

In vitro modning av ubefruktede egg ved assistert befruktning

Rapport fra Kunnskapssenteret Nr 18 –2007

Kunnskapsoppsummering



Bakgrunn: Ved in vitro modning av egg tas umodne egg ut fra eggstokkene og modnes deretter i laboratoriet før befruktning. Enkelte norske sykehus har fått midlertidig tillatelse til in vitro modning av egg for perioden 2004-2008. Norske myndigheter skal nå vurdere om in vitro modning av egg skal tillates også i fremtiden. Denne rapporten er skrevet på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet. **Formål:** Å oppsummere studier som har evaluert kliniske utfall av graviditeter med in vitro modning av egg, samt helse og neurologisk utvikling hos barn født etter denne metoden. **Metode:** Vi søkte systematisk etter relevant litteratur i databasene Cochrane Library, Medline og Embase for perioden 1990 til 2007. **Resultater:** Vi inkluderte 17 publikasjoner som tok utgangspunkt i åtte unike datasett. Få studier var kontrollerte og ingen var randomiserte. Studiene rapporterte data for totalt 182 fødte barn. To av studiene hadde oppfølgingsdata på barna, men ingen studier fulgte opp barna lenger enn to år. Få barn er født med misdannelser eller med unormal neurologisk utvikling, ifølge data publisert så langt. Det mangler gode relevante randomiserte kontrollerte

(fortsetter på baksiden)

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
ISBN 978- 82-8121-167-4 ISSN 1890-1298

nr 18-2007

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten



(fortsettelsen fra forsiden) studier som har vurdert effekt og sikkerhet ved in vitro modning av egg ved assistert befruktning. **Konklusjoner:** Få barn er født etter in vitro modning av egg, i tillegg har få studier fulgt barna etter fødsel. Vi har derfor ikke grunnlag til å konkludere om helse og neurologisk utvikling hos barn som er født etter denne metoden.

Tittel	In vitro modning av ubefruktede egg ved assistert befruktning
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, direktør
Forfattere	Holte, Therese Opsahl, prosjektleder Norderhaug, Inger Natvig, forskningsleder
ISBN	978- 82-8121-167-4
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 18 - 2007
Prosjektnummer	399
Rapporttype	Systematisk kunnskapsoppsummering
Antall sider	22 (43 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Sosial- og helsedirektoratet

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juni 2007

Sammendrag

BAKGRUNN

Tradisjonell prøverørsbefruktning innebærer hormonstimulering av kvinnen for å få et tilstrekkelig antall modne egg for uthenting fra eggstokkene før eggene befruktes i laboratoriet. Ved in vitro modning av egg tas umodne egg ut fra eggstokkene og modnes deretter i laboratoriet før befruktning.

Internasjonalt er omtrent 400 barn født etter assistert befruktning med in vitro modning av egg. Norske myndigheter har midlertidig tillatt in vitro modning av egg for perioden 2004-2008. Sosial- og helsedirektoratet skal nå vurdere om in vitro modning av egg skal tillates i Norge også i fremtiden.

MANDAT

Oppsummere studier som har evaluert kliniske utfall av IVM-graviditeter, samt helse og nevrologisk utvikling hos IVM-barn.

METODE

Vi har gjennomført et systematisk litteratursøk i databasene Cochrane Library, Medline og Embase for perioden 1990 til 2007.

RESULTATER

Vi inkluderte 17 publikasjoner som tok utgangspunkt i åtte unike datamaterialer. Få studier var kontrollerte og ingen var randomiserte. Studiene rapporterte data for totalt 182 fødte barn. To av studiene hadde oppfølgingsdata på barna, men ingen studier fulgte opp barna lenger enn to år.

Andel kliniske graviditeter per innsetting av embryo varierte mellom 0 og 36 %. Andel spontanaborter i studiene varierte mellom 17 og 63 %. Rapportert fødselsvekt synes adekvat for single og tvillinger. Foreløpige rapporteringer viser at få IVM-barn er født med misdannelser eller med unormal nevrologisk utvikling.

KONKLUSJON

Det mangler gode relevante randomiserte kontrollerte studier som har vurdert effekt og sikkerhet ved in vitro modning av egg ved assistert befruktning.

Få IVM-barn er født, i tillegg har få studier fulgt barna etter fødsel. Det er derfor ikke grunnlag for å konkludere om helse og nevrologisk hos barn født etter IVM.

Executive summary

In vitro maturation of oocytes within assisted reproduction.

BACKGROUND

Conventional in vitro fertilization treatment requires hormone ovarian stimulation to increase the numbers of mature oocytes retrieved. In in vitro maturation, immature oocytes are instead retrieved from unstimulated ovaries and matured in a laboratory for 30 hours, before fertilisation.

Approximately 400 children have been delivered following in vitro maturation. In Norway in vitro maturation of oocytes was granted conditional approval for the period 2004-2008. Norwegian authorities will in 2007 assess whether in vitro maturation of oocytes as a method within assisted reproduction will be permitted in Norway also in the future.

MANDATE

The Directorate for Health and Social Affairs has asked the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services to summarize the documentation of the clinical outcome of IVM cycles and the obstetric, perinatal and developmental outcome of IVM children.

METHODS

We have performed a systematic search for literature in the following databases: Cochrane Library, Medline and Embase for the period 2004-2008.

RESULTS

We included 17 relevant publications that represents 8 unique datasets. Few studies were controlled and no RCTs were identified. These studies documented results from 182 IVM children. Two studies had follow-up data, but no studies had followed the children more than two years.

Reported rates of spontaneous abortions varied between 17 and 63 %. Pregnancies per embryo transfer in the studies varied between 0 and 36 %. Although included studies reported that IVM children were healthy, and with normal development, further studies are needed to conclude regarding the impact of IVM on childrens health and development.

CONCLUSION

There are no relevant randomized controlled trials reporting clinical success or safety following IVF in assisted reproduction. Few children are born after IVF, and few studies with short follow-up-time have followed the IVF- children.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
PB 7004 St. Olavs plass
N-0130 Oslo, Norway
Telephone: +47 23 25 50 00
E-mail: post@kunnskapssenteret.no
Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

FORORD	4
INNLEDNING	6
IN VITRO MODNING AV EGG	6
AKTUELLE PASIENTGRUPPER	7
BRUK AV IVM I NORGE OG INTERNASJONALT	7
MANDAT	8
METODE	9
INKLUSJONSKRITERIER	9
ENDEPUNKTENE – DEFINISJONER OG FOREKOMST I NORMALPOPULASJONEN	9
LITTERATURSØK	11
RELEVANS- OG KVALITETSVURDERING	11
RESULTATER	13
LITTERATURSØK	13
INKLUDERTE STUDIER	14
GRAVIDITETSUTFALL ETTER IVM	15
HELSE OG UTVIKLING HOS IVM-BARN	15
DISKUSJON	19
KONKLUSJON	21
BEHOV FOR VIDERE FORSKNING	21
REFERANSER	22
VEDLEGG	27
VEDLEGG 1: HABILITETSERKLÆRINGER FRA EKSTERNE FAGFELLER	27
VEDLEGG 2: SØKESTRATEGI	28
VEDLEGG 3: SJEKKLISTE FOR STUDIEKVALITET	30
VEDLEGG 4: EVIDENSTABELLER	31
VEDLEGG 5: CASE REPORTS	39

Forord

Rapporten er skrevet på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet.

Litteratursøket ble utført i samarbeid med bibliotekar Karianne Hammerstrøm. Inger Norderhaug har bidratt ved utvelgelse av titler/sammendrag og i kvalitetsvurdering av artiklene. Inger Natvig Norderhaug, Lise Lund Håheim og Marianne Klemp Gjertsen har lest notatet og gitt kommentarer. Alle er ansatt ved Kunnskapssenteret.

Rapporten har vært til ekstern fagfellevurdering hos følgende personer:

- Tom Tanbo, Rikshospitalet-Radiumhospitalet Helseforetak
- Nicolai Holst, Fertilitetssenteret, Aleris Sykehus
- Arne Sunde, St. Olavs hospital

De eksterne fagfellene har avgitt habilitetserklæring, se vedlegg 1.

Berit Mørland
Ass. direktør

Inger Natvig Norderhaug
Forskningsleder

Therese Opsahl Holte
Prosjektleder

Ordliste

Embryo	Befruktet egg og videre utvikling av et fosteranlegg i tidlig stadium av svangerskapet. Embryonalperioden varer fra 3 til 8 uker. Overgangen til betegnelsen foster er noe flytende.
Follikkel	Sekken som eggcellen ligger i.
ICSI	Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Variant av assistert befruktning. Prosedyren skiller seg fra standard in vitro fertilisering ved at en enkelt spermie injiseres i egget.
Karyotype	Beskrivelse av kromosomene i en celle eller i en hel organisme. Antall og struktur.
Kasuistikk	Beskrivelse av en pasients sykdoms- og behandlingsforløp.
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrom. Ovarielt hyperstimuleringsyndrom. Potensielt livstruende komplikasjon etter assistert befruktning.
Oocyt	Eggcelle
Ovarie	Kvinnens eggstokk
Perinatal	Under fødsel eller i første leveuke. Peri=omkring, natal=fødsel.
PCO	Polycystiske ovarier. Mange småcyster (væskefylte hulrom) på eggstokkene.
PCOS	Polycystisk ovariesyndrom. Klinisk syndrom, viktig årsak til infertilitet. Diagnosen krever at minst 2 av 3 følgende kriterier er oppfylt: 1) Sjeldne eller ingen menstruasjoner, 2) Klinisk og/eller biokjemiske tegn på hyperandrogenisme, 3) Polycystiske ovarier.
RCT	Randomisert kontrollert studie. Studiedesign hvor pasientene tildeles en bestemt behandling ut fra tilfeldighet, oftest ved hjelp av en datamaskin-generert fordelingsnøkkel.

Innledning

IN VITRO MODNING AV EGG

Før et egg kan befruktes må det nå modningsnivået metafase 2 (MII). Da kan det befruktes og støtte normal embryo-utvikling. Modningen kan skje in vivo (i kvinnens kropp) eller in vitro (i prøverør). Eggmodning er en kompleks prosess som fører til forandringer både i cellekjernen og i cytoplasma.

Tradisjonell in vitro fertilisering (IVF) innebærer hormonstimulering av kvinnen for å få et tilstrekkelig antall modne egg for uthenting fra eggstokkene før eggene befruktes i laboratoriet.

Ved in vitro modning av egg (IVM), tas umodne egg ut fra eggstokkene. Egguthenting skjer ved aspirasjon under sedasjon og er veiledet av ultralyd. Antall egg som hentes ut varierer mellom anslagsvis 5 og 30. Ved Fertilitetssenteret, Aleris Sykehus oppgir de at de henter ut i gjennomsnitt 10 egg (Nicolai Holst). Eggene modnes deretter i ca 30 timer før befruktning in vitro. Et eller flere embryo settes deretter tilbake i kvinnens livmor. Embryoer kan også fryses ned og settes inn ved en senere anledning.

