlagtig genetisk analyse, frasortering af blastocyster med mosaik, der ville have resulteret i en levedygtig graviditet, og skade på blastocysten ved biopsitagning.

RCT-studier

Der findes et RCT-studie, der rapporterer den kumulerede LBR efter en OPU med PGT-A versus en OPU med morfologisk udvalgt blastocyster. Yan et al., 2021 fandt, at der var statistisk signifikant lavere kumLBR (RR 0,94, 95 % CI 0,89-1,00) ved anvendes af PGT-A (77,2 %) i forhold til kontrol (81,8 %). Studiet er udført fra 2017-2018 og på daværende tidspunkt var det praksis **ikke** at anvende blastocyster med mosaik. Fravælgelsen af disse vil kunne påvirke kumLBR, hvorfor det kan være svært at drage en endegyldig konklusion fra dette studie.

Ikke-randomiserede studier

De to studier, der har inkluderet data fra flest patienter, er fra hhv. USA (SART database) eller Storbritannien (HFEA database) og disse rapporterer kumLBR. Opgørelsen fra USA, hvor PGT-A er meget udbredt, fandt en statistisk signifikant reduceret kumulativ chance for fødsel af levende barn ved PGT-A vs. standard behandling på 17 % (13 % efter justering for alder) for par hvor kvinden var

<40 år (Kucherov et al., 2023). Forskellen var størst for kvinder <35 år. For kvinder ≥ 40 år var der ingen statistisk forskel efter behandling med eller uden PGT-A. De engelske data viste derimod det modsatte, med en højere kumuleret chance for fødsel per cyklus ved PGT-A sammenlignet med standard behandling (Sanders et al., 2021). Sanders et al., understreger risikoen for ”confounding” (selektionsbias formentligt ikke uvæsentlig), da kohorterne ikke er matchede, og de engelske data inkluderer markant færre PGT-A cykli end de amerikanske data (UK: 2.464 vs. USA:21.375). Se Tabel 2.

Studier fra enkelte klinikker/centre viste enten en forbedret kumulativ chance for fødsel per cyklus for alle (Whitney et al., 2016) eller en forskel afhængig af alder, med reduceret chance for kvinder <38 år, men ingen forskel hvis kvinden var ≥ 38 år (Murphy et al., 2019). Bemærk matchede kohorter i studiet af Murphy et al., 2019 (Tabel 2). Man kan argumentere for, at en forbedret kumuleret LBR må bero på selektionsbias, da biopsi og totalfrys i sig selv ikke forventes at have en gavnlig effekt. PGT-A regnes altså for at være et selektionsværktøj og ikke et værktøj, der kan forbedre den kumulative fødselsrate.

Resume af evidens	Evidens grad
PGT-A kan reducere kumuleret LBR	⊕⊕

PICO-spørgsmål 3

(P) Kvinder >35 år behandlet med ART

(I) Transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A

(C) Transferering af blastocyst udvalgt ved morfokinetisk vurdering

(O) LBR/ongoing graviditetsrate og abortion rate per transferering

3) Er LBR højere og abortraten lavere hos kvinder > 35 år efter transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A sammenlignet med kvinder > 35 år, der har fået transfereret blastocyst, der var udvalgt på baggrund af morfokinetisk evaluering?

RCT-studier

Det er velkendt at forekomsten af aneuploidi i kvinders æg stiger med alderen (Gruhn et al., 2019) og tilsvarende i blastocysterne (Franasiak et al., 2014), hvor aneuploidi-raten stiger fra 30 % i starten af 30'erne til 70 % ved 40-års alderen.

Der findes et RCT-studie, som ved subgruppeanalyse har adresseret effekten af PGT-A på gruppen af kvinder mellem 35 og 40 år (Munné et al., 2019). Her rapporteredes, at der var signifikant højere ongoing graviditetsrate i PGT-A gruppen, 50,8 % vs 37,2 % i kontrolgruppen. Samme studie rapporterer, at abortraten ikke var forskellig i PGT-A gruppen (9,0 %) sammenlignet med kontrolgruppen (9,6 %). Se Tabel 1.

Ikke-randomiserede studier

To studier finder en højere LBR per transfer efter PGT-A, men med høj risiko for bias. Kun ét studie viser lavere abortrate. Se Tabel 2.

