

自然凍結融解胚移植(NC-FET)とホルモン補充胚移植(PC-FET)で比較した周産期成績  
：システマティックレビューとメタアナリシス

Human Reproduction, Vol.37, No.7, pp. 1619–1641, 2022  
Advance Access Publication on May 13, 2022 <https://doi.org/10.1093/hunrep/deac073>

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE Reproductive epidemiology

## Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis

Andrea Busnelli<sup>1,2,\*</sup>, Irene Schirripa<sup>1</sup>, Francesco Fedele<sup>3,4</sup>,  
Alessandro Bulfoni<sup>5</sup>, and Paolo Emanuele Levi-Setti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele—Milan, Italy <sup>2</sup>Division of Gynecology and Reproductive Medicine, Department of Gynecology, Fertility Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano—Milan, Italy <sup>3</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy <sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy <sup>5</sup>Division of Obstetrics and Gynecology, Humanitas S. Pio X Hospital, Milan, Italy

\*Correspondence address, Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Via Rita Levi Montalcini 4, 20090 Pieve Emanuele—Milan, Italy. E-mail: [andrea.busnelli@live.it](mailto:andrea.busnelli@live.it) <https://orcid.org/0000-0001-9870-5241>

Submitted on May 18, 2021; resubmitted on March 6, 2022; editorial decision on March 29, 2022

### ■ Abstract

**STUDY QUESTION** : 凍結胚移植 (FET) のための子宮内膜準備プロトコールの違いと、周産期転帰との関連性

**SUMMARY ANSWER** : 排卵誘発剤を用いた FET プロトコールは、自然な FET プロトコールと比較して、妊娠高血圧症候群 (HDP)、子癩前症 (PE)、分娩後出血 (PPH)、帝王切開 (CS) のリスクが有意に高いことと関連していた。

**WHAT IS KNOWN ALREADY** : FET が産科的合併症や周産期合併症と関連することは重要な懸念材料となっているが、このようなリスク増加の背後にある原因はまだ不明であり、十分な研究がなされていない。

**STUDY DESIGN, SIZE, DURATION** : メタ解析を伴う系統的レビュー。データベースの開設から 2021 年 11 月 1 日まで、PubMed、MEDLINE、Embase、Scopus を検索した。公表されたランダム化比較試験、コホート研究、症例対照研究はすべて組み入れ対象とした。バイアスのリスクは Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale を用いて評価し GRADE アプローチによりエビデンスの質を評価した。

**PARTICIPATION, MATERIALS, SETTING, METHODS** :

下記の少なくとも 2 つの方法に関して、産科的転帰、周産期の転帰を報告した研究のみを対象とした。

PC-FET：ホルモン補充療法（HRT）による治療

tNC-FET total natural FET 外因性ホルモンを一切使用せず内因性 LH サージに基づく

mNC-FET modified natural FET 自然周期モニタリング後に hCG トリガーを投与する

SC-FET stimulated FET 異なる排卵誘発剤を使用する混合周期

#### LIMITATIONS AND THE ROLE OF CHANCE：

・HRT のタイミングと投与量・移植時の胚のステージ・着床前遺伝学的検査サイクルにおける研究間の不均一性である。これに対処するため、特定の交絡因子で調整した OR のみをプールしてサブグループ解析を行った。

#### WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS：

HRT を用いた子宮内膜準備プロトコールは、産科的転帰および周産期転帰の悪化と関連している。リスクを抑制するために FET 周期の安全な子宮内膜準備プロトコールを確立するための前向き研究が必要とされる。

## ■Introduction

凍結胚移植（FET）の使用に関する重要な懸念は、産科および周産期合併症との関連に代表される。メタアナリシスにおいて、新鮮胚移植よりも選択的 FET による妊娠の方が子癩前症（PE）のリスクが高いことを報告された。他の研究では、観察研究の結果をプールし、凍結融解胚から妊娠した赤ちゃんは、small for gestational age (SGA) と低出生体重児 (LBW) のリスクが低い、large for gestational age (LGA) と巨大児のリスクが高いことを示した。より最近のメタアナリシスでは、LGA と PE のリスク上昇を確認しただけでなく、凍結融解胚盤胞の胚移植後の帝王切開（CS）率の高さも指摘した。

FET 周期で観察される母体リスクおよび周産期リスクの背後にあるメカニズムはまだ不明であり、研究が不十分である。この点に関して、PE リスクは、妊娠初期の母体ホルモン環境に対する IVF プロトコールの影響による部分もあるのではないかと推測している。PC-FET では、黄体（CL）は生じず妊娠初期に母体の心血管系の適応を促すリラキシンなどの循環血管作動性因子が発生しない。このことから、リラキシンの欠如が PE 発症の原因と考えられている。しかし、最も重要な産科的・周産期的転帰に対する子宮内膜準備プロトコール単独の影響を推定することは難しい。実際、妊娠前（すなわち、慢性高血圧の既往歴、母親の年齢、母親の BMI）および IVF 関連（すなわち、IVF・ICSI への適応、受精方法、移植時の胚ステージまたは胚培養期間）の両方の変数が関連を複雑にしている。

このような背景から、今回のシステマティックレビューとメタアナリシスの目的は、FET 周期のさまざまな子宮内膜準備プロトコールと母体および周産期リスクとの関連に関するエビデンスを統合することである。今回の研究では子宮内膜準備プロトコールが母体・新生児に与える影響を決定するために、交絡因子の影響を可能な限りコントロールすることに重点を置いた。

## ■Materials and methods

システマティックレビュー：PRISMA ガイドラインに従って報告し、メタ解析は MOOSE ガイドラインに従って実施した。

### Source and study selection

本研究では、FET 周期における子宮内膜前処置の異なるプロトコールと、産科的合併症および周産期合併症のリスクとの関連性に関するデータを報告した発表済みの研究論文に限定した。データベースの開設から 2021 年 11 月 1 日まで、PubMed、MEDLINE、Embase、Scopus を系統的に検索した。検索はヒトを対象とした研究に限定し、以下の用語を用いて行った。

凍結胚移植、FET、凍結胚盤胞移植、プログラム凍結胚移植周期、自然凍結胚移植周期、刺激凍結胚移植周期、産科合併症、妊娠合併症、周産期合併症、新生児合併症、早産、妊娠高血圧症候群、妊娠前子癩前症、分娩後出血、前置胎盤、帝王切開、後期産、妊娠糖尿病、胎盤剥離、膜早期破裂、低出生体重児、巨大児、妊娠年齢に対して大きい、妊娠年齢に対して小さい、新生児死亡、死産、先天異常