Egguthenting kan skje med eller uten priming. Priming innebærer en lavdose hormonstimulering med follikkelstimulerende hormon (FSH) eller humant choriongonadotropin (hCG) før egguthenting. Effekten av ulike typer priming på modning og graviditetsrate er tema for forskning og diskusjon.

IVM kan kombineres med tradisjonell IVF eller med intracytoplasmatiske spermieinjeksjon (ICSI).

AKTUELLE PASIENTGRUPPER

De viktigste gruppene av kvinner som er aktuelle for IVM er kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS), kvinner med polycystiske ovarier (PCO) og kvinner med tidligere ovariealt hyperstimuleringsyndrom (OHSS).

PCOS er et klinisk syndrom kjennetegnet ved minst 2 av 3 følgende kriterier:

- 1) sjeldne eller ingen menstruasjoner
- 2) klinisk eller biokjemiske tegn på hyperandrogenisme
- 3) mange små follikler og et visst minimumsvolum av ovariene

PCO er definert av funn på ultralyd, jmf punkt 3 over. PCO forekommer hos ca. 20 % av alle kvinner i fertil alder. Syndromet, PCOS, forekommer hos ca. 5-6 % av alle kvinner i fertil alder og er den vanligste hormonelle forstyrrelse hos kvinner.

Kvinner med PCO/PCOS har redusert fertilitet og reagerer ofte kraftig på hormonstimulering til vanlig IVF med utvikling av svært mange eggsekker (follikler) og derved fare for utvikling av overstimuleringsyndrom. Ved IVM unngår kvinnen stimulering av eggstokkene med hormoner og metoden har derfor potensielt mange fordeler for denne pasientgruppen. Risikoen for overstimulering av eggstokkene elimineres.

Kvinner med normale eggstokker, men som har hatt overstimuleringsyndrom, eller sterke bivirkninger av hormonbehandlingen vil ha de samme fordelene av metoden.

IVM kan også brukes hos kvinner som responderer dårlig på hormonbehandling (1) og hos kvinner med kreft. Nedfrysning av in vitro modnede egg representerer en mulighet for å bevare kvinnelig fruktbarhet før kirurgi/kjemoterapi som behandling mot kreft.

I andre land blir IVM også brukt i forbindelse med egg-donasjon, som ikke er tillatt i Norge.

BRUK AV IVM I NORGE OG INTERNASJONALT

De første IVM-barna ble født i Korea i 1991 (2). I 2006 ble det estimert at ca 400 barn var født med IVM-teknologi på verdensbasis (3).

Siden 2004 har tre klinikker i Norge hatt midlertidig godkjenning til å utføre IVM: St. Olav hospital, Fertilitetssenteret Aleris Sykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge. Fertilitetssenteret Aleris Sykehus har tatt i bruk metoden etter at søknaden ble innvilget, mens St.Olavs hospital og Universitetssykehuset Tromsø har valgt å la være. Status for IVM ved Fertilitetssenteret er at to friske barn er født (en ble gravid med ferske IVM-embryo og en med frosne IVM-embryo) og ytterligere en kvinne er gravid. Dessuten har de hatt 3 tidlige spontan-aborter (Nicolai Holst, personlige opplysninger).

Antallet embryoer som settes inn etter IVM, varierer internasjonalt. De nordiske land har i mange år vært toneangivende i arbeidet med å redusere tvillinghyppigheten pga høyere risiko for obstetriske og neonatale komplikasjoner hos disse (4-6). I Norge er det vanlig å sette inn få (1-2) embryoer. I Korea setter de til sammenlikning inn 5 embryoer i gjennomsnitt og utfører selektiv abort i etterkant.

Den midlertidige godkjenningen til å utføre IVM i Norge går ut 1. januar 2008. I løpet av 2007 skal Sosial- og helsedirektoratet ta stilling til en eventuell videre godkjenning.

MANDAT

Foreta en kunnskapsoppsummering av studier som har evaluert kliniske utfall av IVM-graviditeter, samt helse og utvikling hos IVM-barn.

I denne rapporten har vi ikke vurdert økonomiske eller etiske problemstillinger knyttet til bruk av IVM.

Metode

INKLUSJONSKRITERIER

Vi inkluderte studier som oppfylte følgende kriterier:

Intervensjon

In vitro modning av egg i kombinasjon med assistert befruktning.

Populasjon

Kvinner som får utført assistert befruktning.

Endepunkt

Graviditetsutfall, kromosomfeil, medfødte misdannelser, vekstforstyrrelser, utviklingsavvik. Studiene skal ha fulgt minst en graviditet til fødsel.

Studiedesign

Systematiske oversikter
Randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier
Kohortstudier med og uten kontrollgrupper
Pasientserier med og uten kontrollgrupper.

Språk

Engelsk, skandinavisk, finsk.

ENDEPUNKTENE – DEFINISJONER OG FOREKOMST I NORMALPOPULASJONEN

Graviditetsutfall

Graviditetsutfall er antall spontanaborter, perinatal dødelighet og levende fødte barn.

Spontanaborter er svangerskap som opphører av seg selv. Spontanaborter deles inn i tidlige, før uke 12, og sene, etter uke 12. Grensen oppad mot for tidlig fødsel er det tidspunktet når fosteret regnes som levedyktig, i dag rundt 22. uke eller 500 g (7).

Omtrent 20 % av alle gravide vil oppleve blødning før 20. uke, og spontan abort forekommer i 10-20% av alle klinisk erkjente svangerskap. Nesten alle spontanaborter forekommer før uke 16. Trolig ender 50 % av alle befruktninger i spontant tap av konsepsjonsproduktet, men de fleste gir ingen merkbare endringer i påfølgende menstruasjon og kan bare identifiseres ved fintmerkende hCG-analyser (7)

Perinatal dødelighet er barn som er dødfødte, som dør under fødselen eller i første leveuke. Lav perinatal dødelighet er sterkt assosiert med høy levestandard. I Norge var forekomsten 4,4 per 1000 fødte i 2005 (8)

Karyotype

Karyotype er en beskrivelse av kromosomene i en celle eller i en hel organisme. Unormal karyotype, kromosomfeil, inndeles i to kategorier: de numeriske som skyldes feil i antall, og de strukturelle som skyldes for mye eller for lite kromosommateriale på det enkelte kromosom. Kromosomfeil innebærer vanligvis medfødte misdannelser og mental retardasjon. Unntak fra dette er feil i kjønnskromosomene X og Y samt balanserte kromosomfeil (9)

Forekomsten av påviste kromosomfeil avhenger av tidspunkt for og omfang av kromosomanalyse. Hos den generelle populasjonen forekommer kromosomfeil hos noe under 1 % av levende fødte, 5 % av dødfødsler og 30-50 % av spontanaborter (10)

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser er anatomiske defekter som er tilstede ved fødselen. Dette kan skyldes arvelige forhold eller påvirkning i første del av svangerskapet. Misdannelser kan inndeles i alvorlige og mindre alvorlige, men denne inndelingen er ikke entydig. Ofte klassifiseres alvorlige misdannelser som de som trenger operativ behandling eller fører til handikap, og alt annet som mindre alvorlige misdannelser. Vanligvis klassifiseres misdannelser etter hvilket organ eller hvilken kroppsdel som er berørt.¹

I perioden 1990-98 var den totale forekomsten av misdannelser i Norge påvist ved fødselen 3,3 %, mens forekomsten av misdannelser klassifisert som alvorlige var 2,3 % (12)

Vekstforstyrrelser

Lav fødselsvekt (low birthweight, LBW) er fødselsvekt < 2500 gram. Veldig lav fødselsvekt (very low birth weight, VLBW) er fødselsvekt < 1500 gram.

¹ For en drøfting av forhold knyttet til registrering av misdannelser, se SMM-rapport nr 3/2002: Barn født etter ICSI (11).

Vekstavvik bedømmes som vekt i forhold til forventet vekt ut ifra svangerskapets varighet. SGA (small for gestational age), liten for svangerskapsalder: defineres som vekt under 10 persentilen ved gitt alder. LGA (large for gestational age), stor for svangerskapsalder: Vekt over 90 persentilen ved gitt alder. Intrauterin veksthemming defineres som vekt under 10 persentilen i forhold til svangerskapsvarigheten hos et foster som har fått veksten hemmet på grunn av en patologisk prosess in utero. Dette er altså et klinisk begrep, mens SGA er statistisk definert (7).

Nevrologiske utviklingsavvik

Nevrologisk utviklingsavvik kan grovt inndeles i tre kategorier: Nevro-motoriske funksjonshemninger, mental retardasjon og syns og hørselsdefekter. Påvisning av nevrologiske utviklingsavvik krever observasjon over tid. Enkelte nevro- og psykomotoriske utviklingsavvik vil først kunne oppdages ved skolealder.

LITTERATURSØK

Vi har gjennomført et systematisk litteratursøk i databasene Cochrane Library, MEDLINE og EM-BASE. Søket omfatter tidsperioden 1. januar 1990 til mars 2007.

Søketermer

Vi har brukt ulike søketermer for "In vitro maturation". Detaljert søkestrategi er beskrevet i vedlegg 2.

RELEVANS- OG KVALITETSVURDERING

To personer ved Kunnskapscenteret har gått gjennom referansene i litteratursøket uavhengig av hverandre for å identifisere relevante artikler.

Vi har deretter kvalitetsvurdert de inkluderte studiene. Vi har brukt følgende tilpassede variant av Kunnskapscenterets sjekklister for pasientserier (vedlegg 3):

- Er alle relevante pasienter inkludert?
- Var inklusjonskriteriene klart definert? Er det informasjon om infertilitetshistorie og antall tidligere IVF-forsøk?
- Er det redegjort for alle pasientene?
- Er mange nok pasienter fulgt opp?
- Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?
- Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?
- Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorer beskrevet?
- Var registreringer av data prospektiv?