Resume af evidens	Evidens grad
PGT-A kan øge LBR og reducere den kliniske abortrate per transferering blandt kvinder med advanced maternal age (AMA)	⊕

PICO-spørgsmål 4

(P) Kvinder med RIF (recurrent implantation failure)

(I) Transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A

(C) Transferering af blastocyst udvalgt ved morfokinetisk vurdering

(O) LBR og abortrate per transferering

4) Er LBR højere og abortraten lavere hos kvinder med RIF efter transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A sammenlignet med kvinder med RIF, der har fået transfereret blastocyst, der var udvalgt på baggrund af morfokinetisk evaluering?

RCT-studier

Der findes ingen RCT-studier, der adresserer dette.

Ikke-randomiserede studier

To studier viste en højere LBR per transfer efter PGT-A (Sato et al. 2019 og Wang et al. 2022) og et studie fandt ingen forskel i LBR per transfer efter PGT-A (Kato et al. 2022). Alle studier havde en høj risiko for bias. Ingen studier fandt en lavere abortrisiko efter PGT-A (Sato et al. 2019, Wang et al. 2022 og Du et al., 2023). Se Tabel 2.

Resume af evidens	Evidens grad
PGT-A kan muligvis øge LBR og muligvis reducere abortraten i patientgruppe med recurrent implantation failure (RIF)	⊕

PICO-spørgsmål 5

(P) Kvinder/par med gentagne tidlige tab

(I) Transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A

(C) Transferering af blastocyst udvalgt ved morfokinetisk vurdering

(O) LBR og abortrate per transferering

5) Er LBR højere og abortraten lavere hos kvinder med gentagne tab efter transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A sammenlignet med kvinder med gentagne tab, der har fået transfereret blastocyst, der var udvalgt på baggrund af morfokinetisk evaluering?

RCT-studier

Der findes ingen RCT-studier, der adresserer dette.

Ikke-randomiserede studier

Recurrent pregnancy loss patienter (RPL): To studier fandt en højere LBR per transfer efter PGT-A (Sato et al. 2019 og Kato et al. 2022). Et studie fandt ingen forskel på abortrisiko efter PGT-A (Sato et al. 2019). Se Tabel 2.

Resume af evidens	Evidens grad
PGT-A kan muligvis øge LBR og muligvis reducere abortrate i patientgruppe med flere tidlige tab (RPL)	⊕

PICO-spørgsmål 6

(P) Uselekterede kvinder behandlet med ART

(I) Transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A

(C) Transferering af blastocyst udvalgt ved morfokinetisk vurdering

(O) 'time to birth'

6) Er der kortere tid til normal graviditet og levende fødsel ved anvendelse af PGT-A sammenlignet med kvinder, der har fået morfokinetisk evaluering af blastocyster?

RCT-studier

Et RCT har adresseret effekten af PGT-A på 'time to live birth' (Yan et al., 2021); der var ingen effekt af PGT-A: 12,5 +-2,0 måneder vs kontrol 12,4 +-2,3 måneder. Se Tabel 1.

Resume af evidens	Evidens grad
PGT-A forkorter ikke tiden til normal graviditet og LBR i 'good prognosis' patientgruppe	⊕

PICO-spørgsmål 7

(P) Uselekterede kvinder behandlet med ART

(I) Transferering af blastocyst udvalgt ved PGT-A

(C) Transferering af blastocyst udvalgt ved morfokinetisk vurdering

(O) kromosomfejl eller misdannelser hos fødte børn

7) Påvirkes raten af kromosomfejl eller misdannelser hos fødte børn ved anvendelse af PGT-A

RCT-studier

Yan et al. finder ikke forskel på antal børn født med misdannelser.

Resume af evidens	Evidens grad
PGT-A påvirker ikke raten af misdannelser blandt fødte børn	⊕

DEL 2 GENETISKE ANALYSETEKNIKKER OG BIOPSIMETODER

RESUMÉ AF EVIDENS

Nr.	Resumé af evidens	Evidensgrad
8	PGT-A <i>kan</i> øge den positive prædiktive værdi sammenlignet med standardbehandling (morfokinetik)	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
	PGT-A <i>har</i> en høj negativ prædiktiv værdi	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
	Mosaik testsvar under 50 % har den samme positive prædiktive værdi som euploidt testsvar	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
9	Biopteringsmetoden påvirker ikke graden af artefaktuel mosaicisme	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
10	Størrelsen på biopsien påvirker implantationsraten	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)
11	Timing for pre-hatching påvirker ikke ongoing graviditetsraten.	⊕⊖⊖⊖ (Meget lav)