### 対象研究：

(i) 以下の子宮内膜準備プロトコールのいずれかについて、研究者が周産期的転帰を報告したもの

- ・ PC-FET (エストロゲンとプロゲステロンによるホルモン補充療法)
- ・ total natural FET (tNC-FET) (外因性ホルモンを一切使用せず、内因性 LH サージに基づ)
- ・ modified natural FET (mNC-FET) (自然周期のモニタリング後に hCG トリガーを投与する)
- ・ stimulated FET cycle (SC-FET) (異なる排卵誘発剤を使用する混合周期)

(ii) 上記の子宮内膜準備プロトコールごとに少なくとも 50 例を集めた研究。  
移植時の胚ステージは、包含基準としても除外基準としても考慮しなかった。

### Investigated outcomes

主要評価項目：妊娠高血圧症候群 (HDP)、妊娠高血圧 (PIH)、妊娠高血圧腎症 (PE)

副次的評価項目：前置胎盤 (PP)、癒着胎盤 (Paccr)、CS、分娩後出血 (PPH)、34 週未満の早産 (VPTB)、34 週以降の早産 (PTB)、予定日超過(PostTB)、巨大児、LGA

### Risk of bias and quality assessment

本研究では、コホート研究および症例対照研究については Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale、ランダム化臨床試験 (RCT) については Cochrane 'Risk of bias' assessment

tool を用いて研究の偏りのリスクを評価した。また GRADE アプローチを用いてエビデンスの質を評定した。

### Data extraction and analysis

すべての産科転帰および周産期転帰について交絡因子を考慮するため、共変量で調整したリスク推定値のみをプールしてサブ解析を行った。

交絡因子：慢性高血圧の既往、妊娠前糖尿病の既往、母体年齢、母体 BMI、不妊の原因、体外受精・顕微授精の適応、受精方法、移植時の胚のステージまたは胚培養期間、着床前遺伝学的検査（PGT）のための胚生検

## ■ Results

### Results of search and description of studies

figure1 は、文献同定と研究選択のプロセスをまとめたものである。文献検索の結果、315 件の研究が得られ、28 件の研究が組み入れ可能であることが確認された。このうちメタアナリシス、レビュー、を含めた 7 件、転帰の報告がなされていない 2 件の研究が除外され計 19 件が本研究の解析対象となった。このうち 18 件はレトロスペクティブ・コホート研究であり、1 件はプロスペクティブ・コホート研究であった。すべての研究の特徴を table1 に示す。

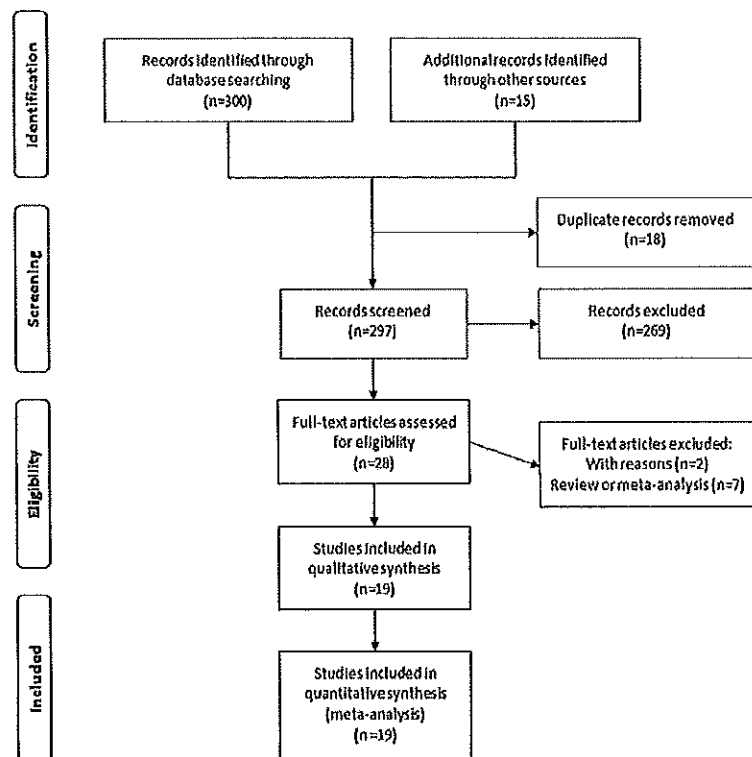


Figure 1. Study flow chart.

### Primary outcomes (table 2 参照)

Table2 は PC-FET と NC-FET (tNC-FET+mNC-FET) での周産期合併症の比較

#### ・ Hypertensive disorders of pregnancy (HDP)

12 件の研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠では HDP のリスクが有意に高いことが示された。(quality very low) 交絡因子を用いて調整しても全てにおいて有意にリスク差が生じた。

#### ・ Pregnancy-induced hypertension (PIH)

5 件の研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠において有意に高い PIH リスクが示された。(quality very low) 交絡因子で調整した OR を報告した研究が 1 件あったが有意ではなかった。

#### ・ Pre-eclampsia(PE)

8 つの研究がメタ解析され PC-FET 妊娠では PE リスクが高いことが示された。(Low quality) 交絡因子を用いて調整しても全てにおいて有意にリスク差が生じた。

### Secondary outcomes(table 2 参照)

#### ・ Placenta previa (PP)

10 件の研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠では PP のリスクが有意に高いことが示された。(quality very low) 交絡因子を調整した結果、PGT で調整した結果のみ有意にリスク差が生じた。

#### ・ Post-partum hemorrhage (PPH)

6 つの研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠では、PPH のリスクが有意に高いことが示された。(Low quality) 交絡因子で調整後も全てにおいて有意にリスク差が生じた。

#### ・ Cesarean section

12 件の研究がメタ解析され、PC-FET では CS 率が有意に高いことが示された。(quality very low) 交絡因子で調整したいずれにおいても CS のリスクは有意に高いことが示された。

#### ・ Preterm birth (PTB)

15 件の研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠では PTB リスクが有意に高いことが示された。(quality very low) 交絡因子で調整した結果、PGT で調整した結果のみ有意にリスク差が生じた。

#### ・ Very preterm birth (VPTB)

7 つの研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠では VPTB のリスクが高いことが有意に示された。(quality very low) 交絡因子で調整した結果、PGT で調整した結果のみ有意にリスク差が生じた。

#### ・ Placenta accrete (Paccr)

2 件の研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠では、癒着胎盤のリスクが有意に高いことが示された。(quality very low) 交絡因子で調整した結果全てにおいて有意にリスク差が生じた。

#### ・ Post-term birth (PostTB)

5 件の研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠では、PostTB のリスクが高いことが示された (quality very low) 交絡因子で調整した結果、母体年齢・BMI・受精方法で調整した結果で有意にリスク差が生じた。

・ Macrosomia (birthweight>4000g)

10 件の研究がメタ解析され、PC-FET 妊娠ではマクロソミアのリスクが有意に高いことが示された。(quality very low) 交絡因子で調整した結果、PGT で調整した結果でのみ有意にリスク差が生じた。

・ Large for gestational age (LGA)

14 の研究がメタ解析され PC-FET 妊娠では LGA のリスクが有意に高いことが示された。(quality very low) 交絡因子で調整した結果、受精方法・胚移植時のステージ・胚培養期間で調整した結果のみ有意にリスク差が生じた。

Risk of bias and quality assessment results

Table3

観察研究のバイアスリスク評価の結果を表 III にまとめた。

全体として、研究の質評価では、バイアスのリスクは低～中等度であった。選択、比較可能性、アウトカムの 3 つの主要カテゴリーを評価する 9 つの星のうち、対象となった研究は 6 以上の星を獲得した。

Table III Risk of bias and quality assessment.

