

PICO 1
litteraturlabel

Forfatter, år, tidsskrift, land	Studiedesign, kohorte	GnRH agonist OHSS Events/total	GnRH antagonist OHSS Events/total	Stimulationsprotokol, bemærkninger	Outcome	Konklusion
<p>Kadoura et al 2022, Nature portfolio, Syrien</p> <p>Systematisk review og metaanalyse</p>	<p>Total: 9 RCT, N=994</p> <p>Mild: 3 RCT, n=229</p> <p>Moderat/svær: 9 RCT, n=1114</p> <p>Primær outcome: OHSS og LBR</p>	<p>Per randomiseret: 86/496</p> <p>Mild: 23/113</p> <p>Moderat/svær: 109/556</p>	<p>Per randomiseret: 47/498</p> <p>Mild: 19/116</p> <p>Moderat/svær: 68/558</p>	<p>GnRH-agonistprotokol vs. GnRH-antagonist protokol (kendt med PCOS).</p> <p>I GnRH+protokollen er hCG brugt som trigger</p> <p>Differentieret I mild eller moderat/svær OHSS.</p>	<p>Total: RR=0.58, 95% CI: [0.44 to 0.77]; P=0.0002</p> <p>Mild: RR=0.81, 95% CI: [0.48 to 1.37]; P=0.44</p> <p>RR 0.65 (0.52, 0.82)</p> <p>Svær/moderat: RR=0.65, 95% CI: [0.52 to 0.82]; P=0.0002</p>	<p>Lavere forekomst af OHSS ved brug af GnRH-antagonistprotokol vs. GnRH-agonistprotokol, evidens af lav kvalitet for moderat/svær OHSS og total. Ingen forskel i forekomst af mild OHSS.</p> <p>Evidens: Lav</p>
<p>Al-Inany et al., 2016, Cochrane review</p> <p>Egypten, New Zealand, Holland</p>	<p>36 RCT n=7944</p> <p>Primær outcome: OHSS og LBR</p>	<p>114/1000</p>	<p>73/1000</p>	<p>GnRH-agonistprotokol vs. GnRH-antagonistprotokol.</p> <p>Trigger I antagonistprotokol: hCG (undtaget et studien hvor trigger type ikke er angivet)</p> <p>Sub-analyse for moderat/svær OHSS (20 RCT, n=5141)</p>	<p>OR 0.61, 95% CI: 0.51 to 0.72; I2 = 31%,</p> <p>OR 0.53, 95% CI 0.40 to 0.69</p>	<p>Lavere forekomst af OHSS ved brug af GnRH-antagonistprotokol vs. lang GnRH-agonistprotokol, evidens af moderat kvalitet</p> <p>Evidens: moderat</p>

<p>Lambalk et al 2017, Human reproduction, Netherlands</p> <p>Systematisk review og metaanalyse</p>	<p>22 RCT N=5598</p> <p>PCOS: 9 RCT N=1294</p> <p>Primær outcome: OPR</p> <p>Sekundær outcome: OHSS</p>	<p>118/3169</p> <p>PCOS: 35/3803</p>	<p>151/2429</p> <p>PCOS: 82/660</p>	<p>GnRH-agonistprotokol vs. GnRH-antagonistprotokol</p> <p>Differentierer patienter I : Normoresponders og PCOS</p>	<p>RR 0.63, 95% CI 0.50–0.81</p> <p>PCOS RR 0.53, 95% CI 0.30–0.95</p>	<p>Lavere forekomst af OHSS ved brug af GnRH-antagonistprotokol vs. lang GnRH-agonistprotokol.</p> <p>Lavere OPR ved brug af GnRH-antagonistprotokol.</p> <p>Evidens: Lav</p>
---	---	--	---	---	---	---