PICO-SPØRGSMÅL

PICO-spørgsmål 8

(P) Uselekerede kvinder behandlet med ART

(I) PGT-A

(C) Selektion ved morfokinetisk vurdering

(O) LBR, omregnet til positive og negative prædiktive værdier

8) *Hvad er de prædiktive værdier for PGT-A og er de højere end standardbehandling med morfokinetisk vurdering?*

Validering af diagnostiske test

Diagnostiske test på humane embryoner, herunder PGT-A, bør omfatte grundig validering for at sikre, at de prædiktive værdier er tilfredsstillende. Med prædiktive værdier forstås evnen af den diagnostiske test til at prædiktere et givent udfald. I tilfældet af PGT-A betyder det, om evaluering af kromosomantal i en biopsi fra embryonet kan prædiktere, om det fører til fødsel eller ej. Ideelt set skal den negative prædiktive værdi (NPV) være 100 %. Det vil sige, at når et embryon frasorteres baseret på PGT-A, fordi det vurderes ikke at kunne resultere i fødsel af et rask barn, så vil ingen af

disse embryoner kunne føre til en rask levendefødt. Det er umuligt at forestille sig en metode med 100 % NPV, men NPV bør kendes og være så tæt på 100 % som muligt. Omvendt viser den positive prædiktive værdi (PPV), hvor ofte et embryon, baseret på PGT-A vurderes til at være euploidt og kunne resultere i fødsel af et rask barn, også gør det. Adskillige faktorer gør, at PPV aldrig kan nå 100 %, så PPV ved PGT-A bør sammenholdes med PPV for standardbehandlingen uden PGT-A (morfokinetik). Her kan statistisk analyse anvendes til at vurdere, om der er en signifikant forskel i for eksempel andelen af levende fødsler per transfer når PGT-A anvendes ift. behandlinger, hvor det ikke bliver anvendt.

Værktøj til validering af diagnostiske test

Diagnostiske test valideres bedst igennem et non-selektionsstudie. I et non-selektionsstudie indhentes der information fra den diagnostiske test, men der udføres ikke selektion baseret på informationen fra testen. Baseret på informationen fra den diagnostiske test, den handling den vil have medført og det faktiske udfald, kan de prædiktive værdier beregnes. I tilfældet med PGT-A er der tale om undersøgelse for aneuploidier, og om, hvorvidt man ved at teste for disse i en embryobiopsi, kan prædiktere udfaldet af en embryotransferering. Prædiktive værdier kan ikke udledes fra et randomiseret kontrolleret studie (RCT).

Prædiktive værdier for PGT-A

På tidspunktet for denne guideline findes der kun to publicerede non-selektionsstudier, der beskriver prædiktive værdier for PGT-A (Scott *et al.*, 2012; Tiegs *et al.*, 2020).

Det første studie er et enkeltcenterstudie (Scott *et al.*, 2012), hvor NPV vidste sig at være 93,5 % og PPV 48,2 % (LBR kombineret med OPR). Studiet involverede 142 transferinger efter TE biopsi. Dvs, at 6,5 % af de embryoner, som ville være blevet frasorteret, resulterede i levende fødsler. PPV for PGT-A var signifikant bedre end standardbehandlingen, som lå på 33,6 %.

Det andet studie er et multicenterstudie med patienter fra fire klinikker, men hvor al diagnostik blev udført på ét center (Tiegs *et al.*, 2020). I dette studie fandt de en NPV på 100 %, med et 95 % konfidensinterval på 0-2,43 %. PPV var 64,7 % (OPR efter uge 13), hvilket var signifikant højere end ved standardbehandlingen, som lå på 47,9 %. I samme studie fandt de en PPV på 68,8 % (11/16) for embryoner med mosaikke PGT-A fund og en PPV på 30,8 % (12/39) for embryoner med segmentale PGT-A fund, omend der var tale om få embryoner.

I et tredje studie med primærfokus på mosaikker blev alle embryoner med et mosaikgrad i biopsien på under 50 % klassificeret som euploide (Capalbo *et al.*, 2021). I dette studie fandt de en PPV på 42,9 %, når mosaikgraden lå på 20-30 % og en PPV på 42,0 % når den lå på 30-50 %, hvilket ikke var signifikant forskelligt fra PPV'en for embryoner med en euploid biopsi, som lå på 43,4 %. Studiet indikerer, at mosaikke fund i biopsien i lav grad (< 50 %) ikke reducerer embryonets reproduktive potentiale.