Generelle prognostiske faktorer

Følgende generelle faktorer påvirker risikoen for spontanabort, kromosomfeil, medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsavvik:

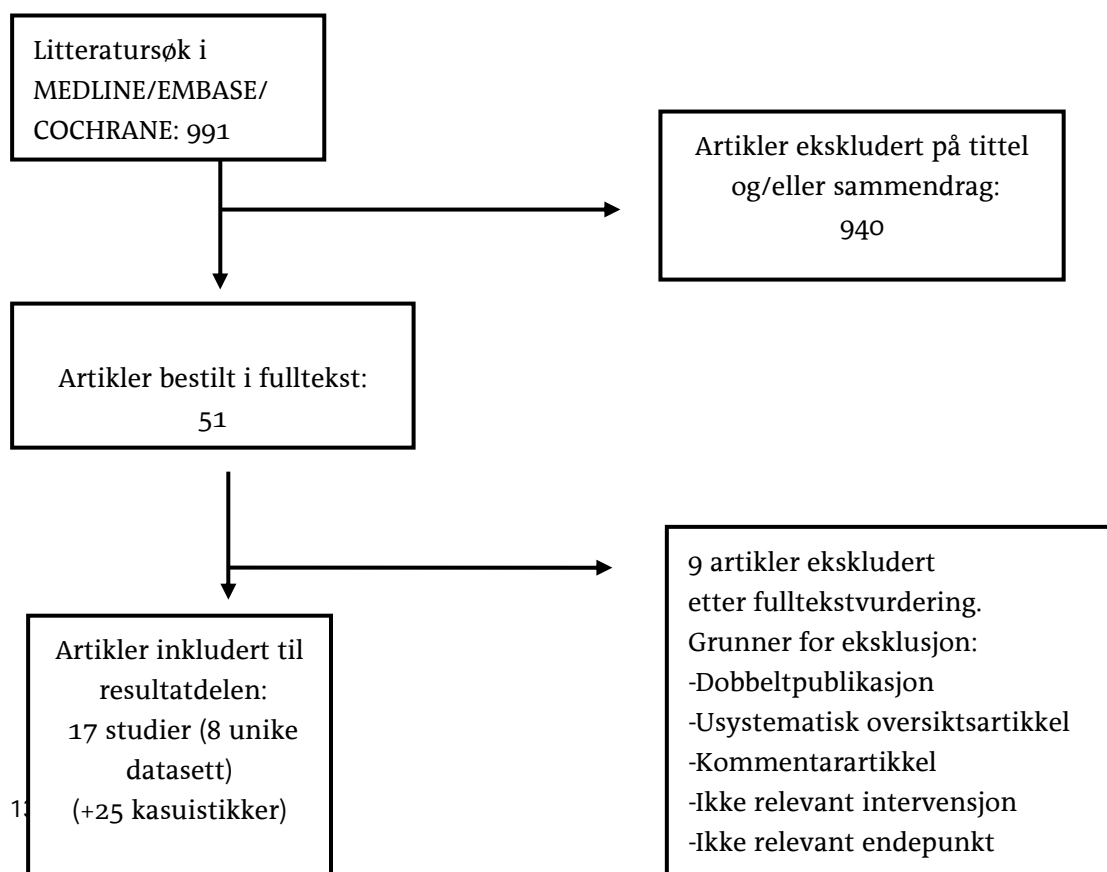
- Kvinnens alder
- Varighet av ufrivillig barnløshet
- Årsak til ufrivillig barnløshet
- Tvilling- eller flerlingefødsel
- Komplikasjoner i svangerskapet

Resultater

LITTERATURSØK

Litteratursøket i de elektroniske databasene resulterte i treff på 991 publikasjoner. Resultatet av litteratursøket og sorteringsprosessen er vist i figur 1. De vanligste utfallene i IVM-studiene er laboratoriedata og modningsdata. Det finnes også mange studier som dokumenterer oppnådde graviditeter etter IVM. En del studier sammenlikner ulike varianter av priming. Det finnes få studier som følger graviditetene helt ut og enda færre som har oppfølgingsdata på barna. For å vise hvilke studier som er gjennomført, inkluderte vi studier uavhengig av studiekvalitet.

Figur 1. Flytdiagram: identifisering av relevant litteratur



INKLUDERTE STUDIER

Vi identifiserte 17 publikasjoner om IVM-graviditeter og IVM-barn (Tab 1a og tab 1b). Disse publikasjonene rapporterte resultater fra 8 unike datamaterialer. To av studiene hadde et kontrollert design, en er vurdert til høy kvalitet og en til medium kvalitet (Tabell 1a). De øvrige studiene er pasientserier som innebærer et svakere design enn kontrollerte studier. Pasientseriene er av varierende kvalitet (Tabell 1b). To av de inkluderte studiene hadde oppfølgingsdata på barna, en kontrollert studie (Shu-Chi 2006) og en pasientserie (Söderström 2006). Studiene er gjennomført i Europa, Asia og Canada. Nærmere beskrivelse av de enkelte studiene med kvalitetsvurdering finnes i evidens-tabeller (se vedlegg 4)

Tabell 1a. Inkluderte kontrollerte studier

Forfatter, år (referanse nr)	Land	Tidsperiode	Studie-design	Studiekvalitet
Child 2001, 2002 (13,14)*	Canada	1998-2000	Kontrollert studie. Kontroll: Vanlig IVF	Middels
Lin 2003, Shu-Chi 2006 (15,16)*	Taiwan	1999-2000	Kontrollert studie Kontroll: Spontan graviditet	Høy

*Flere publikasjoner på samme eller overlappende datamateriale.

Tabell 1b. Inkluderte pasientserier

Forfatter, år (referanse nr)	Land	Tidsperiode	Studie-design	Studiekvalitet
Cha 2000, 2005, 2006 (17-19)*	Korea	1995-2001	Pasientserie	Høy
Dal Canto 2006 (20)	Italia	2004-2005	Pasientserie	Lav
Le Du 2005 (21)	Frankrike	2002-2003	Pasientserie	Middels
Mikkelsen 1999, 2000, 2001a, 2001b, 2005 (22-26)*	Danmark	- 2004	Pasientserie	Middels
Qian 2005 (27)	Kina	2000-2004	Pasientserie	Middels
Söderström-Anttila 2005, 2006 (28,29)*	Finland	1999-2004	Pasientserie	Høy

*Flere publikasjoner på samme eller overlappende datamateriale.

Den minste studien omfatter 5 barn født etter IVM, den største 47 barn (tab 2). Med unntak av en studie har alle studiene inkludert kvinner med PCO eller PCOS (tab 2), noen studier har også ink-

ludert kvinner med normale eggstokker. De inkluderte studiene omfatter til sammen 182 barn født etter bruk av IVM.

I tillegg til studiene nevnt ovenfor identifiserte vi 26 kasuistikker som dokumenterer til sammen 37 barn født etter bruk av IVM (vedlegg 5).

GRAVIDITETSUTFALL ETTER IVM

Tabell 2 oppsummerer resultatene fra de inkluderte studiene med hensyn til graviditeter, spontanaborter og graviditetsutfall etter IVM. Studiene hadde data om 144 fødte barn og 16 pågående graviditeter (tab 2). Tallet er lavere enn 182 fordi ikke alle publikasjonene rapporterte på disse endepunktene.

Resultatene fra disse studiene viser at andel kliniske graviditeter per innsetting av embryo varierte mellom 0 og 36 %.

Syv av studiene ga informasjon om spontanaborter. Andel spontanaborter varierte mellom 17 og 63 %. To studier (Dal Canto 2006 og Le Du 2005) fulgte imidlertid ikke alle graviditetene helt ut.

Ut over disse rapporteringene er det mangelfullt grunnlag for å vurdere graviditetsutfall etter IVM og ikke grunnlag for sammenlikning med utfall etter vanlig IVF-behandling.

HELSE OG UTVIKLING HOS IVM-BARN

Tabell 3 oppsummerer de inkluderte studiene som har rapportert helseutfall og utvikling hos barn født etter bruk av IVM. Studiene skilte ikke mellom PCO/PCOS-kvinner og kvinner med normale eggstokker i analysene av barna. Studiene som rapporterte på disse endepunktene hadde data på til sammen 182 barn.

De fleste studiene rapporterte gjennomsnittlig svangerskapsalder og fødselsvekt, samt helsetilstand og eventuelle misdannelser som var observerbare ved fødselen. Alle rapporterte gode resultater med adekvate tall for svangerskapsalder og fødselsvekt, og misdannelsesrater innenfor det normale. Enkelte studier hadde informasjon om at barna var født friske uten å forklare nærmere hva dette innebærer av undersøkelser (se f. eks Mikkelsen 2006 og Qian 2005).

Av de identifiserte kasuistikkene (vedlegg 5) rapporterte alle unntatt én om normale, friske IVM-barn født nær termin. Vi har ikke funnet kasuistikker som rapporterte om IVM-barn født med misdannelser eller utviklingsavvik. Kun én av de 26 kasuistikkene hadde oppfølgingsdata på barna etter fødsel.

Karyotype

To studier rapporterte resultater av kromosomanalyser hos barna. Shu-Chi 2006 fant normal karyotype ved analyse av 21 barn født etter IVM. Mikkelsen 2005 rapporterte resultater fra kromosomanalyse på fostre utført etter pasientens ønske. De fant normal karyotype hos 11 av 12 fostre. I det ene tilfellet var kromosomavvik arvet fra far. I 21 andre tilfeller ble karyotype testet ved fødselen og alle var normale.

Nevrologisk utvikling

Vi inkluderte to studier, Shu-Chi 2006, en kontrollert studie av høy kvalitet, og Söderström-Anttila 2006, en pasientserie av høy kvalitet. Disse hadde data på nevrologisk utvikling hos IVM-barna.

Shu-Chi 2006 fulgte barna til 2 års alder og sammenliknet dem med en gruppe barn født etter spontan befruktning. Shu-Chi rapporterte at gjennomsnittlig Mental Developmental Index scores for IVM-barna og kontroll-barna var henholdsvis $92,7 \pm 10,5$ og $97,2 \pm 8,9$ ($p=0,074$). Gjennomsnittlig Psychomotor Development Index scores var tilsvarende $96,7 \pm 8,9$ og $96,2 \pm 7,1$ ($p=0,817$).

Söderström-Anttila 2006 fulgte også barna til 2 års alder. Forfatterne fant at ved 12 måneder hadde 8 av 43 barn milde utviklingsavvik. Ved 2 års alder var den nevrologiske utviklingen normal hos alle de undersøkte (35/43) unntatt ett barn med et lite utviklingsavvik.

Resten av barna var fortsatt under 2 år.

Tabell 2*. Kliniske utfall av IVM sykler.