PICO 2

litteraturliste

Forfatter, år, tidsskrift, land	Studiedesign, kohorte	Events (OHSS)/total	Stimulationsprotokol, bemærkninger	Outcome	Konklusion
<p>Youssef <i>et al.</i>, 2014, Cochrane review, Ægypten/Tyskland/Holland/</p>	<p>Formål: evaluering af overordnet sikkerhed og effektivitet af GnRH-agonist vs hCG-trigger hos kvinder, der gennemgår kontrolleret ovariel stimulation mhp. IVF/ICSI</p> <p>Total 17 RTC, <i>n</i> =1847 Heraf 11 RCT, som rapporterede OHSS <i>n</i> = 1361</p> <p>Primære outcome:</p> <p>LBR, ongoing graviditet, abortrate</p> <p>OHSS inddelt i flg. tre grupper:</p>	<p>HCG/GnRH-agonist</p> <p>OHSS</p> <p>Gr. 1 HCG: 5/1000 GnRH: 1/1000</p> <p>Gr. 2 HCG: 5/1000 GnRH: 1/1000</p> <p>Gr. 3 HCG: 308/1000 GnRH 26/1000</p>	<p>Kort antagonist protokol, GnRH-agonist vs. hCG som oocyt-trigger</p>	<p>OHSS</p> <p>Gr. 1 OR 0,15 (0,05 to 0,47)</p> <p>Gr. 2 OR 0,21 (0,07 to 0,66)</p> <p>Gr. 3 OR 0,06 (0,01 to 0,34)</p>	<p>GnRH-agonister som ovulationstrigger er forbundet med en signifikant reduceret risiko for OHSS (men også en lavere chance for graviditet i friske, autologe IVF/ICSI-cykli sammenlignet med hCG-trigger.</p> <p>GnRH-agonister som oocyttrigger kan evt. anvendes til kvinder, som er i risiko for OHSS, som vælger at undgå frisk transferering, kvinder som donerer æg, kvinder som anvender <i>social freezing</i> eller ved nedfrysning af æg på medicinsk indikation.</p> <p>Evidens: moderat</p>

<p>Gr. 1: mild, moderat og svær. Gr. 2: moderat eller svær. Gr. 3: mild , moderat eller svær hos kvinder med høj risiko for OHSS</p>				
---	--	--	--	--

PICO 3**litteraturliste**

Forfatter, år, tidsskrift, land	Studiedesign, kohorte	Events (OHSS)/total	Stimulationsprotokol, bemærkninger	Outcome	Konklusion
Roque et al., 2013, Fertil Steril, Brasilien	Systematisk review, metaanalyse 3 RCTs indgår (2 med high responders og 1 med normoresponders)	Ongoing pregnancy rate frozen vs. fresh 150/317 vs. 113/316 (1.32 (1.10-1.58))		Højere ongoing pregnancy rate i frysecykli.	Frysecykli kan muligvis give højere graviditetsrate hos normo-og high responders, sammenlignet med transferering i frisk cyklus. Evidensgrad moderat
Roque et al., 2019, HRU, Brasilien/ Danmark	11 RCTs Normo og high responders	Live birth eFET vs. Frisk 1226/2676 vs. 1153/2703 RR 1.12 (1.01-1.24) OHSS: eFET vs. Frisk 64/2542 vs. 136/2569 RR 0,42 (0,19-0,96)	eFET gruppen havde højere forekomst af præeklampsi, navnlig hos patienter i programmeret FET.	Højere live birth rate ved eFET hos high responders, men samme live birth rate ved eFET eller frisk transferering hos normoresponders. eFET nedsætter signifikant risikoen for moderat-svær OHSS.	Freeze all strategi giver bedre graviditetsrate hos high responders og samme graviditetsrate hos normoresponders. Lavere forekomst af moderat-til alvorlig OHSS ved Freeze all. Vær opmærksom på at behandlingsomkostninger ved Freeze all kan være højere. Højere forekomst af præeklampsi ved brug af programmeret frysecyklus. Evidensgrad høj.

<p>Bosdou et al., 2019, Hum Reprod, Grækenland/Australien</p>	<p>8 RCTs, 4 med high responders og 4 med normoresponders.</p> <p>Elektiv frys vs. Frisk transferering</p> <p>N=5265</p>	<p>High responders</p> <p>Freeze all vs. frisk</p> <p>Live birth rate RR: 1.18, 95% CI: 1.06–1.31)</p> <p>OHSS (moderat- alvorlig) RR: 0.19, 95% CI: 0.10–0.37</p> <p>Normoresponders Freeze all vs. frisk</p> <p>Live birth rate RR: 1.13, 95% CI: 0.90–1.41</p> <p>OHSS (moderat- svær): RR: 0.39, 95% CI: 0.19–0.80;</p>		<p>Højere live birth rate ved freeze all hos high responders samt lavere forekomst af OHSS.</p> <p>Hos normoresponders ser man den samme graviditetsrate ved freeze all som ved frisk transferering. Normoresponders har også lavere forekomst af moderat-svær OHSS ved freeze all.</p>	<p>Freeze all strategi giver bedre graviditetsrate hos high responders og samme graviditetsrate hos normoresponders. Lavere forekomst af moderat-svær OHSS ved Freeze all.</p> <p>Evidensgrad høj.</p>
<p>Stormlund et al., 2020, BMJ, Danmark</p>	<p>RCT, n=460</p> <p>Elektiv Freeze all (kort antagonist + agonist trigger) vs. Frisk (kort antagonist + hCG trigger)</p>	<p>OHSS</p> <p>Freeze all 0/223</p> <p>Frisk 25/230</p> <p>Live birth:</p> <p>Freeze all: 61/223 (27,4%)</p>		<p>Hos normoresponders samme graviditetsrate i frisk vs. Frys. Ingen OHSS i Freeze all gruppen.</p>	<p>Hos normoresponders kan man undgå OHSS ved agonist trigger og Freeze all. Freeze all gruppen har samme graviditetsrate som ved frisk transferering.</p> <p>Evidensgrad høj.</p>