Den negative prædiktive værdi af PGT-A er også belyst i et studie, hvor embryoner blev lagt op trods et aneuploid testsvar (Barad *et al.*, 2022). Patienterne i studiet var nægtet oplægning af de undersøgte embryonerne på de centre, hvor de havde fået udført PGT-A. I studiet fandt de en NPV på 94,3 % (133/141).

Etiske overvejelser

PGT-A er et selektionsværktøj, og dermed kan den kumulerede fødselsrate ikke øges ved anvendelse af PGT-A. PGT-A har det store potentiale, at det kan øge chancen for graviditet og reducere risikoen for abort per transferering, hvilket samlet set vil føre til færre transfereringer per fødsel og dermed et kortere behandlingsforløb – medførende mindre fysisk og psykisk belastning for kvinden/parret under behandling. Det er dog vigtigt at holde sig for øje, at intet selektionsværktøj er perfekt, og at det derfor ikke kan undgås, at der i processen frasorteres embryoner, som ville have resulteret i fødsler, havde PGT-A ikke været anvendt. Ud fra den præmis, er det vigtigt at kende de prædiktive værdier, da der er en grænse imellem, hvor mange fødsler det kan forsvares at miste for at optimere et behandlingstilbud. Hvor grænsen går, er en etisk diskussion uden facit. De prædiktive værdier kan alene fås ved udførelse af et non-selektionsstudiet som en del af valideringsprocessen af PGT-A.

DEL 2 GENETISKE ANALYSETEKNIKKER OG BIOPSIMETODER

Baggrund

Før PGT-A implementeres og introduceres som et rutinemæssigt behandlingstilbud, er der mange faktorer, som skal overvejes. Det kræver et dedikeret område eller lokale i IVF laboratoriet, hvor der er det nødvendige udstyr såsom flowbænke, mikroskop med laser og mikromanipulator.

ESHRE PGT-konsortiet har udgivet deres konsensusanbefalinger for bedste praksis baseret på erfaringer og tilgængelig evidens (ESHRE PGT Consortium, 2020). Der eksisterer flere laboratorietechniske variationer, specielt for metoden for selve biopteringen, hvor TE celler kan fjernes enten ved hjælp af ”pulling” eller ”flicking” metoden. Der findes ingen standardiseret protokol for bioptering på nuværende tidspunkt. De laboratorietechniske procedurer har dog en direkte effekt på key-performance-indicators såsom blastocystens overlevelsrate ved warming, implantationsrate og succesfuld biopsirate (Vienna konsensus, 2017). Der er et optimum i biopsistørrelsen på mellem 5-10 TE celler. For eksempel kan for store biopsier påvirke implantationsraten negativt, mens for små biopsier kan reducere chancen for, at den genetiske analyse af embryoet lykkes.

Den mest populære metode til åbning af zona pellucida er ved hjælp af laser. Dette kan gøres på dag 3 efterfulgt af dyrkning til blastocyststadiet. Alternativt kan det gøres direkte i forbindelse med biopteringen på 5., 6. eller 7. dag. Der foreligger ingen konsensus omkring, hvilken af de to metoder, som er bedst. Der har før været rejst mistanke om, at varmeudvikling fra laser pulser kan inducere artefaktual mosaicisme. Generelt skal man overveje laserens pulslængde og forsøge at reducere antallet af laserskud mest muligt for at undgå beskadigelse af TE cellerne.

Vigtigheden i grundig oplæring og efterfølgende opretholdelse af kompetenceniveau må under ingen omstændigheder underkendes og skal dokumenteres, som beskrevet af Capalbo et al., 2015. Udover træning af laboratorieprocedurer er det essentielt at arbejde under forhold, som reducerer risikoen for DNA kontaminering og sikrer sporbarhed, herunder dobbeltvidne når blastocyster og biopsier overføres; men andre ord, at man har et velfungerende kvalitetsstyringssystem.

PICO-SPØRGSMÅL

PICO-spørgsmål 9

(P) Uselekerede kvinder behandlet med ART

(I) PGT-A med trofektoderm biopteringsmetode: flicking

(C) PGT-A med trofektoderm biopteringsmetode: pulling

(O) Forekomst af mosaicisme

9) Er forekomsten af mosaicisme forbundet med antallet af laserpulser eller anvendelse af pulling eller flicking metoden?