Forfatter, år (ref)	Populasjon Antall, diagnose	Antall IVM sykler	Priming	Gj.snittlig antall ut- hentede egg	Gj.snittlig antall innsat- te embryoer	Graviditetsrate per innsetting av embryo (%)	IR (%)	Antall levende fødte	Antall spontan- aborter ^a (%)
Cha 2005 (17-19)	139 PCOS	203	Ingen	15,5	5,0	41/187 (21,9)	51/929(5,5)	24/38 ^a	14/38 ^a (36,8)
Child 2001 (13)	Normal: 46	56	hCG	5,1	2,6	(4)	(1,5)	1	(50) ^b
	PCO: 43	53	hCG	10,0	3,3	(23,1)	(8,9)	9	(40)
	PCOS: 52	68	hCG	11,3	3,2	(29,9)	(9,6)	10	(52,3)
Dal Canto 2006 (20)	Mannl.inf: 90	109	Ingen	4,7	2,1	25/164 (15,2)	28/319 (8,8)	7 12 grav	6/25 (24)
	PCOS: 27	38	FSH						
	Uforklart: 35	60	Ingen						
Le Du 2005 (21)	33 PCOS	45	hCG	11,4	2,5	(22,5)	(10,9)	5 1 grav	(40)
Mikkelsen 2001a (24)	28 PCOS	12	Ingen vs	6,8	1,7	0	0	0	0
		24	FSH	6,5	1,8	(33)	8/37 (21,6)	3	(62,5)
Mikkelsen 2001b (25)	Mannl.inf: 48 Tubal: 50 Begge: 2	132	Ingen	3,8	IA	15/83 (18)	IA	12	3/15 (20)
Qian 2005 (27)	46 PCOS	56	HMG	9,2	2,5	(9,4)	(13,4)	13	IA
Lin 2003 (15)	60 PCOS	35	FSH+hCG vs	21,9	3,8	(31,4)	(9,7)	16 single 4 sett tvil- linger (21 barn overlevde)	2 tidlige aborter 1 dødfødsel ved 17 uker. 1 singel født ved 24 uker og 1 sett tvillinger født ved 27 uker. Alle døde pga premature komplikasjoner
		33	hCG	23,1	3,8	(36,4)	(11,3)		
Söderström-Anttila 2005 (28)	Normale:191		Ingen	6,4	1,4 IVF	(31)	(22,6)	12	6(33,3)
			Ingen		1,5 ICSI	(21)	(20,0)	15	3(16,7)
			Ingen		1,7 (IVF)	(22,2)	(13,3)	2	0
			Ingen		2,0 (ICSI)	0	0	0	0
PCO: 20			Ingen	9,3	1,7 (IVF)	(52,9)	(34,5)	6	3 (33,3)
					1,7 (IVF)	(52,9)	(34,5)	6	3 (33,3)
PCOS: 28			Ingen	14,3	1,8 (ICSI)	(22,2)	(12,5)	1	1(50)
					1,8 (ICSI)	(22,2)	(12,5)	1	1(50)

* Malen til tabell 2 og 3 er hentet fra Jurema 2006 (3) IR= Implantasjonsrate; IA=Ikke angitt, a= fulgte graviditeter, b= regnet ut fra tall i artikkel: graviditeter – fødte barn, hCG= "Human chorionic gonadotropin, FSH= Follikelstimulerende hormon; HMG= human menopause gonadotropin

Tabell 3*. Obstetriske, perinatale og utviklingsmessige utfall hos IVM barn.

Forfatter (ref) Tidsperiode	Antall fødte barn	Single	Multiple (N barn)	Svangerskaps-alder ved fødsel	Fødselsvekt	Misdannelser ved fødsel	Graviditetsscreening og oppfølgingsstudier
Cha 2005 (30) 1995-2001	24	20	4 tvillinger	38,4 uker for single 34,6 uker for tvillinger	E(X) 3200 g for single E(X) 2400 g for tvillinger	1 hydrops fetalis 1 navlebrokk 1 ganespalte	Navlebrokk tvilling var 45X/46XY ved fostervannsprøve
Child 2002 (14) 1998-2000	25	10	12 tvillinger 3 trillinger	IA	IA	Ingen	IA
Dal Canto 2006 (20) 2004-2005	7	7	Ingen	To keisersnitt ved 35 og 36 uker pga komplisert fødsel og føtalt stress.	E(X) 3080 g	Ingen	IA
Le Du 2005 (21) 2002-2003	5	5	Ingen	IA	IA	Ingen	Eldste barn er 1 år: frisk. 2 års oppfølging planlagt.
Mikkelsen 2005 (26) 1999-2004	47 1 dødfødsel ved 42,3 uker	45	2 tvillinger	En ved 32 uker, pre- eklampsi. En ved 34 uker, tvillinger. Øvrige: Median 40 uker.	E(X) 3700 g.	1 soft palate	10-14 uker nakkefold ved UL: alle normale 18-22 uker U/S I 35 pts: alle normale CVS/Amniocentesis karyotype: 11/12 nor- male. Den unormale var arvet fra far. Cord blod karyotype. 21/21 normale.
Qian 2005 (27) 2000-2004	15	IA	IA	Ved termin	IA	Ingen	IA
Shu-Chi 2006 (16) 1999-2000	21	17	4 tvillinger	E(X) 38,1 uker for single 36 uker for tvillinger	2300 og 2800 g for tvilling- er Single: adekvat fødselsvekt for svangerskapsalder	Ingen unntatt 1 brystvorte 3 cm	Nevrologiske undersøkelser: alle normale unntatt 1 barn med epileptisk anfall med neg EEG + milde lærevansker og talefeil ved 21 mnd E(X) Bayley MDI score for IVM-barna (92,7 ±10,5) var ikke forskjellig fra kontrollgrup- pens (97,2±8,9).
Söderström-Anttila 2006 (28)1999-2004	46	40	6 tvillinger To tilfeller av "vanishing twins"	E(X) 40 uker	E(X) 3500 g for single E(X) 2600 g for tvillinger	Ingen.	Nevrologisk undersøkelse: 6 mnd: 3 barn milde utviklingsforsinkelser 12 mnd: 9 barn milde utviklingsforstyrrel- ser 2 år: E(X) MDI 104±9 (>85 er adekvat)

* Malen til tabell 2 og 3 er hentet fra Jurema 2006 (3). E(X)=gjennomsnitt; IA=Ikke angitt; MDI=Mental Developmental Index; EEG= electroencephalography;

Diskusjon

Siden IVM-metoden fortsatt er ny og få barn er født etter IVM på verdensbasis, finnes det foreløpig lite tilgjengelig informasjon i forhold til helse og utvikling hos IVM-barn. Vi inkluderte 17 publikasjoner som tok utgangspunkt i 8 unike datamaterialer. Få studier har fulgt barna etter fødsel, og de to som har rapporterte oppfølgingstid inntil 2 år. Langtidsoppfølgingsdata i forhold til helse og utvikling mangler. Det mangler gode randomiserte kontrollerte studier, og dokumentasjonsgrunnlaget for denne rapporten består av kontrollerte og ikke-kontrollerte studier.

De fleste av studiene er initiert av klinikkene selv. Vi kan ikke utelukke at det har vært en positiv seleksjon av pasienter og selektiv rapportering av gode resultater i disse studiene. Resultatene må derfor tolkes med en viss forsiktighet.

Hovedtyngden av den publiserte litteraturen fokuserer på bruken av IVM for infertile par der kvinnen har polycystiske eggstokker (PCO) eller polycystisk ovariesyndrom (PCOS). Disse kvinnene har økt risiko for komplikasjoner (ovarialt hyperstimuleringsyndrom) i forbindelse med hormonstimulering. Enkelte av de inkluderte artiklene har også inkludert kvinner med normale eggstokker eller par henvist pga mannlig infertilitet.

Graviditetsutfall

Vi fant at graviditetsratene per innsetting av embryo varierte mellom 0 og 36 %. Disse resultatene må vurderes ut fra hvilken praksis det enkelte laboratoriet har med antall embryo som innsettes. Naturlig nok vil graviditetsraten per pasient være høyere jo flere embryoer som settes inn per pasient.

Rapporterte rater for spontanaborter varierte mellom 17 og 63 %. Vi fant imidlertid ingen kontrollerte studier som hadde sammenlignende data på endepunktet spontanabort. Vi kan derfor ikke konkludere endelig om risikoen for spontanabort ved IVM-graviditeter sammenliknet med IVF-graviditeter med hormonstimulering av kvinnen. Variasjonen i abort-rater kan skyldes at studiene er heterogene med hensyn til bakgrunnsfaktorer hos kvinnene og med hensyn til definisjon av spontanaborter.

Helse og utvikling hos IVM-barna

Vi fant to gode studier som analyserte misdannelser og utviklingsavvik hos IVM-barn. Antall barn i disse to studiene er for lite til at man kan trekke generelle konklusjoner i forhold til sjeldne utviklingsavvik. Dersom man tar utgangspunkt i en forekomst av alvorlige misdannelser ved fødselstidspunktet på 2 %, må en studie omfatte ca 3000 fødte barn for å kunne vurdere risiko for en dobling av misdannelsesfrekvensen. Frekvensen av misdannelser må være 7-8 ganger forhøyet i IVM-gruppen dersom man skal kunne si noe ut fra et pasientmateriale på 190 barn gitt statistisk styrke på 0,9 og en p-verdi på 0,05. Foreløpige resultater fra studiene tyder imidlertid på at det ikke er en dramatisk økning i forekomsten av misdannelser.

Både den finske og den taiwanske studien rapporterte gode resultater for IVM-barn sammenliknet med standard-populasjonen (Söderström 2006, Shu-Chi 2006). Fraværet av misdannelser kan forklares med få tvillinger, fordi de i begge disse studiene satte de inn maksimum to egg og dermed holdt antall tvillingfødsler nede. I den finske studien kan de gode resultatene også forklares med at IVM-populasjonen bestod av relativt unge mødre uten helseproblemer. Gode resultater på nevrologiske tester kan også skyldes motivasjon hos foreldrene.

I den finske studien var andelen ett-åringer med mindre nevropsykologiske utviklingsavvik noe høyere enn i standard-populasjonen. Regresjonsanalysen viste ingen sammenheng med bakgrunnsfaktorer. Det er vanskelig å si noe om betydningen av dette funnet siden disse barna hadde normal utvikling ved 2 års alder. Flere og større studier med lengre oppfølging av barna inn i skolealder må til for å svare på spørsmålet.

Laboratoriedata

I dette arbeidet har vi ikke inkludert studier som kun rapporterer laboratoriedata. Slike studier vil kunne gi informasjon om forekomst av kromosomavvik, morfologiske forandringer og analyse av metyleringsmønstre. Det er imidlertid få studier som har sammenliknet disse utfallsmålene for embryo fra egg som er modnet in vivo med de som er modnet in vitro. Det foreligger resultater fra en studie som fant flere kromosomfeil og morfologiske avvik hos embryo fra in vitro modnende egg sammenliknet med in vivo modnende egg (31).

Publikasjoner på andre språk enn engelsk

Vi har begrenset denne rapporten til studier på engelsk. Vi har funnet en fransk publisering som rapporterte 32 graviditeter etter IVM i Frankrike (32). Den hadde imidlertid ingen data om barna. Vi kan ikke utelukke at det også finnes andre relevante data som ikke er publisert på engelsk.