Cohort studies	Selection				Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Outcomes			Total score
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Outcome of interest was not present at the start of the study		Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur?	Adequacy of follow-up of cohorts	
Guan et al., 2016	*	*	*	*	*	*	*	*	6
Saito et al., 2017	*	*	*	*	*	*	*	*	6
Alur-Gupta et al., 2018	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Gnaniemi Ernsatid et al., 2019	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Jing et al., 2019	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Lin et al., 2020	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Saito et al., 2019	*	*	*	*	*	*	*	*	7
von Versen-Höyndt et al., 2019	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Asertog et al., 2021	*	*	*	*	*	*	*	*	7
levi-Setti et al., 2020	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Mahjani et al., 2020	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Fan et al., 2020	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Wang et al., 2020a	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Wang et al., 2020b	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Zeng et al., 2020	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Li et al., 2021	*	*	*	*	*	*	*	*	6
Tao et al., 2021	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Zhai et al., 2021b	*	*	*	*	*	*	*	*	7
Hu et al., 2021	*	*	*	*	*	*	*	*	8

Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale: this scale has a scoring system using asterisks based on three domains, including selection of study groups, comparability of groups and ascertainment of exposure. A maximum of four asterisks could be given to the selection domain, two asterisks to the comparability domain and three asterisks to the exposure domain. A greater number of asterisks indicates greater quality. Selection (1) Representativeness of the exposed cohort (a) Truly representative (one star), (b) Somewhat representative (one star), (c) Selection of group (no star), (d) No description of the derivation of the cohort (no star); (2) Selection of the non-exposed cohort: (a) Drawn from the same community as the exposed cohort (one star), (b) Drawn from a different source (no star), (c) No description of the derivation of the non-exposed cohort (no star); (3) Ascertainment of exposure: (a) Secure record (e.g. surgical record) (one star), (b) Structured interview (one star), (c) Written self-report (no star), (d) No description (no star), (e) Other (no star); (4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study: (a) Yes (one star), (b) No (no star); Comparability (1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders (no star); Outcome (1) Assessment of outcome: (a) Independent blind assessment (one star), (b) Record linkage (one star), (c) Self-report (no star), (d) No description (no star), (e) Other (no star); (2) Was follow-up long enough for outcomes to occur: (a) Yes (one star), (b) No (no star); (3) Indicate the median duration of follow-up and a brief rationale for the assessment above: \_\_\_\_\_; (4) Adequacy of follow-up of cohorts: (a) Complete follow-up—100% subjects accounted for (one star), (b) Subject loss to follow-up unlikely to exceed 20%—number lost <20% or description of those lost suggested no difference from those followed (one star), (c) Follow-up rate <80% and no description of those lost (no star), (d) No statement (no star). Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to AHRQ standards (good, fair and poor): Good quality: 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain; Fair quality: 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain; Poor quality: 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 stars in outcome/exposure domain.

Table 4

GRADE システムによる結果とエビデンスの質の要約を表 IV に報告する。エビデンスの質は、組み入れられた研究の大多数がレトロスペクティブデザインであったことから、著しく劣っている。

Table IV Summary of results and quality of evidence.

Outcome	PC-FET vs NC-FET			PC-FET vs tNC-FET			PC-FET vs mNC-FET		
	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)
HDP	12	1.90 [1.64-2.20]	Very low	4	1.96 [1.53-2.51]	low	2	2.19 [1.36-3.52]	Very low
PIH	4	1.45 [1.03-2.07]	Very low	2	1.05 [0.75-1.46]	Very low	1	4.16 [0.79-22.01]	Very low
PE	7	2.11 [1.87-2.39]	Low	2	1.98 [1.56-2.53]	Very low	2	2.91 [1.67-5.08]	Very low
GDM	10	1.00 [0.82-1.21]	Very low	1	1.07 [0.87-1.40]	Very low	1	1.22 [0.07-21.23]	Very low
PP	10	1.27 [1.06-1.54]	Very low	//	//	//	2	1.12 [0.46-2.76]	Very low
PPH	6	2.53 [2.19-2.93]	Low	2	2.52 [2.16-2.93]	Low	2	2.23 [1.67-2.99]	Very low
PaBr	6	1.38 [0.83-2.17]	Very low	2	1.05 [0.54-2.04]	Very low	2	1.26 [0.41-3.86]	Very low
CS	12	1.62 [1.53-1.71]	Very low	4	1.44 [1.33-1.56]	Very low	2	1.56 [1.18-2.07]	Very low
PTB	15	1.19 [1.09-1.29]	Very low	4	1.28 [1.06-1.55]	Very low	2	0.93 [0.57-1.52]	Very low
VPTB	7	1.63 [1.23-2.15]	Very low	3	1.89 [1.04-3.41]	Very low	2	2.36 [0.94-5.91]	Very low
PacPr	2	6.29 [2.75-14.40]	Very low	//	//	//	//	//	//
PPROM	3	1.84 [0.82-4.11]	Very low	1	1.19 [0.81-1.75]	Very low	1	1.27 [0.84-1.92]	Very low
PostTB	8	1.90 [1.25-2.90]	Very low	3	1.52 [1.23-1.87]	Very low	1	2.34 [0.98-5.59]	Very low
Macroz.	10	1.18 [1.06-1.32]	Very low	4	1.19 [0.99-1.44]	Very low	2	1.13 [0.85-1.51]	Very low
LBW	11	0.94 [0.60-1.47]	Very low	3	1.45 [0.92-2.28]	Very low	1	0.23 [0.01-4.99]	Very low
VLBW	5	1.19 [0.81-1.75]	Very low	1	1.01 [0.46-2.27]	Very low	//	//	//
LGA	14	1.08 [1.01-1.16]	Very low	4	1.05 [0.87-1.30]	Very low	2	1.11 [0.68-1.80]	Very low
SGA	13	1.04 [0.98-1.10]	Very low	4	1.11 [0.91-1.35]	Very low	2	1.37 [0.65-2.87]	Very low
Stillbirth	5	1.50 [0.47-4.79]	Very low	1	1.55 [0.43-5.59]	Very low	//	//	//
Cong.m.	8	0.98 [0.76-1.26]	Very low	2	1.03 [0.78-1.37]	Very low	1	0.71 [0.16-3.17]	Very low