RCT-studier

Der findes ingen RCT-studier, der adresserer dette.

Ikke-randomiserede studier

Et studie viser, at antallet af laserpulser samt biopteringsteknik (pulling vs. flicking) ikke øger forekomsten af artefaktuel mosaicisme. Derimod har det afgørende betydning at bioptering og tubing udføres efter standardiserede procedurer og af erfarent personale (Coll et al., 2022).

Et andet studie viser, at det ikke er muligt at inducere artefaktuel mosaicisme ved at udsætte humane embryonale stamceller (H1) for forskellige antal laserpulser (Kelk et al., 2017).

Resume af evidens	Evidens grad
Biopteringsmetoden påvirker ikke graden af artefaktuel mosaicisme	⊕

PICO-spørgsmål 10

(P) Uselekerede kvinder behandlet med ART

(I) PGT-A med trofektoderm biopsistørrelse: lille (5 celler)

(C) PGT-A med trofektoderm biopsistørrelse: stor (10 celler)

(O) Implantationsrate per transferering

10) Har antallet af biopterede trofektodermceller indflydelse på implantationsraten per transferering?

RCT-studier

Der findes ingen RCT-studier, der adresserer dette.

Ikke-randomiserede studier

Et studie viser, at antallet af trofektoderm celler i biopsien kan påvirke implantationsraten. Biopsierne bestod enten af 5 eller 10 trofektoderm celler og ongoing graviditetsraten var

henholdsvis 66% og 53% ($p = 0.005$). Der var ingen forskel på risikoen for abort i de to grupper (Guzman et al., 2018).

Et andet studie viser en signifikant faldende implantationsrate med stigende antal biopterede trofektoderm celler (Zhang et al., 2016).

Resume af evidens	Evidens grad
Størrelsen på biopsien påvirker implantationsraten	⊕

PICO-spørgsmål 11

(P) Uselekerede kvinder behandlet med ART

(I) PGT-A med pre-hatching dag 3

(C) PGT-A med pre-hatching dag 5/6

(O) Ongoing graviditetsrate per transferering

11) Har pre-hatching på dag 3 eller sekventiel hatching og bioptering på dag 5/6 en effekt på ongoing graviditetsrate per transferering?

RCT-studier

Et RCT-studie sammenligner to forskellige tilgange til bioptering af trofektoderm celler: dag 3 pre-hatching og dyrkning til blastocyststadiet versus sekventiel hatching og bioptering på dag 5/6. Der var ingen signifikant forskel i LBR mellem de to metoder. Studiet viser, at antallet af biopterbare blastocyster var signifikant lavere i den gruppe, hvor der blev foretaget pre-hatching på dag 3 (Zhao et al., 2019).

Ikke-randomiserede studier

Et andet studie viser ligeledes, at antallet af biopterbare blastocyster er signifikant højere i gruppen, hvor der foretages sekventiel hatching og bioptering på dag 5/6 sammenlignet med pre-hatching på dag 3. I gruppen med sekventiel hatching og bioptering blev ¼ af zona pellucida fjernet vha. af laser, hvilket kan være årsag til en signifikant højere implantations- og ongoing graviditetsrate, samt LBR i den gruppe (Rubino et al., 2020).

Resume af evidens	Evidens grad
Timing for pre-hatching påvirker ikke ongoing graviditetsraten.	⊕

KONKLUSION

PGT-A har potentiale til at forbedre barnløshedsbehandling i form af højere successrater per transferering. Omvendt er der også en risiko for, at PGT-A reducerer den kumulerede succesrate. Den begrænsede forskning i prædiktive værdier viser, at PGT-A kan have gode prædiktive værdier, men samtidig slår den også fast, at disse under optimale forhold, bør belyses for en given metode på en given klinik før klinisk anvendelse.

LOVGIVNING

Vejledning 2015-05-26 nr. 9351 om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion

”Ændret ved [L 2013 1313](#). Bestemmelsen indebærer, at der i de tilfælde, hvor der foretages reagensglasbefrugtning på grund af ufrugtbarhed, er mulighed for at undersøge ægget for at forhindre, at der opsættes æg med alvorlige kromosomfejl. Indtil videre må præimplantationsdiagnostik alene finde sted inden for rammerne af en videnskabelig protokol, der skal vurderes og godkendes i det videnskabetiske komitéssystem, jf. første note til § 7. [Vejl 2015 9351](#) om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion, pkt. 7.1.2.”