Komplikasjoner for kvinnene

I denne rapporten har vi kun vurdert utfall for barna, og ikke komplikasjoner for kvinnene. Som nevnt innledningsvis åpner IVM for en mer skånsom behandling for PCOS-kvinner, enn tradisjonell IVF. Child 2002 fant at i kontrollgruppen, som bestod av kvinner som var blitt gravide etter konvensjonell IVF, fikk 11 % alvorlig eller moderat ovarial hyperstimuleringsyndrom. Som forventet var det ingen i IVM-gruppen som fikk slike reaksjoner (14).

Det er forøvrig ikke avklart hvorvidt den tradisjonelle hormonbehandlingen påvirker kreftrisiko (33).

KONKLUSJON

Det mangler gode randomiserte kontrollerte studier som har vurdert nytte og sikkerhet ved in vitro modning av egg ved assistert befruktning. Ingen studier har fulgt barna lenger enn to år.

De inkluderte studiene viser at IVM-modning gir mulighet for å oppnå graviditet med friske levedyktige fostre. IVM-teknologien kan imidlertid synes mindre effektiv enn tradisjonell IVF med hormonstimulering av kvinnene. Foreløpige rapporteringer viser gode resultater med hensyn til adekvat fødselsvekt, fravær av misdannelser og normal neurologisk utvikling hos IVM-barna. Vi kan imidlertid ikke utelukke at det har vært en positiv seleksjon av pasienter og selektiv rapportering av gode resultater i disse studiene. Resultatene må derfor tolkes med en viss forsiktighet.

For få IVM-barn er født og for få studier med for kort oppfølgingstid har fulgt barna etter fødsel til at man kan konkludere om risiko for misdannelser og neurologiske utviklingsavvik hos barn født etter IVM. Det ser imidlertid ikke ut til å være en dramatisk økning i forekomsten av misdannelser.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Tatt i betraktning de få barna som er født på verdensbasis inngår nær halvparten av disse i publikasjoner som vi har inkludert i denne rapporten. Til tross for at fagmiljøene i stor grad har publisert sine erfaringer med IVM-teknologien er det behov for prospektive sammenlignende studier som har grundigere og lengre oppfølging av barn født etter IVM.

Referanser

1. Liu J, Lu G, Qian Y et al. Pregnancies and births achieved from in vitro matured oocytes retrieved from poor responders undergoing stimulation in in vitro fertilization cycles.[see comment]. *Fertility & Sterility* 80(2):447-9, 2003.
2. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ et al. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertility & Sterility* 55(1):109-13, 1991.
3. Jurema MW, Nogueira D. In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction. [Review] [100 refs]. *Fertility & Sterility* 86(5):1277-91, 2006.
4. Ertzeid G, Fedorcsak P, Abyholm T et al. [Elective single embryo transfer in assisted reproduction]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126: 3101-2.
5. Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod* 2006; 21: 210-6.
6. Romundstad LB, Sunde A, Kjøtrold S et al. [Elective single embryo transfer in assisted reproduction] 2161. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126: 3098-100.
7. Norsk elektronisk legehåndbok. 2007.
8. Medisinsk fødselsregister, Folkehelseinstituttet. <http://www.fhi.no>. 2007.
9. Tanbo T., Bakketeig L.S, Jacobsen G, Ørstavik K.H., Lie R.T., Lyngstadaas A. Barn født etter intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. SMM-rapport Nr 3/2002. Senter for medisinsk metodevurdering, 23-5-2002.
10. Tanbo T., Bakketeig L.S, Jacobsen G, Ørstavik K.H., Lie R.T., Lyngstadaas A. Barn født etter intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. SMM-rapport Nr 3/2002. Senter for medisinsk metodevurdering, 23-5-2002.
11. Tanbo T., Bakketeig L.S, Jacobsen G, Ørstavik K.H., Lie R.T., Lyngstadaas A. Barn født etter intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. SMM-rapport Nr 3/2002. Senter for medisinsk metodevurdering, 23-5-2002.

12. Tanbo T., Bakketeig L.S, Jacobsen G, Ørstavik K.H., Lie R.T., Lyngstadaas A. Barn født etter intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. SMM-rapport Nr 3/2002. Senter for medisinsk metodevurdering, 23-5-2002.
13. Child TJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B et al. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertility & Sterility* 76(5):936-42, 2001.
14. Child TJ, Phillips SJ, Abdul-Jalil AK et al. A comparison of in vitro maturation and in vitro fertilization for women with polycystic ovaries. *Obstetrics & Gynecology* 100(4):665-70, 2002.
15. Lin Y-H, Hwang J-L, Huang L-W et al. Combination of FSH priming and hCG priming for in-vitro maturation of human oocytes. *Human Reproduction* Vol 18(8)(pp 1632-1636), 2003 Date of Publication: 01 AUG 2003 2003; 1632-6.
16. Shu-Chi M, Jiann-Loung H, Yu-Hung L et al. Growth and development of children conceived by in-vitro maturation of human oocytes. *Early Human Development* Vol 82(10)(pp 677-682), 2006 2006; 677-82.
17. Cha KY, Han SY, Chung HM et al. Pregnancies and deliveries after in vitro maturation culture followed by in vitro fertilization and embryo transfer without stimulation in women with polycystic ovary syndrome.[see comment]. *Fertility & Sterility* 73(5):978-83, 2000.
18. Cha KY, Chung HM, Lee DR et al. Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertility & Sterility* 83(5):1461-5, 2005.
19. Cha KY, Lee DR, Cho JH et al. In vitro maturation of immature oocytes and IVF/ICSI in PCOS patients. *Journal of the Indian Medical Association* Vol 104(8)(pp 446-448+473), 2006 2006; 446-8+473.
20. Dal Canto MB, Mignini RM, Brambillasca F et al. IVM--the first choice for IVF in Italy. *Reproductive Biomedicine Online* 13(2):159-65, 2006.
21. Le Du A, Kadoch IJ, Bourcigaux N et al. In vitro oocyte maturation for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome: the French experience. *Human Reproduction* 1920; 420-4.
22. Mikkelsen AL, Smith SD, Lindenberg S. In-vitro maturation of human oocytes from regularly menstruating women may be successful without follicle stimulating hormone priming. *SO: Human reproduction (Oxford, England)* 1999; 14: 1847-51.
23. Mikkelsen AL, Smith S, Lindenberg S. Impact of oestradiol and inhibin A concentrations on pregnancy rate in in-vitro oocyte maturation. *Human Reproduction* 15(8):1685-90, 2000.
24. Mikkelsen AL, Lindenberg S. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: A randomized prospective study. *Reproduction* Vol 122(4)(pp 587-592), 2001 2001; 587-92.
25. Mikkelsen AL, Andersson AM, Skakkebaek NE et al. Basal concentrations of oestradiol may predict the outcome of in-vitro maturation in regularly menstruating women. *Human Reproduction* 16(5):862-7, 2001.

26. Mikkelsen AL. Strategies in human in-vitro maturation and their clinical outcome. *Reproductive Biomedicine Online* Vol 10(5)(pp 593-599), 2005 2005; 593-9.
27. Qian Y, Feng T, Chen J et al. Fertilization of in vitro matured human oocytes by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using ejaculated and testicular spermatozoa. *Asian Journal of Andrology* Vol 7(1)(pp 39-43), 2005 2005; 39-43.
28. Soderstrom-Anttila V, Makinen S, Tuuri T et al. Favourable pregnancy results with insemination of in vitro matured oocytes from unstimulated patients. *Human Reproduction* 1920; 1534-40.
29. Soderstrom-Anttila V, Salokorpi T, Pihlaja M et al. Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes. *Human Reproduction* Vol 21(6)(pp 1508-1513), 2006 2006; 1508-13.
30. Cha KY, Chung HM, Lee DR et al. Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2005; 83: 1461-5.
31. DeScisciolo C, Wright DL, Mayer JF et al. Human embryos derived from in vitro and in vivo matured oocytes: analysis for chromosomal abnormalities and nuclear morphology. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 17(5):284-92, 2000.
32. Lornage J. [In vitro maturation: the French experience]. [French]. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 35(5 Pt 2):2S3-2S7, 2006.
33. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 85: 819-26.
34. Cha KY, Han SY, Chung HM et al. Pregnancies and deliveries after in vitro maturation culture followed by in vitro fertilization and embryo transfer without stimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 978-83.
35. Child TJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B et al. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76: 936-42.
36. Ao A, Jin S, Rao D et al. First successful pregnancy outcome after preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in embryos generated from natural-cycle in vitro fertilization combined with an in vitro maturation procedure.[see comment]. *Fertility & Sterility* 85(5):1510 e9-11, 2006.
37. Barnes FL, Crombie A, Gardner DK et al. Blastocyst development and birth after in vitro maturation of human primary oocytes, intracytoplasmic sperm injection and assisted hatching. *Hum Reprod* 1995; 10: 3243-7.
38. Check ML, Brittingham D, Check JH et al. Pregnancy following transfer of cryopreserved-thawed embryos that had been a result of fertilization of all in vitro matured metaphase or germinal stage oocytes. Case report. *Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology* Vol 28(2)(pp 69-70), 2001 2001; 69-70.
39. Chian RC, Gulekli B, Buckett WM et al. Pregnancy and delivery after cryopreservation of zygotes produced by in-vitro matured oocytes retrieved from a woman with polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction* 16(8):1700-2, 2001.

40. Chian RC, Buckett WM, Abdul Jalil AK et al. Natural-cycle in vitro fertilization combined with in vitro maturation of immature oocytes is a potential approach in infertility treatment. *Fertil Steril* 2004; 82: 1675-8.
41. Chiu TT, Briton-Jones CM, Rogers MS et al. Birth of twins using in vitro matured oocytes and cryopreserved semen from a male with carcinoma of the penis. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 40(4):475-6, 2000.
42. De Vos A, Van D, V, Joris H et al. In-vitro matured metaphase-I oocytes have a lower fertilization rate but similar embryo quality as mature metaphase-II oocytes after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 14(7):1859-63, 1999.
43. Edirisinghe WR, Junk SM, Matson PL et al. Birth from cryopreserved embryos following in-vitro maturation of oocytes and intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction* 12(5):1056-8, 1997.
44. Friden B, Hreinsson J, Hovatta O. Birth of a healthy infant after in vitro oocyte maturation and ICSI in a woman with diminished ovarian response: case report. *Human Reproduction* 1920; 2556-8.
45. Fuchinoue K, Nakajo Y, Yagi A et al. Successful pregnancy and delivery following combined treatment of in vitro maturation (IVM) and testicular sperm extraction (TESE): a case report. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 21(10):371-3, 2004.
46. Godin PA, Gaspard O, Thonon F et al. Twin pregnancy obtained with frozen-thawed embryos after in vitro maturation in a patient with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 1920; 347-50.
47. Hashimoto S, Murata Y, Kikkawa M et al. Successful delivery after the transfer of twice-vitrified embryos derived from in vitro matured oocytes: A case report. *Human Reproduction* Vol 22(1)(pp 221-223), 2007 2007; 221-3.
48. Jaroudi KA, Hollanders JM, Sieck UV et al. Pregnancy after transfer of embryos which were generated from in-vitro matured oocytes. *Human Reproduction* 12(4):857-9, 1997.
49. Kanaya H, Murata Y, Oku H et al. Successful monozygotic twin delivery following in vitro maturation of oocytes retrieved from a woman with polycystic ovary syndrome: case report. *Human Reproduction* 21(7):1777-80, 2006.
50. Kyono K, Fukunaga N, Haigo K et al. Successful delivery following cryopreservation of zygotes produced by in vitro matured oocytes retrieved from a woman with polycystic ovarian syndrome-like disease: a case report. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 1919; 390-3.
51. Menezo YJ, Nicollet B, Rollet J et al. Pregnancy and delivery after in vitro maturation of naked ICSI-GV oocytes with GH and transfer of a frozen thawed blastocyst: case report. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 23(1):47-9, 2006.
52. Nagy ZP, Cecile J, Liu J et al. Pregnancy and birth after intracytoplasmic sperm injection of in vitro matured germinal-vesicle stage oocytes: case report. *Fertility & Sterility* 65(5):1047-50, 1996.
53. Otsuki J, Momma Y, Takahashi K et al. Case report: Timed IVM followed by ICSI in a patient with immature ovarian oocytes. *Reproductive Biomedicine Online* Vol 13(1)(pp 101-103), 2006 Article Number: 2158 2006; 101-3.