		Frisk: 66/230 (28,7%)			
Zaat et al., 2021, Cochrane Database of Systematic Reviews	Systematisk review og metaanalyse 15 RCTs, n=4712	OHSS: Freeze all 17/2226 vs. 83/2252 (OR 0.26 (0.17-0.39)) Live birth: Freeze all: 1463/2442 vs. Frisk 1440/2370 (OR 1.08 (0.95-1.22))	I Freeze all-gruppen er der signifikant øget forekomst af hypertensive lidelser i graviditeten og LGA børn	Samme graviditetsrate ved Freeze all som ved frisk transferering. Signifikant lavere OHSS risiko ved Freeze all.	Samme graviditetsrate ved Freeze all som ved frisk transferering. Signifikant lavere OHSS risiko ved Freeze all. Dog øget forekomst af hypertensive lidelser i graviditeten samt LGA børn i Freeze all gruppen. Evidensgrad høj.
Maheshwari et al., 2022, Hum Reprod, UK	RCT, n=619 Patienter blev randomiseret dag 3 efter OPU	OHSS Freeze all 11/307 vs. frisk 25/309 (RR 0.44 (0.18-1.10)) Live birth, singleton, til termin Freeze all 62/307 vs. frisk 75/309 (RR 0.83 (0.62-1.12))	Patienter blev randomiseret dag 3 efter OPU, dvs. at Freeze all gruppen havde fået hCG trigger. Der blev også lavet en cost-effectiveness analyse.	Samme/ ikke signifikant lavere live birth rate ved elektiv Freeze all. OHSS raten lavere ved freeze all, men ikke elimineret. Cost-effectiveness analyse viser betydeligt højere udgifter ved Freeze all.	Ved elektiv Freeze all efter hCG trigger ses lavere OHSS-forekomst, men OHSS er ikke elimineret. Live birth rate er ikke signifikant lavere ved Freeze all vs. frisk. Freeze all strategi indebærer betydeligt højere sundhedsudgifter. Evidensgrad høj.

PICO 4					
litteraturlabel					
Forfatter, år, tidsskrift, land	Studiedesign, kohorte	Events(OHSS)/total	Stimulationsprotokol, bemærkninger	Outcome	Konklusion
Wu et al., 2020, Jama Netw Open, Kina Systematic Review and meta-analysis	Formål: Evaluering af overordnet sikkerhed og effektivitet af samtidigt Metformin behandling hos kvinder med PCOS, der gennemgår kontrolleret ovariel stimulation mhp. IVF/ICSI Totalt 12 RCT, n=1123 Primær outcome: OHSS, LBR, CPR Sub-analyse: BMI > 26, 6 RCT, n=482 BMI < 26, 4 RCT, n=425	Total: Metformin: 48/478 Placebo: 84/469 BMI > 26 Metformin: 12/243 Placebo: 40/239 BMI < 26 Metformin: 35/215 Placebo: 42/210	Metformin vs. ikke-Metformin til ptt. kendt med PCOS i IVF/ICSI beh. Differentierer i BMI </> 26. Stratificerer ikke i stimulationsprotokol.	Total: OR, 0.43 (0.24-0.78) BMI > 26 OR, 0.25 (0.12-0.51) BMI < 26 OR, 0.67 (0.30-1.51)	Behandling med Metformin reducerer muligvis risikoen for OHSS for kvinder med PCOS. En subanalyse viser at der muligvis kun er en reduktion for kvinder med BMI > 26. Evidens: Ingen forskel i LBR eller CPR