Outcome	SC-FET vs NC-FET			PC-FET vs SC-FET			mNC-FET vs tNC-FET		
	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)
HDP	4	1.31 [1.00-1.71]	Very low	5	1.60 [1.43-1.78]	Very low	1	0.73 [0.37-1.44]	Very low
PIH	2	1.32 [0.99-1.77]	Very low	2	1.05 [0.75-1.46]	Very low	//	//	//
PE	1	2.24 [1.48-3.33]	Very low	2	1.34 [0.60-2.96]	Very low	1	0.50 [0.23-1.09]	Very low
GDM	1	1.44 [0.97-2.16]	Very low	4	0.91 [0.84-1.00]	Very low	//	//	//
PP	3	0.90 [0.59-1.35]	Very low	4	1.80 [1.38-2.35]	Very low	1	0.55 [0.19-1.59]	Very low
PPH	//	//	//	//	//	//	1	1.42 [0.92-2.19]	Very low
PaBr	//	//	//	2	0.70 [0.38-1.28]	Very low	1	1.65 [0.20-13.61]	Very low
CS	3	1.07 [0.93-1.23]	Very low	3	1.33 [1.03-1.74]	Very low	1	0.92 [0.64-1.32]	Very low
PTB	4	0.98 [0.71-1.36]	Very low	4	1.30 [0.97-1.73]	Very low	1	0.65 [0.17-2.49]	Very low
VPTB	//	//	//	//	//	//	1	0.27 [0.10-0.73]	Very low
PacPr	//	//	//	//	//	//	//	//	//
PPROM	//	//	//	//	//	//	1	0.73 [0.45-1.18]	Very low
PostTB	2	1.42 [0.47-4.29]	Very low	//	//	//	1	0.22 [0.09-0.54]	Very low
Macroz.	3	1.15 [0.97-1.36]	Very low	3	1.29 [1.06-1.58]	Very low	1	0.68 [0.48-0.96]	Very low
LBW	4	1.15 [0.93-1.42]	Very low	5	1.18 [0.88-1.58]	Very low	//	//	//
VLBW	//	//	//	//	//	//	//	//	//

Table IV Continued

Outcome	SC-FET vs NC-FET			PC-FET vs SC-FET			mNC-FET vs tNC-FET		
	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)
LGA	4	0.99 [0.86-1.14]	Very low	4	1.18 [1.09-1.27]	Very low	1	0.82 [0.40-1.68]	Very low
SGA	4	1.21 [0.99-1.48]	Very low	5	0.82 [0.75-0.90]	Very low	1	0.64 [0.24-1.71]	Very low
Stillbirth	//	//	//	//	//	//	//	//	//
Cong.m.	2	1.02 [0.79-1.32]	Very low	//	//	//	//	//	//

## ■Discussion

本研究において主解析は、NC-FET と比較した場合、PC-FET における HDP、PIH、PE、PP、PPH、CS、癒着胎盤、早産、巨大児、LGA の発生率が有意に高いことを示し、交絡変数で調整した結果、PC-FET はすべてのサブ解析において HDP、PE、PPH および CS との有意な関連を維持した。PC-FET で治療された女性における HDP リスクの増加は、間接的に CL が極めて重要な役割であることを支持しており、この理論は近年 2 つのコホートの前向き研究によっても支持されている。

一方で、本研究結果でも母体の年齢、BMI、および体外受精・顕微授精の適応などの交絡因子で調整すると、PIH の PC-FET および NC-FET 間のリスク差はなくなることが報告されている。この知見は、より大規模な研究で確認される必要があるが、HRT がすべての形態の HDP の一般的なリスク増加の原因ではなく、PE の病態生理学においてのみ役割を果たしている可能性を示唆している。本研究の結果は HRT に暴露された女性は、妊娠中に PE を発症する確率が約 100% 上昇することを意味する。CL 血管作動性産物の欠如は、胎盤早期形成過程を変化させる可能性があり、その結果、フリーラジカル形成の増加、主要な血行動態異常、胎児発育制限を特徴とする PE の形態を決定する可能性がある。

また、我々のメタアナリシスでは、子宮内膜準備プロトコールと癒着胎盤および胎盤剥離との関連に関して対照的な結果が得られた。PC-FET では、NC-FET と比較して、癒着胎盤のリスクがかなり高いことが観察された。可能性のある交絡変数を考慮した後、この関連は、母親の BMI で調整した場合を除き、すべてのサブ解析で確認された。

一方、胎盤剥離と PC-FET の関連はあまり説得力がない。実際、PC-FET と tNC-FET 妊娠を比較したサブ解析でのみ観察された。これらの所見を総合すると、HRT が胎盤形成過程に影響を及ぼす可能性が示唆される。

以前の研究では、卵巣過剰刺激 (COH) 中に達成される高いエストラジオールレベルが、リモデリングと血管新生に影響する子宮内膜遺伝子発現の変化を決定し、異常な絨毛浸潤につながる可能性があることがわかったが、この仮説で今回の所見が完全に説明できるとは考えにくい。しかし、ここでもまた、CL が存在しないことが中心的な役割を果たしている可能性が高い。実際、初期ホルモン環境が不均衡なことは、胎盤の血管新生と発育にも影響するであろう。現段階では、PC-FET における胎盤病態に対する胚凍結と HRT の影響を評価するために、さらなる研究が必要である。

PC-FET 妊娠における CS の発生率が有意に高いことは、さまざまな理論によって原因付けられる。しかし、最も可能性の高い仮説は産科合併症の複数個の発生が増加した結果かもしれないということである。実際、CS の適応には様々なものがあり、PC-FET と CS との関連の信頼性は、出版バイアスによって損なわれている。HRT プロトコールで治療された女



性における CS のリスク増加を示唆する効果推定値は一致しているが、このエビデンスの質は非常に低いと判断された。

#### ■ Limitation

対象研究がレトロスペクティブであり比較した集団のベースライン特性が不均一であること。また、研究間の不均一性をコントロールするために、特定の交絡因子で調整した OR のみをプールしてサブグループ解析を行ったがこの効果推定値の多くは他の共変量でも調整されており、解釈上の問題が生じる可能性がある。

#### ■ Conclusion

最近の文献と一致して、本研究は PC-FET で妊娠した女性において産科的および周産期の有害転帰のリスクが増加することを示している。我々の結果は、血管リモデリングと胎盤形成のプロセスにおける CL の極めて重要な役割を間接的に支持するものである。

しかし実際、臨床へ実践することは困難であり、リスクを制限することを目的とした FET 周期における安全な子宮内膜準備プロトコルを確立するために、より精密な前向き研究が必要である。

Table 1 Characteristics of included studies.