54. Son WY, Lee SY, Chang MJ et al. Pregnancy resulting from transfer of repeat vitrified blastocysts produced by in-vitro matured oocytes in patient with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biomedicine Online* 10(3):398-401, 2005.
55. Son WY, Park SJ, Hyun CS et al. Successful birth after transfer of blastocysts derived from oocytes of unstimulated woman with regular menstrual cycle after IVM approach. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 1919; 541-3.
56. Trounson A, Wood C, Kausche A. In vitro maturation and the fertilization and developmental competence of oocytes recovered from untreated polycystic ovarian patients. *Fertility & Sterility* 62(2):353-62, 1994.
57. Tucker MJ, Wright G, Morton PC et al. Birth after cryopreservation of immature oocytes with subsequent in vitro maturation. *Fertility & Sterility* 70(3):578-9, 1998.
58. Yun Q, Ting F, Chen J et al. Pregnancies and births resulting from in vitro matured oocytes fertilized with testicular spermatozoa. *Journal of Assisted Reproduction & Genetics* 22(3):133-6, 2005.

Vedlegg

VEDLEGG 1: HABILITETSERKLÆRINGER FRA EKSTERNE FAGFELLER

Navn	Arbeidssted	Kommersielle interesser eller bindinger som kan stå i konflikt med en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget i prosjektet
Tom Tanbo	Rikshospitalet- Radiumhospitalet Helseforetak	Ingen
Nicolai Holst	Fertilitetssenteret, Aleris Sykehus	Eier direkte og indirekte 277,590 aksjer i MediCult AS. Broren, Jens Holst, er styreformann i MediCult AS.
Arne Sunde	St. Olavs hospital	Arbeidet for MediCult på heltid i Danmark i 1999 og deler av 2000, og frem til 2002 som konsulent. Konsulent Aleris 2002-2006. Gründer, aksjonær og konsulent for CellCura.

VEDLEGG 2: SØKESTRATEGI

Ovid MEDLINE

- 1 ivm.tw.
- 2 (in adj vitro adj2 matur\$.tw.
- 3 1 or 2
- 4 Oocytes/
- 5 oocyte\$.tw.
- 6 ovum\$.tw.
- 7 ova.tw.
- 8 egg\$.tw.
- 9 exp reproductive techniques, assisted/
- 10 or/4-9
- 11 3 and 10
- 12 limit 11 to humans
- 13 limit 12 to yr="1990 - 2007"

Ovid EMBASE

- 1 ivm.tw.
- 2 (in adj vitro adj2 matur\$.tw.
- 3 1 or 2
- 4 Oocyte Maturation/
- 5 In Vitro Study/
- 6 in vitro.tw.
- 7 4 and (5 or 6)
- 8 3 or 7
- 9 exp oocyte/
- 10 oocyte\$.tw.
- 11 ovum\$.tw.
- 12 ova.tw.
- 13 egg\$.tw.
- 14 exp infertility therapy/
- 15 or/9-14
- 16 8 and 15
- 17 limit 16 to human
- 18 limit 17 to yr="1990 - 2007"

Cochrane Library Issue 1, 2007

- #1 (ivm):ti or (ivm):ab or "in vitro" near/2 matur*:ti or "in vitro" near/2 matur*:ab
- #2 MeSH descriptor Oocytes explode all trees
- #3 (oocyte* or ovum or ova or egg*):ab or (oocyte* or ovum or ova or egg*):ti
- #4 MeSH descriptor Reproductive Techniques, Assisted explode all trees
- #5 (#2 OR #3 OR #4)
- #6 (#1 AND #5), from 1990 to 2007

I tillegg søkt CRD (DARE/HTA). Ingen treff som ikke var dekket av Cochrane Library.

VEDLEGG 3: SJEKKLISTE FOR STUDIEKVALITET

Sjekkliste for pasientserier⁷

Inkluderes vanligvis bare når dette er den eneste måten å belyse bivirkninger på.

	Ja	Delvis uklart	Nei
1 Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe?			
2 Var det sikret at utvalget ikke er for selektert?			
3 Var inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?			
4 Er svarprosenten høy nok?			
5 Var alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdommen?			
6 Var oppfølgingen tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunkter?			
7 Ble objektive kriterier benyttet for å vurdere endepunktet?			
8 Ved sammenlikninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet og prognostiske faktorerers fordeling beskrevet?			
9 Var registreringen av data prospektiv?			
Samlet kvalitetsvurdering av studien (intern validitet):			

Høy kvalitet Brukes hvis alle eller nesten alle kriteriene fra sjekklisten er oppfylt.¹⁰ Eventuelle svakheter kan ikke endre studiens konklusjon.

Middels kvalitet Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt eller hvis kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Det antas likevel at det er liten sjanse for at svakheter faktisk kunne ha endret studiens konklusjon.

Lav kvalitet Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Svakheter kan innebære at studiens konklusjon er gal.

Spørsmål 1 er fjernet i den tilpassede sjekklisten fordi IVM-studiene omfatter hele populasjonen. Spørsmål 2 er omformulert av samme grunn. Spørsmål 4 er omformulert fordi spørreskjema ikke er så aktuelt i disse kliniske studiene. Spørsmål 5 dekkes av spørsmål 3.

VEDLEGG 4: EVIDENSTABELLER

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments on quality:										
<p>Author, year of publication and country: Cha et al, 2005, Korea (18)*</p> <p>Journal: Fertility and Sterility</p> <p>Title: Obstetric outcome of patients with polycystic ovary syndrome treated by in vitro maturation and in vitro fertilization-embryo transfer.</p>	<p>Study design: Prospective observational study</p> <p>Setting: University fertility clinic. No control group. Compares with the literature.</p> <p>Population and intervention: 139 women with PCOS undergoing 203 IVM treatment cycles. Immature oocytes were retrieved from unstimulated patients.</p> <p>Time period: 1995-2001</p> <p>Outcome measure: Pregnancy and obstetric outcome Abortion rate Major congenital anomaly</p>	<p>Results:</p> <table border="1"> <tr> <td>Pregnancy rate per transfer (%):</td> <td>41/203 (20.2)</td> </tr> <tr> <td>No. of pregnancies followed up</td> <td>38/41</td> </tr> <tr> <td>Abortion rate per follow-up (%)</td> <td>14/38 (36.8)</td> </tr> <tr> <td>Live birth rate per follow-up (%)</td> <td>24/38 (63.2)</td> </tr> <tr> <td>Live birth rate per ET* cycles (%)</td> <td>24/187 (12.8)</td> </tr> </table> <p>*ET=Embryo Transfer</p> <p>Three congenital anomalies (7, 9 %) were noted, including two major congenital anomalies (5,3%): Hydrops fetalis (n=1, medical abortion), omphalocele (n=1, intrauterine fetal death) and cleft palate (n=1).</p> <p>Conclusion as stated by the authors: The abortion rate and obstetric complications of pregnancies conceived by IVM-ET in women with PCOS were comparable with those of other women with PCOS treated by conventional IVF-ET. The major malformation rate was comparable with that of ICSI patients in previous studies. IVM followed by IVF-ET seems to be a useful treatment option for women with PCOS, thus avoiding the risk of ovarian hyperstimulation syndrome.</p>	Pregnancy rate per transfer (%):	41/203 (20.2)	No. of pregnancies followed up	38/41	Abortion rate per follow-up (%)	14/38 (36.8)	Live birth rate per follow-up (%)	24/38 (63.2)	Live birth rate per ET* cycles (%)	24/187 (12.8)	<p>Comments:</p> <p>1 Unclear 2 Yes 3 Yes 4 Yes 5 No for chromosome analysis. Yes for other outcomes. 6 Yes 7 Irrelevant 8 Yes</p> <p>Quality of the study: High quality</p>
Pregnancy rate per transfer (%):	41/203 (20.2)												
No. of pregnancies followed up	38/41												
Abortion rate per follow-up (%)	14/38 (36.8)												
Live birth rate per follow-up (%)	24/38 (63.2)												
Live birth rate per ET* cycles (%)	24/187 (12.8)												

*Publications on the same dataset: Cha 2000 (34), Cha 2006(19)