<p>Tso et al., 2020 Cochrane review, Brasilien, Australien</p>	<p>Formål: Evaluering af overordnet sikkerhed og effektivitet af samtidigt Metformin behandling hos kvinder med PCOS, der gennemgår kontrolleret ovariel stimulation mhp. IVF/ICSI.</p> <p>Totalt 13 RCT, n=1132 Heraf, 11 RCT som rapporterede OHSS, n=1091</p> <p>Primære outcome: LBR og OHSS</p>	<p>Total: Metformin: 90/1000 Placebo: 196/1000</p> <p>GnRH agonist (9 RCT): Metformin: 22/273 Placebo: 56/270</p> <p>GnRH antagonist (2 RCT): Metformin: 12/77 Placebo: 9/76</p>	<p>Metformin vs placebo til kvinder med PCOS i IVF/ICSI behandling.</p> <p>Differentierer i GnRH agonist protokol og GnRH antagonist protokol</p>	<p>Total: RR 0.46; 95% CI, 0.29-0.72</p> <p>GnRH agonist: RR 0.41; 95% CI, 0.24-0.68</p> <p>GnRH antagonist: RR 1.32; 95% CI, 0.59-2.94</p>	<p>Metformin reducerer sandsynligvis forekomst af OHSS for kvinder med PCOS.</p> <p>I de stratificerede analyser bekræftes reduktionen i GnRH agonist gruppen, men ingen forskel i GnRH antagonist gruppen.</p> <p>Evidens: Lav-moderat</p>
--	--	--	---	---	---

PICO 5

litteraturliste

Forfatter, år, tidsskrift, land	Studiedesign, kohorte	Events (OHSS)/total	Stimulationsprotokol, bemærkninger	Outcome	Konklusion
Kamath <i>et al.</i>, 2017, Cochrane review, Indien/ UK/ Egypten	5 RCT n = 1067 Primære outcome LBR og OHSS	CC/LTZ 5/539 Kontrol 33/528	Grochowski 1999: Normoresponders, CC+hMG vs lang agonist hMG Karimzadeh 2010: Normoresponders, kort antagonist CC+FSH vs. lang agonist FSH Lin 2006: Normoresponders, kort antagonist CC+hMG vs. lang agonist hMG Mukherjee 2012: Normoresponders, kort antagonist LTZ+FSH vs. kort antagonist FSH Weigert 2002: Normoresponders, CC+FSH+LH+prednisolon vs. lang agonist + FSH	Peto OR 0,21, 95% CI 0,11- 0,41, dvs. signifikant lavere forekomst af OHSS hos normoresponders stimuleret med CC + hMG/FSH eller LTZ+FSH vs. FSH/hMG alene.	Muligvis lavere forekomst af OHSS ved brug af CC eller LTZ samt FSH/ hMG vs. FSH/ hMG alene, men evidens af lav kvalitet. Peto OR 0.21 er for både CC+LTZ-interventioner poollet. Kun eet RTC for LTZ (vs. antagonist-protokol) og 4 RTC for CC (vs. agonist-protokol). Evidens: Lav
Bülow <i>et al.</i> 2022, RBMO, Danmark Systematisk review og metaanalyse	3 studier n=303	Letrozol: 1/147 Kontrol 10/156	Bülow 2021: Normoresponders, kort antagonist LTZ+FSH vs. kort antagonist FSH Mukherjee 2012: Normoresponders, kort	-0.06 (95% CI -0.14 to 0.03, I ² = 68%, P = 0.19)	Man fandt en ikke-signifikant tendens til lavere forekomst af OHSS ved LTZ+FSH vs. FSH. Evidensen blev graderet hhv. fra lav (1 studie), middel (1 studie) og høj (1 studie)