REFERENCER

- Asoglu MR, Celik C, Serefoglu EC, Findikli N, Bahceci M. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in severe male factor infertility. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(4):595-603. doi:[10.1016/j.rbmo.2020.06.015](#)
- Awadalla MS, Agarwal R, Ho JR, McGinnis LK, Ahmady A. Effect of trophectoderm biopsy for PGT-A on live birth rate per embryo in good prognosis patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(4):1321-1327. doi:[10.1007/s00404-022-06679-x](#)
- Calhaz-Jorge C, De Geyter CH, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V. Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod Open*. 2020 Feb 6;2020(1):hoz044. doi: [10.1093/hropen/hoz044](#)
- Capalbo A, Poli M, Rienzi L, Girardi L, Patassini C, Fabiani M, Cimadomo D, Benini F, Farcomeni A, Cuzzi J, Rubio C, Albani E, Sacchi L, Vaiarelli A, Figliuzzi M, Findikli N, Coban O, Boynukalin FK, Vogel I, Hoffmann E, Livi C, Levi-Setti PE, Ubaldi FM, Simón C. Mosaic human preimplantation embryos and their developmental potential in a prospective, non-selection clinical trial. *Am J Hum Genet*. 2021 Dec 2;108(12):2238-2247. doi:[10.1016/j.ajhg.2021.11.002](#).
- Capalbo A, Ubaldi FM, Cimadomo D, et al. Consistent and reproducible outcomes of blastocyst biopsy and aneuploidy screening across different biopsy practitioners: a multicentre study involving 2586 embryo biopsies. *Hum Reprod*. 2016;31(1):199-208. doi:[10.1093/humrep/dev294](#)
- Chan C, Ryu M, Zwingerman R. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: A Canadian Fertility and Andrology Society Guideline. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):105-116. doi:[10.1016/j.rbmo.2020.10.020](#)
- Coll L, Parriego M, Carrasco B, et al. The effect of trophectoderm biopsy technique and sample handling on artefactual mosaicism. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(6):1333-1340. doi:[10.1007/s10815-022-02453-9](#)
- Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD005291. doi:[10.1002/14651858.CD005291.pub3](#)
- Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(3):281-289. doi:[10.1016/j.rbmo.2014.11.015](#)

Deng J, Hong HY, Zhao Q, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in poor ovarian responders with four or fewer oocytes retrieved. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(5):1147-1154. doi:[10.1007/s10815-020-01765-y](https://doi.org/10.1007/s10815-020-01765-y)

Du Y, Guan Y, Li N, et al. Is it necessary for young patients with recurrent implantation failure to undergo preimplantation genetic testing for aneuploidy? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1020055. doi:[10.3389/fendo.2023.1020055](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1020055)

ESHRE PGT Consortium and SIG-Embryology Biopsy Working Group ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT, *Human Reproduction Open*, Volume 2020, Issue 3, 2020, doi:[org/10.1093/hropen/hoaa020](https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa020)

ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):494-510. doi:[10.1016/j.rbmo.2017.06.015](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.015)

Forman EJ, Hong KH, Fransiak JM, Scott RT Jr. Obstetrical and neonatal outcomes from the BEST Trial: single embryo transfer with aneuploidy screening improves outcomes after in vitro fertilization without compromising delivery rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):157.e1-6. doi:[10.1016/j.ajog.2013.10.016](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.016)

Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Wells D. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Mol Hum Reprod* 2014;20:117–126.

Fransiak J, Forman, Hong K, Werner M, Upham K, Treff N, Scott Jr R. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil & Steril.* 2014 Mar;101(3):656-663. doi: [10.1016/j.fertnstert.2013.11.004](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004)

Greco E, Bono S, Ruberti A, et al. Comparative genomic hybridization selection of blastocysts for repeated implantation failure treatment: a pilot study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:457913. doi:[10.1155/2014/457913](https://doi.org/10.1155/2014/457913)

Guzman L, Nuñez D, López R, et al. The number of biopsied trophectoderm cells may affect pregnancy outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(1):145-151. doi:[10.1007/s10815-018-1331-1](https://doi.org/10.1007/s10815-018-1331-1)

Hardarson T, Hanson C, Lundin K, Hillensjö T, Nilsson L, Stevic J, Reisner E, Borg K, Wikland M, Bergh C. Preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age caused a decrease in clinical pregnancy rate: a randomized controlled trial *Hum Reprod.* 2008 Dec;23(12):2806-12. doi: [10.1093/humrep/den217](https://doi.org/10.1093/humrep/den217).