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments on quality																																				
<p>Author, year of publication and country: Child TJ et al 2002, Canada (14)*</p> <p>Journal: Obstetrics & Gynecology</p> <p>Title: A comparison of in vitro maturation and in vitro fertilization for women with polycystic ovaries.</p> <p>Study design: Controlled trial. Setting: Reproductive Center. IVM and IVF cycles matched for age and cause of infertility.</p>	<p>Population: Women with polycystic ovaries classified into three groups: mild, moderate, and severe. The groups are defined in the article. All IVM and all IVF cycles in these groups in the center were included. 107 IVM cycles (83 women), 107 IVF cycles (81 women). There were no differences in mean age, previous number of IVF cycles undertaken, or infertility diagnosis between treatment groups.</p> <p>Time period: Feb 1998- Nov 2000</p> <p>Intervention: <u>Study group:</u> IVM with no ovarian stimulation. Priming with 10.000IU of hCG subcutaneously 36 hours before oocyte retrieval. Mean number embryos transferred: 3.2 ±0.9 <u>Control group:</u> Standard IVF. Mean number embryos transferred: 2.7±0.8</p> <p>Outcome measure: Pregnancy rate (pregnancy defined as positive serum hCG taken 16 days after oocyte fertilization had a concentration of greater than 25 IU/L. Live births Ovarian hyperstimulation syndrome</p>	<p>Results:</p> <table border="1" data-bbox="992 331 1675 946"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVM</th> <th>IVF</th> <th>OR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No. of cycles</td> <td>107</td> <td>107</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pregnancy</td> <td>28 (26.2)</td> <td>41 (38.3)</td> <td>0.57 (0.31,1.06)</td> </tr> <tr> <td>Clinical pregnancy</td> <td>23 (21.5)</td> <td>36 (33.7)</td> <td>0.54 (0.28,1.04)</td> </tr> <tr> <td>Live birth</td> <td>17 (15.9)</td> <td>28 (26.2)</td> <td>0.53 (0.26,1.10)</td> </tr> <tr> <td>Multiple live births</td> <td>7 (41.2)</td> <td>10 (37.0)</td> <td>1.26 (0.30,5.11)</td> </tr> <tr> <td>Twins</td> <td>6</td> <td>9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Triplets</td> <td>1</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ovarian hyperstimulation syndrome</td> <td>0</td> <td>12 (11.2)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Conclusion as stated by the authors: The results suggest that for women with polycystic ovaries who require assisted conception treatment, IVM is a promising alternative to stimulated IVF.</p>		IVM	IVF	OR(95%CI)	No. of cycles	107	107		Pregnancy	28 (26.2)	41 (38.3)	0.57 (0.31,1.06)	Clinical pregnancy	23 (21.5)	36 (33.7)	0.54 (0.28,1.04)	Live birth	17 (15.9)	28 (26.2)	0.53 (0.26,1.10)	Multiple live births	7 (41.2)	10 (37.0)	1.26 (0.30,5.11)	Twins	6	9		Triplets	1	1		Ovarian hyperstimulation syndrome	0	12 (11.2)		<p>Comments:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Yes 2 Yes 3 No, info on cycles, not women 4 Unclear 5 Yes 6 Yes 7 Unclear, data not shown 8 Yes <p>Patients were not randomised, but chose IVM or IVF-treatment.</p> <p>Quality of the study: Medium</p>
	IVM	IVF	OR(95%CI)																																				
No. of cycles	107	107																																					
Pregnancy	28 (26.2)	41 (38.3)	0.57 (0.31,1.06)																																				
Clinical pregnancy	23 (21.5)	36 (33.7)	0.54 (0.28,1.04)																																				
Live birth	17 (15.9)	28 (26.2)	0.53 (0.26,1.10)																																				
Multiple live births	7 (41.2)	10 (37.0)	1.26 (0.30,5.11)																																				
Twins	6	9																																					
Triplets	1	1																																					
Ovarian hyperstimulation syndrome	0	12 (11.2)																																					

*Publication on the same dataset: Child 2001 (35)

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments on quality												
<p>Author, year of publication and country: Dal Canto 2006, Italy (20)</p> <p>Journal: Reproductive Bio-medicine Online</p>	<p>Population: All couples attending the centre with maternal age under 40 years were included</p> <p>152 patients 207 IVM-ICSI cycles Average age: 32.2 years (range 21-39)</p> <p>Indication for IVF: Male factor, PCOS, Unexplained. Excluded: Patients with endometriosis or ovarian cysts. Patients over 39 years.</p>	<p>Results when more than one embryo were transferred:</p> <table border="1"> <tr> <td>Pregnancy rate per embryo transfer</td> <td>15.2 % (25/164)</td> </tr> <tr> <td>Pregnancy rate per patient:</td> <td>20.5 % (25/122)</td> </tr> <tr> <td>Clinical miscarriage rate</td> <td>24.0 % (6/25) 19 ongoing</td> </tr> <tr> <td>Deliveries up to now:</td> <td>7 healthy children, all singletons</td> </tr> </table> <p>Results when only one embryo was transferred:</p> <table border="1"> <tr> <td>Pregnancy rate per embryo transfer</td> <td>8.9 % (5/56)</td> </tr> <tr> <td>Pregnancy rate per patients</td> <td>9.4 % (5/53)</td> </tr> </table> <p>Conclusion as stated by the authors: IVM appears to be an effective and convenient option for infertile couples with male factor or unexplained infertility as well as for PCO patients and high responders.</p>	Pregnancy rate per embryo transfer	15.2 % (25/164)	Pregnancy rate per patient:	20.5 % (25/122)	Clinical miscarriage rate	24.0 % (6/25) 19 ongoing	Deliveries up to now:	7 healthy children, all singletons	Pregnancy rate per embryo transfer	8.9 % (5/56)	Pregnancy rate per patients	9.4 % (5/53)	<p>Comments:</p> <p>1 Yes 2 Yes 3 Yes 4 No. 5 No 6 Def pregnancy OK, def miscarriage lacking. No info on examinations of child after birth 7 Irrelevant 8 Yes</p> <p>Quality of the study: Low quality</p>
Pregnancy rate per embryo transfer	15.2 % (25/164)														
Pregnancy rate per patient:	20.5 % (25/122)														
Clinical miscarriage rate	24.0 % (6/25) 19 ongoing														
Deliveries up to now:	7 healthy children, all singletons														
Pregnancy rate per embryo transfer	8.9 % (5/56)														
Pregnancy rate per patients	9.4 % (5/53)														
<p>Title: IVM-the first choice for IVF in Italy</p> <p>Study design: Reproductive Medicine Centre, Monza, Italy Case series without comparision Compares with the literature</p>	<p>Intervention: IVM-ICSI PCOS had priming with FSH Average number of embryos per transfer: 2.1 Absence of morphological embryo selection</p> <p>Time period: July 2004-September 2005</p> <p>Outcome measure: Maturation data Pregnancy rate Clinical pregnancy defined by evidence of a fetal heart-beat by ultrasound. Clinical miscarriage rate</p>														

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments on quality:																					
<p>Author, year of publication and country: Le Du et al, 2005, France (21)</p> <p>Journal: Human Reproduction</p> <p>Title: In vitro oocyte maturation for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome: the French experience.</p>	<p>Study design: 33 patients. Setting: Reproductive Medicine and Biology centre of Antoine Beclere Hospital</p> <p>Population and intervention: 45 unstimulated cycles of IVM in 33 women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) Mean age 32.4 ± 3.4 years</p> <p>Time period: 2002-2003</p> <p>Outcome measures: Clinical pregnancy-rate Ongoing pregnancy/babies born Results of clinical examination carried out at birth</p>	<p>Results:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>Mean ± SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cycles</td> <td>45</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Embryos transferred</td> <td>103</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>Clinical pregnancies^a</td> <td>9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Clinical miscarriage 1. trimester</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ongoing pregnancy</td> <td>6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Births</td> <td>5 (+1)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>a--Fetal heart beat</small></p> <p>Five children were delivered at full term, in good health. One pregnancy is ongoing. The children are all followed up by examination when they are 1 and 2 years old. They are healthy, the oldest being 1 year old.</p> <p>Conclusion as stated by the authors: Our results show that IVM may be offered as an alternative to conventional IVF and to ovarian drilling in women with PCOS. The role of IVM in the therapeutic armamentarium for this condition should be further clarified.</p>		n	Mean ± SD	cycles	45		Embryos transferred	103	2.5	Clinical pregnancies ^a	9		Clinical miscarriage 1. trimester	3		Ongoing pregnancy	6		Births	5 (+1)		<p>Comments:</p> <p>1 Unclear 2 Yes 3 Yes 4. 1 out of 6 pregnancies was still ongoing 5 Yes 6 No def of miscarriage. The clinical examination of the children is poorly described. Pregnancy well defined. 7 Irrelevant 8 Yes</p> <p>Quality of the study: Medium</p>
	n	Mean ± SD																						
cycles	45																							
Embryos transferred	103	2.5																						
Clinical pregnancies ^a	9																							
Clinical miscarriage 1. trimester	3																							
Ongoing pregnancy	6																							
Births	5 (+1)																							

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments on quality:
<p>Author, year of publication and country: Mikkelsen et al 2005, Denmark (26)*</p> <p>Journal: Reproductive Biomedicine Online</p> <p>Title: Strategies in human in-vitro maturation and their clinical outcome.</p>	<p>Study design: Case series. No control group.</p> <p>Population: All IVM-children in Denmark. 47 children: 45 singletons and two twins. Mean age of the mothers 31 years (26-38).</p> <p>Time period: From the beginning of the IVM-programme to August 2004.</p> <p>Outcome measure: Observable abnormalities Karyotype Preterm deliveries Stillbirths Health of children</p>	<p>Results: Malformations: One girl was born with a soft cleft palate, otherwise healthy. No further malformations were observed. Karyotype: Chromosomal analyses performed by CVS or amniocentesis in 12 fetuses; all but one were normal. In 21 more cases, karyotyping was performed on cord blood obtained at delivery and all were normal. Preterm deliveries: Two preterm deliveries Stillbirths: One pregnancy resulted in the delivery of a dead female child at gestational age 42 weeks. According to the delivery ward, the death had no relation to the method by which the patient became pregnant. The child had no observable abnormalities. Health of the children: The remaining children are all healthy, the oldest child being 6 years old.</p> <p>Conclusion as stated by the authors: The author does not conclude regarding the outcome measures relevant for this report.</p>	<p>Comments: 1 Yes, all deliveries 2 Little info on the population of mothers. 3 Yes for the children, no for the mothers. 4 Yes 5 No for karyotype (34/47). Yes for malformations. The examinations of health and development of children is poorly described 6 Yes, except for definition of health 7 Irrelevant 8 Yes</p> <p>Quality of the study: Medium</p>

*Publications on the same dataset: Mikkelsen 1999 (22), 2000 (23), 2001a (24) , 2001b (25)