			<p>antagonist LTZ+FSH vs. Kort antagonist FSH</p> <p>Yasa 2013: Normoresponders, kort antagonist LTZ+FSH vs. Kort antagonist FSH</p>		
<p>Tshzmachyan et al., 2019, J Gynecol Obstet Hum Reprod Armenien</p>	<p>RCT (Kort antagonist-protokol, agonist-trigger og freeze all i begge grupper.)</p> <p>GnRH-antagonist LTZ+FSH, <i>n</i>= 24</p> <p>GnRH-antagonist, FSH <i>n</i>= 24</p>	<p>OHSS-forekomst</p> <p>LTZ + FSH: 2/24</p> <p>FSH : 10/24</p>	<p>PCOS-patienter med AMH >50 pmol/l</p>	<p>Risiko for OHSS signifikant højere i kontrolgruppen (FSH alene):</p> <p>OR = 7,86(1,49 - 41.3)</p>	<p>LTZ+FSH kan muligvis nedsætte risikoen for tidlig OHSS sammenlignet med FSH alene.</p> <p>Graviditetsrate i efterfølgende frysecyklus var ens i de to grupper.</p> <p>Evidens: Lav</p>
<p>Zhao et al., 2020, BMC, China Systematisk review og metaanalyse</p>	<p>Metaanalyse</p> <p>Total OHSS(<i>n</i>=5)</p> <p>Mild (<i>n</i>=5)</p> <p>Moderat (<i>n</i>=5)</p> <p>Moderat+svær(<i>n</i>=5)</p>	<p>Forekomst af OHSS(totalt samt mild, moderat og svær)</p> <p>LTZ: 264/560</p> <p>Kontrol: 432/655</p>		<p>Reduceret forekomst af OHSS (total antal cases) ved brug af LTZ under ovariel stimulation hos højrisiko-patienter:</p> <p>OR 0,45</p> <p>95% CI 0,31-0,64</p>	<p>Letrozol kan muligvis nedsætte forekomsten af OHSS.</p> <p>Evidens: Lav</p>

<p>Yanagihara <i>et al.</i>, 2021, Reprod Med Biol, Japan</p>	<p>Retrospektivt kohortestudie, PCOS</p> <p>Modificeret COS N=47 cykli, kort antagonist, LTZ + FSH, agonist-trigger, LTZ + cabergoline + GnRH antagonist (oral) i lutealfase. Totalfrys.</p> <p>Vs.</p> <p>Grp A (60 cycki): Lang agonist Grp. B (44 cykli): Kort antagonist + hCG-trigger Grp. C (32 cykli): Kort antagonist + agonist-trigger</p>	<p>Forekomst af OHSS:</p> <p>Modificeret COS: 0/47</p> <p>Grp A: 48/60 Grp. B 22/44: Kort antagonist + hCG- trigger Grp. C 7/32: Kort antagonist + agonist-trigger</p>	<p>LTZ blev doseret ud fra østrogenniveau, 0-5 mg dgl. fra nogle dage før oocytaspiration og i lutealfasen.</p>	<p>Modificeret kontrolleret ovariel stimulation(COS) nedsætter signifikant forekomsten af OHSS sammenlignet med lang GnRH-agonistprotokol, kort antagonist + hCG trigger og kort antagonist + agonist-trigger.</p>	<p>Modificeret COS nedsætter signifikant forekomst af OHSS hos patienter med PCOS sammenlignet med konventionelle stimulationsprotokoller.</p> <p>Evidens: Lav</p>
<p>Tehrani <i>et al.</i>, 2022, Rep. Biochem. Mol. Biol Iran</p>	<p>RCT, high responders</p> <p>GnRH-antagonist FSH + LTZ n=25</p> <p>GnRH-antagonist FSH n=25</p>	<p>LTZ + FSH: 7/25 (mild: 6 moderat: 1)</p> <p>FSH:</p> <p>13/25 (mild: 4 moderat: 9)</p>	<p>LTZ-dosis = 5 mg</p>	<p>LTZ + FSH vs. FSH alene nedsætter signifikant forekomsten af moderat OHSS. (p= 0.04)</p>	<p>Tillæg af LTZ i kort protokol nedsætter risikoen for moderat OHSS.</p> <p>Evidens: Lav</p>

PICO 6**litteraturliste**

Forfatter, år, tidsskrift, land	Studiedesign, kohorte	Events (OHSS)/total	Stimulationsprotokol, bemærkninger	Outcome	Konklusion
Tang et al., 2021, Cochrane Database of Systematic Reviews	Metaanalyse I alt: 22 RCTs, n=3171 10 RCTs omhandler Dopamin agonist vs. Placebo/ ingen intervention: 1202 ptt	Moderat og svær OHSS Dopaminagonist 70/658 Vs. Placebo/ no intervention: 146/544 RR 0.32 (0.23, 0.44)	Dopamin agonister: Cabergolin, Bromocriptin og Quinagolid	Dopamin agonister nedsætter signifikant risikoen for moderat og svær OHSS	Evidensgrad moderat Dopamin agonister kan nedsætte udvikling og sværhedsgrad af OHSS.