Study	Country	Design	Data origin	Study period	Included population	Embryo stage at transfer	Nr. of included pregnancies for each endometrial protocol	HRT scheme	PGT	Investigated outcomes
Guan et al., 2016	Japan	Register-based cohort study	Japanese ART registry for 2016	2016	Women with regular menstrual intervals. Patients with a history of RIF or abortion were excluded.	Cleavage	mNC-FET (n = 184); PC-FET (n = 271)	4–6 mg/day of oral estradiol (estradiol valerate, Progynova, Bayer HealthCare, Germany) starting on Days 2–4 of the natural menstrual cycle. The estradiol dosage was adjusted based on the endometrial thickness and level of serum E2. After adequate endometrial proliferation (diameter ≥ 8 mm) and serum E2 concentration (200–300 ng/l) were documented, intramuscular progesterone administration was commenced. Both estradiol and progesterone were administered until 10 weeks of gestation.	NR	HDP, GDM, PTB, IUGR, macrosomia, stillbirth, congenital malformations
Saito et al., 2017	Japan	Retrospective cohort study	Japanese ART registry for 2013	2013	Women who underwent autologous FET at 557 Japanese ART facilities in 2013 and achieved a live birth after 22 weeks of gestation.	Both cleavage and blastocyst	NC-FET (n = 6287); PC-FET (n = 10235)	Oral and transdermal estrogen preparations and oral, injectable and transvaginal progesterone are used. The exact HRT protocol adopted is not specified by authors because it differs among participating clinics and are not precisely reported in the Japanese ART registry.	NR	CS, PTB, PostTB, LBW, macrosomia, SGA, LGA, stillbirth
Aur-Gupta et al., 2018	USA	Retrospective cohort study	Pen Fertility Care center	2013–2017	Women of all ages and fertility diagnoses undergoing autologous blastocyst transfers.	Blastocyst	NC-FET (n = 105); PC-FET (n = 923)	Luteal phase GnRH analog suppression. Oral estradiol was then initiated at a dose of 2 mg daily and titrated to 6 mg daily over 12 days. In cases of inadequate endometrial thickness or morphology or inadequate E2 level, vaginal E2 or higher doses of oral E2 were administered. Intramuscular progesterone was initiated at 50 mg when appropriate parameters were met, and blastocyst transfer was scheduled to occur on the 6th day of progesterone supplementation.	Analyses were adjusted also for the adoption of PGT	Stillbirth
Gustrom Ernst et al., 2019	Sweden	Register-based cohort study	National ART registry cross-linked with	2005–2015	All singleton deliveries achieved in Sweden through homologous IVF between 2005 and 2015.	Both cleavage and blastocyst	PC-FET (n = 1446); NC-FET (n = 6297); SC-FET (n = 1983)	Estrogen and progesterone with or without suppression with a GnRH/antagonist	NR	PP, PAb, HDP, PE, PIH, PPH, CS, congenital malformations, PTB, VPTB, stillbirth, LGA, SGA, macrosomia, LBW, VLBW, PostTB

(continued)

Table 1 Continued

Study	Country	Design	Data origin	Study period	Included population	Embryo stage at transfer	Nr. of included pregnancies for each endometrial protocol	HRT scheme	PGT	Investigated outcomes
Jing et al., 2019	China	Retrospective cohort study	Chic-Xiangya Hospital fertility center registry	2013–2016	The included women had at least one blastocyst or two cleavage-stage embryos in storage, regular ovulatory cycles, and at most two previous ET cycles.	Both cleavage and blastocyst	PC-FET (n = 1025); NC-FET (n = 3872)	Estrogen (Progynova, DELPHARM L&L S.A.S., France) (2 mg estradiol valerate) was administered orally: one pill on Days 1, 2, 3 and 4; two pills on Days 5, 6 and 7; three pills on Days 8, 9, 10 and 11; four pills on Days 12, 13, 14, 15 and 16; and two pills on Days 17 to 31. When the endometrial thickness reached at least 8 mm, dydrogesterone was administered orally (10 mg per 12 h; Duphaston, Abbott Biologicals B.V.) and progesterone vaginally (200 mg, three times a day; Utrogestan, Capsugel).	NR	SGA, LGA, GDM, HDP, CS
Lin et al., 2020	China	Multicenter retrospective cohort study	Registries of 21 academic fertility centers	2016–2017	Women with regular menstrual cycles undergoing their first cycle of IVF.	Blastocyst	PC-FET (n = 144); mNC-FET (n = 305);	Oral estradiol valerate (Progynova, Delpharm L&L, Lys-Lez-Lannoy, France) at a dose of 4–8 mg daily was started on Days 1–3 of the menstrual cycle. Vaginal progesterone gel (Crinone, Merck Serono) 90 mg/day and oral dydrogesterone 10 mg twice daily were added when the endometrial thickness reached 7 mm or more.	NR	GDM, HDP, PE, PIH, PP, PTB, PPH, SGA, LGA, congenital malformations
Saito et al., 2019	Japan	Retrospective cohort study	Japanese ART registry for 2014	2014	Women who underwent autologous FET at 574 ART Japanese facilities in 2014.	Both cleavage and blastocyst	NC-FET (n = 29 760); PC-FET (n = 75 474)	Oral and transdermal estrogen preparations and oral, injectable and transvaginal progesterone are used. The exact HRT protocol adopted is not specified by authors because it differs among participating clinics and are not precisely reported in the Japanese ART registry.	NR	PTB, PostTB, CS, PP, PAb, HDP, PAb, GDM, PPRM, LBW, macrosomia, SGA, LGA
von Versen-Höyneck et al., 2019	USA	Prospective cohort study	Reproductive Endocrinology and Infertility clinic, University of Florida	2011–2017	Three cohorts of pregnant women conceiving: (i) spontaneously, (ii) by autologous or donor FET, (iii) after ovarian stimulation, IVF and fresh embryo transfer.	NR	PC-FET (n = 94); NC-FET (n = 127)	OCPs on Day 3 of the menstrual cycle for 14–40 days, 3 days prior to discontinuation of OCPs, 81 mg of ASA and 1 mg of Lupron SC were started. Once adequate suppression was achieved, 0.1 mg estradiol patch was placed and changed every other day. On Days 7–8 of estrogen therapy, dosing was increased to 2 patches every other day, on Days 9–12 dosing was increased to 3 patches and on Days 13–14 to 4 patches. Pending adequate response, Prometrium 200 mg vaginally twice a day and Progesterone 1 ml/50 mg B1 nightly were started.	NR	HDP, PIH, PE

(continued)