Hynes JS, Forman EJ. Transfer of the fittest: using preimplantation genetic testing for aneuploidy to select embryo(s) most likely to lead to live birth. *F S Sci.* 2023;4(2S):2-6. doi:[10.1016/j.xfss.2022.12.005](https://doi.org/10.1016/j.xfss.2022.12.005)

Kahraman S, Duzguner INB, Sahin Y, Irez T. What to advise to patients with only one good quality blastocyst, PGT-A or not? Outcomes of 2064 cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(11):2555-2562. doi:[10.1007/s10815-022-02617-7](https://doi.org/10.1007/s10815-022-02617-7)

Kang HJ, Melnick AP, Stewart JD, Xu K, Rosenwaks Z. Preimplantation genetic screening: who benefits? *Fertil Steril.* 2016;106(3):597-602. doi:[10.1016/j.fertnstert.2016.04.027](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.027)

Kasaven LS, Marcus D, Theodorou E, et al. Systematic review and meta-analysis: does pre-implantation genetic testing for aneuploidy at the blastocyst stage improve live birth rate? *J Assist Reprod Genet.* Published online 2023. doi:[10.1007/s10815-023-02866-0](https://doi.org/10.1007/s10815-023-02866-0)

Kato K, Kuroda T, Yamadera-Egawa R, et al. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy for Recurrent Pregnancy Loss and Recurrent Implantation Failure in Minimal Ovarian Stimulation Cycle for Women Aged 35-42 Years: Live Birth Rate, Developmental Follow-up of Children, and Embryo Ranking. *Reprod Sci.* 2023;30(3):974-983. doi:[10.1007/s43032-022-01073-z](https://doi.org/10.1007/s43032-022-01073-z)

Kelk DA, Sawarkarb SS, Liua Y, et al. Does laser assisted biopsy introduce mosaic or chaotic changes to biopsied cells? *Fertil Steril.* 2017;108(3, Supplement):O-215, e88. doi:[10.1016/j.fertnstert.2017.07.272](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.272).

Kucherov A, Fazzari M, Lieman H, Ball GD, Doody K, Jindal S. PGT-A is associated with reduced cumulative live birth rate in first reported IVF stimulation cycles age ≤ 40: an analysis of 133,494 autologous cycles reported to SART CORS. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(1):137-149. doi:[10.1007/s10815-022-02667-x](https://doi.org/10.1007/s10815-022-02667-x)