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments on quality:										
<p>Author, year of publication and country:</p> <p>Qian et al 2005, China (27)</p> <p>Journal:</p> <p>Asian Journal of Andrology</p> <p>Title:</p> <p>Fertilization of in vitro matured human oocytes by intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using ejaculated and testicular spermatozoa.</p>	<p>Study design: Case series</p> <p>Setting: University hospital</p> <p>Reporting all the IVM-treatments.</p> <p>No external control group.</p> <p>Population and intervention:</p> <p>56 IVM cycles in 46 women with polycystic ovarian with gonadotropin.</p> <p>Mean female age: 30.8</p> <p>Insemination by ICSI using sperm from ejaculate or sperm retrieved from the testis. Patients were grouped according to the semen parameters of their male partners. The two groups are put together here.</p> <p>Time period:</p> <p>2000-2004</p> <p>Outcome measure:</p> <p>Clinical pregnancy rate</p> <p>Children born</p> <p>Health of the children</p>	<p>Results:</p> <table border="1" data-bbox="1003 331 1357 703"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cycle number</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Embryos transferred total</td> <td>149</td> </tr> <tr> <td>mean</td> <td>2.5</td> </tr> <tr> <td>Clinical pregnancy rate (%)</td> <td>7 (32,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>A total of 15 babies in the two groups were healthy delivered at term.</p> <p>Conclusion as stated by the authors:</p> <p>It appears that IVM combined with ICSI using testicular spermatozoa can produce healthy infants, while the normal fertilization rate of in vitro matured oocytes after ICSI using testicular spermatozoa was significantly lower than using the ejaculated spermatozoa.</p>		Total	Cycle number	56	Embryos transferred total	149	mean	2.5	Clinical pregnancy rate (%)	7 (32,9)	<p>Comments:</p> <p>1 Unclear</p> <p>2 Yes, women with PCO. No info on history of infertility and IVF.</p> <p>3 Unclear</p> <p>4 Unclear whether pregnancies were still ongoing</p> <p>5 Outcome measures could be better defined.</p> <p>Poor information on clinical examination of the children.</p> <p>6 Yes</p> <p>7 Irrelevant</p> <p>8 Yes</p> <p>Quality of the study:</p> <p>Medium</p>
	Total												
Cycle number	56												
Embryos transferred total	149												
mean	2.5												
Clinical pregnancy rate (%)	7 (32,9)												

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments on quality												
<p>Author, year of publication and country: Shu-Chi et al 2006, Taiwan (16)*</p> <p>Journal: Early Human Development</p> <p>Title: Growth and development of children conceived by in-vitro maturation of human oocytes</p>	<p>Study design: Matched comparison model. Setting: Obstetric center of reproductive medicine</p> <p>Population: Study group: 21 IVM children (two pairs of twins) All children between 6 and 24 months of age. All mothers had polycystic ovarian syndrome (PCOS)</p> <p>Control group: 21 non-IVM children, born after spontaneous pregnancy. No difference in maternal age between groups.</p> <p>Intervention: hCG priming for oocyte retrieval, in-vitro maturation, ICSI.</p> <p>Time period: 1999-2000</p> <p>Outcome measure: Karyotype Major and minor malformations (general pediatric examination) Mental and motor development: Bayley Scales, Mental Development Index (MDI) Psychomotor Development Index (PDI)</p>	<p>Results: All children had normal karyotype</p> <p>Growth parameters were within normal limits in both groups.</p> <p>No significant major or minor malformations.</p> <p>One child had right breast nodule with the diameter of 3 cm and one child had an auricular hemangioma 2 cm in diameter in the study group.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>IVM</th> <th>Non-IVM</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bayley MDI (mean±SD)</td> <td>92.7±10.5</td> <td>97.2±8.9</td> <td>0.07</td> </tr> <tr> <td>Bayley PDI (mean±SD)</td> <td>96.7±8.9</td> <td>96.2±7.1</td> <td>0.82</td> </tr> </tbody> </table> <p>Conclusion as stated by the authors: Our results suggest that IVM children grow and develop similarly to their non-IVM controls during infancy and early childhood. It can be conservatively concluded that when an IVM pregnancy is carried to term and singleton, yielding to apparently healthy infants, the infant can be expected to develop and thrive similarly to his non-IVM conceived peer.</p> <p>There is no more information available on the subsequent growth and development beyond the early childhood. The evidence is thus limited and we cannot absolutely certain that there are no long-term consequences of IVM children. Further follow-up is warranted.</p>		IVM	Non-IVM	p	Bayley MDI (mean±SD)	92.7±10.5	97.2±8.9	0.07	Bayley PDI (mean±SD)	96.7±8.9	96.2±7.1	0.82	<p>Comments:</p> <p>1 Yes, all children from a RCT included (Lin 2002) There might be other IVM-children born outside this trial.</p> <p>2 Yes. OK information on background data.</p> <p>3 Yes</p> <p>4 Yes</p> <p>5 Yes, up to 2 years</p> <p>6 Outcome measures are well defined and measured</p> <p>7 Yes</p> <p>8 Yes</p> <p>No info on allocation to groups.</p> <p>Blinded outcome assessment. (The investigators did not know the status of the IVM and non-IVM subjects when they were examined for health status</p> <p>Quality of the study: High</p>
	IVM	Non-IVM	p												
Bayley MDI (mean±SD)	92.7±10.5	97.2±8.9	0.07												
Bayley PDI (mean±SD)	96.7±8.9	96.2±7.1	0.82												

*Publication on the same dataset: Lin 2003 (15)

Study	Study characteristics	Results and conclusions	Comments on quality												
<p>Author, year of publication and country: Söderström-Anttila et al 2006; Finland (29)</p> <p>Journal: Human Reproduction</p> <p>Title: Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes.</p> <p>Publication on the same dataset: Söderström-Anttila 2005(28)</p>	<p>Study design: Case series study. Setting: Infertility clinic, Helsinki. Compares to Finnish national standards and the general population of Finnish children.</p> <p>Time period: 1999-2004</p> <p>Population and intervention: All deliveries in the time period. 218 women underwent 275 fresh IVF cycles, both IVF-IVF and IVF-ICSI. 2 women had transferred frozen-thawed IVF embryos.</p> <p>Mean ± SD age of women: 31.2± 3.9 years. Duration of infertility: 43.9±29.7 months.</p> <p>Indication for ART: Tubal only: 4, other female only: 10, male factor: 10, unexplained: 6, multiple causes: 13, 9 women had PCO ovaries and 34 had regular cycles with normal ovaries</p> <p>Outcome measure: Obstetric complications.</p> <p>Growth and development assessed at 12 months using Muenchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED). Development at 24 months using Bayley Scales of Infants</p>	<p>Results: No perinatal deaths.</p> <p>40 deliveries – 46 children (37 singletons and 3 sets of twins)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Singleton (n=40)</th> <th>Twin (n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SGA¹ n (%)</td> <td>3(7.5%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Perinatal mortality</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Malformations</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹Small for gestational age</p> <p><u>Physical growth:</u> The three SGA children had caught up the normal growth charts by 1 year of age. The article presents data on mean height and mean height-related weights at 12 months and 2 years. Two of the girls had a weight below the 10%line at 1 year of age and one of them still at 2 years. 2 of the girls were slightly overweight at 2 years of age.</p> <p><u>Neurological development:</u></p> <p>At 12 months: 9 children had an atypical development.</p> <p>At 24 months: 1 child fell in the group of minor delay.</p> <p><u>Conclusion as stated by the authors:</u> The obstetric and perinatal outcome was good. There were very few SGA babies. A small number of twin births and a low incidence of ART-connected complications, such as preterm delivery, affected probably the perinatal outcome positively. Minor developmental delay was overexpressed at 12 months, but the development of the children was normal at 2 years.</p>		Singleton (n=40)	Twin (n=6)	SGA ¹ n (%)	3(7.5%)	0	Perinatal mortality	0	0	Malformations	0	0	<p>Comments:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Yes, all deliveries 2 Yes, well documented. 3 Yes, flow chart of the total study population. Gives account for losses of follow-up. 4 At 24 months; Bayley Scales completed in 35/43 children 5 Outcome measures are well defined. 6 Yes 7 Irrelevant 8 Yes <p>Multilinear regression analysis is done to investigate relationships between developmental outcome and different risk factor variables (data not shown)</p> <p>Quality of the study: High quality</p>
	Singleton (n=40)	Twin (n=6)													
SGA ¹ n (%)	3(7.5%)	0													
Perinatal mortality	0	0													
Malformations	0	0													

VEDLEGG 5: CASE REPORTS

Author, year (ref)	Country	Neonatal outcome
Ao 2006 (36)	Canada	Healthy child. No data on developmental outcome.
Barnes 1995 (37)	Australia	Healthy child. 2995 g at 39 weeks of gestation. No data on developmental outcome
Cha 1991 (2)	Korea	Healthy triplet girls. No data on developmental outcome
Check 2001 (38)	USA	Healthy full term child. No data on developmental outcome
Chian 2001 (39)	Canada	Healthy boy. No data on developmental outcome
Chian 2004 (40)	Canada	Case 1: Normal healthy boy at 39 weeks. BW 3740 g. Case 2: Normal healthy girl at 38 weeks. BW 3659 g. No data on developmental outcome
Chiu 2000 (41)	Hong Kong	Healthy non-identical twins at full term, each weighing 2800 g. No data on developmental outcome
De Vos 1999 (42)	Belgium	Healthy child. No data on developmental outcome
Edirisinghe 1997 (43)	Australia	Healthy boy. No data on developmental outcome
Fridén 2005 (44)	Sweden	Healthy girl at 40 weeks. BW 4150 g. Apgar 9, 10, 10. No data on developmental outcome.
Fuchinoue 2004 (45)	Japan	Healthy girl at 37 weeks. BW 3170 g. No data on developmental outcome.
Godin 2003 (46)	Belgium	Two healthy girls at 33 weeks. No data on developmental outcome
Hashimoto 2007 (47)	Japan	Healthy child at 40 weeks. Birth weight 3356 g. No data on developmental outcome.
Jaroudi 1997 (48)	Saudi Arabia	Pregnancy ended at 24 weeks after premature rupture of membranes. A live healthy-looking girl was delivered who died 18 days later. No data on developmental outcome.

Kanaya 2006 (49)	Japan	Selective caesarean section performed at 35 weeks of gestation. Monozygotic twins, two healthy boys, delivered. 5 min Apgar scores of 8 and 10. BW 2470 g and 1840 g. No data on developmental outcome
Kyono 2002 (50)	Japan	Healthy normal twins delivered at 36 weeks. Boy BW 1820 g (46, XY) and girl BW 2360 g (46, XX). No data on developmental outcome
Liu 2003 (1)	China	Case 1: Healthy boy at term. BW 2700 g. Case 2: Healthy girl and healthy boy at 32 weeks. BW 1700 g and 2300 g. No data on developmental outcome Case 3: Ongoing pregnancy.
Menezo 2006 (51)	France	Healthy girl. Baby showing no health problems at 2 years of age.
Nagy 1996 (52)	Belgium	Healthy girl. BW 3810 g, length 49 cm. APGAR score 10 at 1 min. No data on developmental outcome
Otsuki 2006 (53)	Japan	Healthy girl at 40 weeks, BW 2686 g. No data on developmental outcome.
Son 2005 (54)	Canada	Healthy twins at 38.5 weeks. No data on developmental outcome
Son 2002 (55)	South Korea	Healthy boy at 36 weeks. No data on developmental outcome
Trounson 1994 (56)	Australia	Normal child. No data on developmental outcome
Tucker 1998 (57)	USA	An apparently healthy girl at 40 weeks. BW 3300 g. No data on developmental outcome.
Yun 2005 (58)	China	Case 1: Healthy boy at term. BW 3700 g. Case 2: Healthy boy at 38 weeks. BW 3700 g. No data on developmental outcome.

BW=Birth weight. NI=No information.