By

Table 1 Continued

Study	Country	Design	Data origin	Study period	Included population	Embryo stage at transfer	Nr. of included pregnancies for each endometrial protocol	HRT scheme	PGT	Investigated outcomes
Asserhoj et al., 2021	Denmark	Register-based cohort study	National ART registry cross linked with national Patient Register	2006–2014	Data from 1136 deliveries after autologous FET.	Both cleavage and blastocyst	PC-FET (n = 357); mNC-FET (n = 611); tNC-FET (n = 166)	Progesterone and/or estradiol with or without prior downregulation with GnRH agonist/antagonist. No hCG was administered during the FET cycle.	Authors excluded pregnancies achieved after PGT	HDP, PE, PPRoM, PP, PAb, PPH, CS, PostTB, PTB, VPTB, macrosomia, SGA, LGA
Levi-Setti et al., 2020	Italy	Retrospective cohort study	Humanitas Fertilità center registry	2011–2017	Women who underwent single blastocyst transfers with vitrified/rewarmed Day 5 or Day 6 blastocysts.	Blastocyst	NC-FET (n = 561); mNC-FET (n = 1749); PC-FET (n = 585)	Estradiol valerate (Progynova, Bayer, 2 mg) from the second day of the menstrual cycle until the endometrial thickness reached at least 7 mm. If endometrial thickness was less than 7 mm, after 12 days of EV, the dose was increased to 8 mg/day. Endometrial preparation for transfer consisted of continued estradiol (6–8 mg, a day EV) combined with 600 mg of vaginal micronized progesterone tablets (Prometrium, Rottapharm S.p.a., 200 mg every 8 h).	NR	LGA
Mahjani et al., 2020	USA	Retrospective cohort study	University-affiliated fertility center	2013–2018	Women who underwent ET of previously vitrified blastocysts derived from autologous oocytes between March 2013 and October 2018 and achieved a singleton live birth.	Blastocyst	PC-FET (n = 391); NC-FET (n = 384)	Programmed cycles consisted of downregulation with a GnRH agonist in the luteal phase of the preceding cycle followed by increasing doses of oral or transdermal estradiol after menses. Intramuscular progesterone was started when endometrial thickness measured about 8 mm.	Analyses performed using logistic regression were adjusted also for the adoption of PGT	GDM, HDP, PPRoM, PAb, PAccr, PP, PPH, CS, PTB, VPTB, LBW, macrosomia, congenital malformations
Pan et al., 2020	China	Retrospective cohort study	Registers of 20 fertility centers	2015–2017	Women aged between 20 and 35 years who achieved pregnancy after FET between 2015 and 2017.	Cleavage	NC-FET (n = 683); PC-FET (n = 225)	Oral estradiol valerate was given daily at a dose of 4–8 mg started on the 1–3 day of the period. When the endometrial thickness reached 7 mm or more, twice daily oral dydrogesterone (10 mg) and vaginal progesterone gel (90 mg/day) were added.	Authors excluded pregnancies achieved after PGT	GDM, HDP, CS, PTB, PostTB, LBW, macrosomia, SGA, LGA, congenital malformations
Wang et al., 2020a	China	Retrospective cohort study	Registry of the center for Reproductive Medicine Affiliated to Shandong University	2013–2018	Singleton deliveries after frozen blastocyst transfer. Exclusion criteria: (i) age > 40 years; (ii) BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> ; (iii) PCOS; (iv) self or family history of PE; (v) general health problems; (vi) RIF	Blastocyst	NC-FET (n = 1021); PC-FET (n = 4162)	Estrogen, at a dose of 4–6 mg daily, was initiated on the second or third day of the menstrual cycle and lasted for 10–14 days commonly, with the purpose of promoting endometrial proliferation and inhibiting follicular growth. The dosage and duration of estrogen were raised until the endometrial thickness reached a proper state for embryo transfer (commonly at least 8 mm), at which time luteum support was added.	NR	PE, GDM, PP, PAb, PPH, LBW, macrosomia, LGA, SGA

(continued)

Table 1 Continued

Study	Country	Design	Data origin	Study period	Included population	Embryo stage at transfer	Nr. of included pregnancies for each endometrial protocol	HRT scheme	PGT	Investigated outcomes
Hu et al., 2021	China	Retrospective cohort study	University-affiliated fertility center registry	2013–2019	Women who underwent FET. Exclusion criteria: FET protocol not recorded, women lost to follow-up and women who had failed cycles, twin deliveries, or neonatal death.	Blastocyst	NC-FET (n = 3790); PC-FET (n = 2561); SC-FET (n = 670)	Oral estradiol (3 mg, Progynova; Bayer) was used twice a day on cycle Day 2. This dose was adjusted based on endometrial thickness every 7 days. After 10 to 14 days, a transvaginal ultrasound was performed, and the serum progesterone level was measured. If no dominant follicle was found, oral dydrogesterone (10 mg, with dose changed to 20 mg 2 days later) was added to the regimen.	Authors excluded pregnancies achieved after PGT	CS, PTB, VPTB, PostTB, LBW, macrosomia, SGA, LGA, HDP, GDM, PP, congenital malformations
Zaat et al., 2021b	Netherlands	Retrospective analysis of a RCT	University of Amsterdam, Center for Reproductive Medicine	2009–2014	Women who underwent FET. Inclusion criteria: (i) age between 18 and 40 years; (ii) first, second or third IVF/ICSI cycle; (iii) regular menstrual cycle.	Both cleavage and blastocyst	PC-FET (n = 37); mNC-FET (n = 45)	Oral estrogen (progynova 2 mg, three times daily; Bayer) was commenced on the first or second day of the cycle with the aim of supporting endometrial proliferation and suppressing follicle growth. After 12–14 days, vaginal ultrasound examination was performed to confirm that no dominant follicle had emerged and to measure endometrial thickness. When the endometrial thickness reached $\geq 8$ mm, vaginal micronized progesterone 200 mg three times daily was administered and embryo thawing and transfer was planned.	NR	LBW, macrosomia, LGA, SGA, HDP, PE, PPH, GDM, PAccr, PAb, PTB, VPTB, CS, PPH, congenital malformations

CS, cesarean section; GDM, gestational diabetes mellitus; HDP, hypertensive disorder of pregnancy; HRT, hormone replacement therapy; LBW, low birth weight; LGA, large for gestational age; mNC-FET, modified natural cycle for frozen embryo transfer; NR, not reported; OCP, oral contraceptive pill; PAb, placental abruption; PAccr, placenta accreta; PC-FET, programmed cycle for frozen embryo transfer; PE, pre-eclampsia; PPH, pregnancy-induced hypertension; PostTB, post-term birth; PP, placenta previa; PPRoM, preterm premature rupture of membranes; PTB, preterm birth; RIF, recurrent implantation failure; SC-FET, stimulated FET cycle; SGA, small for gestational age; tNC-FET, total natural cycle for frozen embryo transfer; VLBW, very low birth weight; VPTB, very preterm birth.