Guideline - Preimplantations genetisk test for aneuploidi; PGT-A

- Lee CI, Wu CH, Pai YP, et al. Performance of preimplantation genetic testing for aneuploidy in IVF cycles for patients with advanced maternal age, repeat implantation failure, and idiopathic recurrent miscarriage. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(2):239-243. doi:[10.1016/j.tjog.2019.01.013](https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.013)
- Mahesan AM, Chang PT, Ronn R, Paul ABM, Meriano J, Casper RF. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in patients with low embryo numbers: benefit or harm? *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(9):2027-2033. doi:[10.1007/s10815-022-02588-9](https://doi.org/10.1007/s10815-022-02588-9)
- Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1071-1079.e7. doi:[10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346)
- Murphy LA, Seidler EA, Vaughan DA, et al. To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Hum Reprod.* 2019;34(2):268-275. doi:[10.1093/humrep/dey346](https://doi.org/10.1093/humrep/dey346)
- Ohishi S, Otani T. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: helpful but not a first choice. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(1):161-168. doi:[10.1007/s10815-022-02683-x](https://doi.org/10.1007/s10815-022-02683-x)
- Ozgun K, Berkkanoglu M, Bulut H, Yoruk GDA, Canduramaz NN, Coetzee K. Single best euploid versus single best unknown-ploidy blastocyst frozen embryo transfers: a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(4):629-636. doi:[10.1007/s10815-018-01399-1](https://doi.org/10.1007/s10815-018-01399-1)
- Rubino P, Tapia L, Ruiz de Assin Alonso R, et al. Trophectoderm biopsy protocols can affect clinical outcomes: time to focus on the blastocyst biopsy technique. *Fertil Steril.* 2020;113(5):981-989. doi:[10.1016/j.fertnstert](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert).
- Sacchi L, Albani E, Cesana A, et al. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Improves Clinical, Gestational, and Neonatal Outcomes in Advanced Maternal Age Patients Without Compromising Cumulative Live-Birth Rate. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(12):2493-2504. doi:[10.1007/s10815-019-01609-4](https://doi.org/10.1007/s10815-019-01609-4)
- Sanders KD, Silvestri G, Gordon T, Griffin DK. Analysis of IVF live birth outcomes with and without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): UK Human Fertilisation and Embryology Authority data collection 2016-2018. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(12):3277-3285. doi:[10.1007/s10815-021-02349-0](https://doi.org/10.1007/s10815-021-02349-0)
- Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum Reprod.* 2019;34(12):2340-2348. doi:[10.1093/humrep/dez229](https://doi.org/10.1093/humrep/dez229)
- Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;100(3):697-703. doi:[10.1016/j.fertnstert.2013.04.035](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.035)
- Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, et al. PGT-A: who and when? A systematic review and network meta-analysis of RCTs. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(8):1939-1957. doi:[10.1007/s10815-021-02227-9](https://doi.org/10.1007/s10815-021-02227-9)
- Singh PN, Pathak AM, Singh P, Desai M. Selecting Euploid Embryos for Transfer by Preimplantation Genetic Testing with the Help of Next-Generation Sequencing in Poor Prognosis Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *J Hum Reprod Sci.* 2022;15(2):157-162. doi:[10.4103/jhrs.jhrs_166_21](https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_166_21)
- Varga K, Tóth N, Bogár ÉB, et al. The demise of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in Hungary and its effect on patient care. *Eur J Med Genet.* 2019;62(8):103669. doi:[10.1016/j.ejmg.2019.05.008](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.05.008)
- Viotti M, Victor AR, Barnes FL, Zouves CG, Besser AG, Grifo JA, Cheng EH, Lee MS, Horcajadas JA, Corti L, Fiorentino F, Spinella F, Minasi MG, Greco E, Munné S. Using outcome data from one thousand mosaic embryo transfers to formulate an embryo ranking system for clinical use. *Fertil Steril.* 2021 May;115(5):1212-1224. doi:[10.1016/j.fertnstert.2020.11.041](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.041).
- Wang L, Wang X, Li M, et al. PGT-A: The biology and hidden failures of randomized control trials. *Prenat Diagn.* 2022;42(9):1211-1221. doi:[10.1002/pd.6199](https://doi.org/10.1002/pd.6199)
- Wang S, Liu L, Ma M, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy helps to achieve a live birth with fewer transfer cycles for the blastocyst FET patients with unexplained recurrent implantation failure. *Arch Gynecol Obstet.* 2023;308(2):599-610. doi:[10.1007/s00404-023-07041-5](https://doi.org/10.1007/s00404-023-07041-5)

Guideline - Præimplantations genetisk test for aneuploidi; PGT-A

Whitney JB, Schiwe MC, Anderson RE. Single center validation of routine blastocyst biopsy implementation. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(11):1507-1513. doi:[10.1007/s10815-016-0792-3](https://doi.org/10.1007/s10815-016-0792-3)

Yan J, Qin Y, Zhao H, et al. Live Birth with or without Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy. *N Engl J Med.* 2021;385(22):2047-2058. doi:[10.1056/NEJMoa2103613](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103613)

Yang Z, Salem SA, Liu X, Kuang Y, Salem RD, Liu J. Selection of euploid blastocysts for cryopreservation with array comparative genomic hybridization (aCGH) results in increased implantation rates in subsequent frozen and thawed embryo transfer cycles. *Mol Cytogenet.* 2013;6(1):32. doi:[10.1186/1755-8166-6-32](https://doi.org/10.1186/1755-8166-6-32)

Zhang S, Luo K, Cheng D, et al. Number of biopsied trophectoderm cells is likely to affect the implantation potential of blastocysts with poor trophectoderm quality. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1222-1227.e4. doi:[10.1016/j.fertnstert](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert)

Zhao H, Tao W, Li M, et al. Comparison of two protocols of blastocyst biopsy submitted to preimplantation genetic testing for aneuploidies: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(5):1487-1493. doi:[10.1007/s00404-019-05084-1](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05084-1).

Zheng Z, Tan J, Chen L, Liu S, Zhou C, Li Y. PGT-A improved singleton live birth rate among all age groups of women who underwent elective single blastocyst transfer: a single-centre retrospective study. *J Assist Reprod Genet.* 2023;40(6):1417-1427. doi:[10.1007/s10815-023-02775-2](https://doi.org/10.1007/s10815-023-02775-2)