Table 1 Continued

Study	Country	Design	Data origin	Study period	Included population	Embryo stage at transfer	Nr. of included pregnancies for each endometrial protocol	HRT schema	PGT	Investigated outcomes
Wang et al., 2020b	China	Retrospective cohort study	Shanghai Ninth People's Hospital IVF center registry	2014–2017	Women who underwent autologous FET cycles. All singleton live births with gestational age no <28 weeks, were identified.	Both cleavage and blastocyst	PC-FET (n = 2744); mNC-FET (n = 2224); SC-FET (n = 4299)	Oral 17 $\beta$ -estradiol (Femoston 2 mg, three times daily; Abbott Healthcare Products B.V.) was commenced on the 2nd or 3rd day of a natural or progesterone-induced menstrual cycle. When the endometrial thickness was 8 mm, vaginal progesterone suppositories (400 mg/day; Utrogestan; Besins Healthcare, Brussels, Belgium) and yellow oral Femoston tablets (consisting of 2 mg 17 $\beta$ -estradiol and 10 mg dydrogesterone per tablet, 6 mg/day) were initiated.	Authors excluded pregnancies achieved after PGT	PP, GDM, HDP, PTB, LBW, VLBW, SGA, LGA, macrosomia
Zong et al., 2020	China	Retrospective cohort study	Registry of the center for Reproductive Medicine, Shandong University	2015–2018	Women aged 20–40, who received FET treatment after IVF/ICSI cycles from January 2015 to July 2018 and delivered singleton live birth baby after 28 weeks of pregnancy.	Blastocyst	NC-FET (n = 4727); PC-FET (n = 1642); mNC-FET (n = 517)	4 mg oral estradiol valerate (Progynova, Delpharm Llé) since Days 2–4 of menstruation for 5–6 days, and then 6 mg for the following 5–6 days. Thereafter the dose of estradiol valerate, which was 8 mg/day maximally, was modulated according to the endometrium thickness and the E2 levels. When the endometrium thickness reached at least 7 mm, FET was scheduled in 5 days. Dydrogesterone 40 mg/day and progesterone capsules (Utrogestan, Capsugel) 200 mg/day were given as luteal phase support until the 12th week of pregnancy.	Authors excluded pregnancies achieved after PGT	HDP, GDM, PP, PTB, LBW, SGA, LGA
Li et al., 2021	China	Retrospective cohort study	International Peace Maternity and Child Health Hospital	2010–2017	Deliveries after FET.	NR	NC-FET (n = 1491); PC-FET (n = 1234); SC-FET (n = 272)	Valerate estrogen was administered orally until the endometrial thickness reached up to 7 mm, dydrogesterone was administered orally, together with progesterone was administered vaginally for luteal phase support.	Authors excluded pregnancies achieved after PGT	HDP, PE, PIH, GDM, PTB, CS, LBW, macrosomia, SGA, LGA
Tao et al., 2021	China	Retrospective cohort study	Reproductive Medicine Centre of the Shanghai Ninth People's Hospital	2003–2019	Pregnancies achieved after autologous FET.	Both cleavage and blastocyst	PC-FET (n = 26776); SC-FET (n = 29121)	From cycle Day 3 onwards, oral ethinylestradiol (Shanghai Xinyi Pharmacy, China) 75 $\mu$ g/day was administered. When the endometrial thickness was >8 mm, four yellow Femoston tablets (Solvay Pharmaceuticals B.V., USA) (total of 8 mg estradiol and 40 mg dydrogesterone) per day were started. The progesterone supplement was continued until 8 weeks of gestation if pregnancy was achieved.	NR	CS, PTB, PostTB, PP, PreTB, HDP, Paccr, GDM, PPRCM, stillbirth

(continued)

**Table II** Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies following frozen embryo transfer using a programmed (PC-FET) versus natural (including modified natural; NC-FET = tNC-FET + mNC-FET) protocol.

Outcome	Included studies	Odds ratio (95% CI)	Possible confounding variable	Studies reporting odds ratio adjusted for the confounding variable	Pooling of adjusted odds ratio results
HDP	Ginström Ernstad et al., 2019; Jing et al., 2019; Saito et al., 2019; von Versen-Höyneck et al., 2019; Asserhoj et al., 2021; Makhijani et al., 2020; Pan et al., 2020; Wang et al., 2020b; Zong et al., 2020; Hu et al., 2021; Li et al., 2021; Zaat et al., 2021b	Random effects model, OR 1.90; 95% CI 1.64–2.20; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 50\%$	History of chronic hypertension	Ginström Ernstad et al., 2019; Makhijani et al., 2020	Fixed effects model, OR 1.85; 95% CI 1.51–2.27; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 0\%$
			Maternal age	Ginström Ernstad et al., 2019; Saito et al., 2019; Zong et al., 2020; Asserhoj et al., 2021; Makhijani et al., 2020; Hu et al., 2021	Random effects model, OR 1.95; 95% CI 1.58–2.41; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 65\%$
			Embryo stage at transfer or embryo culture duration	Ginström Ernstad et al., 2019; Jing et al., 2019; Saito et al., 2019; Asserhoj et al., 2021	Fixed effects model, OR 1.67; 95% CI 1.46–1.91; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 0\%$
			Maternal BMI	Ginström Ernstad et al., 2019; Jing et al., 2019; Zong et al., 2020; Makhijani et al., 2020; Hu et al., 2021	Random effects model, OR 2.08; 95% CI 1.74–2.48; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 43\%$
			Fertilization method (classical IVF vs ICSI)	Ginström Ernstad et al., 2019; Asserhoj et al., 2021	Fixed effects model, OR 1.80; 95% CI 1.47–2.19; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 0\%$
			Embryo biopsy (PGT)	Asserhoj et al., 2021; Makhijani et al., 2020; Pan et al., 2020; Wang et al., 2020b; Zong et al., 2020; Li et al., 2021; Hu et al., 2021	Random effects model, OR 2.02; 95% CI 1.62–2.52; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 58\%$
PIH	Lin et al., 2020; Ginström Ernstad et al., 2019; von Versen-Höyneck et al., 2019; Li et al., 2021; Zaat et al., 2021b	Fixed effects model, OR 1.46; 95% CI 1.03–2.07; $P = 0.03$ ; $I^2 = 0\%$	Maternal age	Li et al., 2021	OR 1.31; 95% CI 0.96–1.79
			Maternal BMI	Li et al., 2021	OR 1.31; 95% CI 0.96–1.79
			Embryo biopsy (PGT)	Li et al., 2021	OR 1.31; 95% CI 0.96–1.79
			Fertilization method (classical IVF vs ICSI)	Li et al., 2021	OR 1.31; 95% CI 0.96–1.79
PE	Ginström Ernstad et al., 2019; von Versen-Höyneck et al., 2019; Asserhoj et al., 2021; Lin et al., 2020; Wang et al., 2020a,b; Li et al., 2021; Zaat et al., 2021b	Fixed effects model, OR 2.11; 95% CI 1.87–2.39; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 29\%$	History of chronic hypertension	Ginström Ernstad et al., 2019; von Versen-Höyneck et al., 2019	Fixed effects model, OR 2.00; 95% CI 1.61–2.49; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 11\%$
			Embryo stage at transfer or embryo culture duration	Lin et al., 2020; Ginström Ernstad et al., 2019; Asserhoj et al., 2021	Fixed effects model, OR 1.99; 95% CI 1.63–2.43; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 0\%$
			Maternal age	Ginström Ernstad et al., 2019; von Versen-Höyneck et al., 2019; Asserhoj et al., 2021; Lin et al., 2020; Wang et al., 2020a; Li et al., 2021	Fixed effects model, OR 2.17; 95% CI 1.91–2.46; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 13\%$
			Maternal BMI	Ginström Ernstad et al., 2019; von Versen-Höyneck et al., 2019; Wang et al., 2020a; Li et al., 2021	Random effects model, OR 2.28; 95% CI 1.80–2.89; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 43\%$
			Fertilization method (classical IVF vs ICSI)	Ginström Ernstad et al., 2019; Asserhoj et al., 2021; Wang et al., 2020a	Random effects model, OR 2.26; 95% CI 1.87–2.73; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 31\%$
			Embryo biopsy (PGT)	Asserhoj et al., 2021; Wang et al., 2020b; Li et al., 2021	Fixed effects model, OR 1.92; 95% CI 1.56–2.37; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 0\%$
PE	Ginström Ernstad et al., 2019; Wang et al., 2020a; Li et al., 2021	Random effects model, OR 2.13; 95% CI 1.75–2.59; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 51\%$	Indication to IVF/ICSI	Ginström Ernstad et al., 2019; Wang et al., 2020a; Li et al., 2021	Random effects model, OR 2.13; 95% CI 1.75–2.59; $P < 0.00001$ ; $I^2 = 51\%$

(continued)

Table II Continued

Outcome	Included studies	Odds ratio (95% CI)	Possible confounding variable	Studies reporting odds ratio adjusted for the confounding variable	Pooling of adjusted odds ratio results
PTB	Guan et al., 2016; Saito et al., 2017; Saito et al., 2019; Ginström Ernstad et al., 2019; Jng et al., 2019; Lin et al., 2020; Wang et al., 2020a,b; Asserhøj et al., 2021; Makhijani et al., 2020; Pan et al., 2020; Zong et al., 2020; Li et al., 2021; Hu et al., 2021; Zaat et al., 2021b	Random effects model, OR 1.19; 95% CI 1.09–1.29; $P < 0.0001$ ; $I^2 = 47\%$	Maternal age	Ginström Ernstad et al., 2019; Saito et al., 2019; Asserhøj et al., 2021; Lin et al., 2020; Li et al., 2021; Hu et al., 2021	Random effects model, OR 1.19; 95% CI 1.05–1.36; $P = 0.007$ ; $I^2 = 46\%$
			Maternal BMI	Jng et al., 2019; Ginström Ernstad et al., 2019; Li et al., 2021	Fixed effects model, OR 1.11; 95% CI 1.00–1.24; $P = 0.05$ ; $I^2 = 0\%$
			Fertilization method (classical IVF vs ICSI)	Ginström Ernstad et al., 2019; Asserhøj et al., 2021	Fixed effects model, OR 1.10; 95% CI 0.89–1.35; $P = 0.39$ ; $I^2 = 0\%$
			Embryo stage at transfer or embryo culture duration	Ginström Ernstad et al., 2019; Asserhøj et al., 2021	Fixed effects model, OR 1.10; 95% CI 0.89–1.35; $P = 0.39$ ; $I^2 = 0\%$
			Embryo biopsy (PGT)	Asserhøj et al., 2021; Makhijani et al., 2020; Pan et al., 2020; Wang et al., 2020b; Zong et al., 2020; Li et al., 2021; Hu et al., 2021	Random effects model, OR 1.29; 95% CI 1.10–1.53; $P = 0.002$ ; $I^2 = 50\%$
VPTB	Ginström Ernstad et al., 2019; Jng et al., 2019; Asserhøj et al., 2021; Makhijani et al., 2020; Wang et al., 2020b; Hu et al., 2021; Zaat et al., 2021b	Fixed effects model, OR 1.63; 95% CI 1.23–2.15; $P = 0.0006$ ; $I^2 = 21\%$	Maternal age	Ginström Ernstad et al., 2019; Asserhøj et al., 2021; Hu et al., 2021	Random effects model, OR 1.71; 95% CI 0.92–3.19; $P = 0.09$ ; $I^2 = 68\%$
			Maternal BMI	Ginström Ernstad et al., 2019; Hu et al., 2021	Random effects model, OR 1.64; 95% CI 0.66–4.05; $P = 0.29$ ; $I^2 = 84\%$
			Fertilization method (classical IVF vs ICSI)	Ginström Ernstad et al., 2019; Asserhøj et al., 2021	Random effects model, OR 1.29; 95% CI 0.71–2.33; $P = 0.41$ ; $I^2 = 34\%$
			Embryo stage at transfer or embryo culture duration	Ginström Ernstad et al., 2019; Asserhøj et al., 2021	Random effects model, OR 1.29; 95% CI 0.71–2.33; $P = 0.41$ ; $I^2 = 34\%$
			Embryo biopsy (PGT)	Asserhøj et al., 2021; Makhijani et al., 2020; Wang et al., 2020b; Hu et al., 2021	Fixed effects model, OR 2.00; 95% CI 1.40–2.85; $P = 0.0001$ ; $I^2 = 0\%$
Paccr	Saito et al., 2019; Makhijani et al., 2020	Fixed effects model, OR 6.29; 95% CI 2.75–14.40; $P < 0.0001$ ; $I^2 = 0\%$	Maternal age	Saito et al., 2019; Makhijani et al., 2020	Fixed effects model, OR 6.29; 95% CI 2.75–14.40; $P < 0.0001$ ; $I^2 = 0\%$
			Maternal BMI	Makhijani et al., 2020	OR 2.98, 95% CI 0.25–35.52
			Indications to IVF/ICSI/Cause of infertility	Saito et al., 2019	OR 6.91, 95% CI 2.87–16.64
			Embryo biopsy (PGT)	Makhijani et al., 2020	OR 2.98, 95% CI 0.25–35.52
Embryo stage at transfer or embryo culture duration	Saito et al., 2019	OR 6.91, 95% CI 2.87–16.64			

(continued)