

Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS)

T. Sander¹, A. Borcard²

Kurzfassung: Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) ist eine relativ häufige Komplikation bei der künstlichen Befruchtung bzw. bei einer ovariellen Stimulationsbehandlung. Es wird über die Pathophysiologie berichtet, die durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität mit einer Flüssigkeitsverschiebung in den extravasalen Raum bedingt ist, vermutlich getriggert durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Junge Frauen mit hyperandrogenämischen Zyklusstörungen und polyzystischem Ovar-syndrom (PCOS) haben ein erhöhtes Risiko und eine Ovulationsinduktion mit HCG (humanem Choriongonadotropin) sollte vermieden werden.

Erscheinungsbild, Präventionsmaßnahmen und Therapie werden mit dem Ziel erläutert, die Komplikationsrate niedrig und die Schwangerschaftsrate so hoch wie möglich zu halten.

Schlüsselwörter: Ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS), IVF, Ovulationsinduktion, HCG, Antagonistenprotokoll.

Abstract: The Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). The ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is a relatively common complication after IVF or hormonal ovarian stimulation. In the pathophysiology the vascular en-

dothelial growth factor seems to be the mediator followed by a fluidshift into the third space. It occurs mainly in young women with hypergonadotropic hormonal problems mainly in combination with PCOS and followed by ovulation induction with HCG. Clinical appearance, prevention and therapy are discussed. The main goal is a low incidence of side effects and a high baby-take-home rate. **J Gynäkol Endokrinol 2011; 21 (3): XXX.**

Keywords: ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), IVF, ovulation induction, HCG, antagonist protocol.

■ Einleitung

Das ovarielle Überstimulationssyndrom ist ein künstlich herbeigeführter und potentiell lebensbedrohlicher Zustand, der von einer exzessiven ovariellen Stimulationsreaktion resultiert. Die Inzidenz von schweren Formen liegt bei 0,2–1 % aller IVF-Zyklen und von diesen entwickeln 2 % eine Thrombose [1].

Auslöser ist das humane Choriongonadotropin (HCG). Einen absoluten Schutz vor diesem Ereignis gibt es leider nicht. Vielmehr befindet man sich oft auf einer Gratwanderung bei der Gonadotropingabe. Ist diese zu niedrig, kommt es zu einem unzureichendem Follikelwachstum und Zyklusabbruch, oder sie ist zu hoch und es folgt die gefürchtete Überstimulation. Das OHSS bildet sich normalerweise innerhalb von 1–2 Wochen, bei Eintritt einer Schwangerschaft meist nach 3 Monaten spontan zurück, die pathologischen Laborwerte können noch länger bestehen bleiben.

■ Das ovarielle Überstimulationssyndrom

Stadieneinteilung

Das frühe OHSS [2] entwickelt sich kurz nach der Follikelaspiration und wird durch die exogene HCG-Gabe induziert.

Das späte OHSS [3] beginnt 12–18 Tage nach der HCG-Gabe und wird entweder durch die exogene Lutealphasenunterstützung mittels HCG oder durch endogenes HCG bei Eintritt einer Schwangerschaft verursacht und tritt bei Mehrlingen zusätzlich verstärkt auf [4].

Aus dem ¹Kinderwunschzentrum Dr. Sander, Bendern/Eschen, Fürstentum Liechtenstein, und dem ²Spital Grabs, Abteilung für Geburtshilfe, Grabs, Schweiz

Korrespondenzadresse: Dr. med Thomas Sander, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kinderwunschzentrum Dr. Sander, FL-Bendern/Eschen, Aeule 1; E-Mail: eschen@frauenarzt-sander.li

Klinisch kann das OHSS nach der Schwere des Erscheinungsbildes nach den Kriterien von Rizk und Aboulghar [5] in ein leichtes, mäßiges und schweres OHSS eingeteilt werden.

Humaidan [6] hat eine neue praktischere und individueller anwendbare Einteilung vorgestellt, die den Transvaginallaborschall und die Laborparameter stärker berücksichtigen.

Objektive Kriterien

Aszites im Douglasraum, zusätzlich im Becken und um Darmschlingen, Hämatokrit > 45 %, Leukozyten > 15.000/mm³, verminderte Urinausscheidung (< 600 ml/24 h), Kreatinin > 1,5 mg/dl, erhöhte Leberwerte, Gerinnungsstörung mit oder ohne Thrombose, Pleuraerguss.

Subjektive Kriterien

Aufgeblähter Bauch, Schmerzen im Beckenbereich, Dyspnoe, akute abdominale Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Vergrößerung der Ovarien, Eintritt einer Schwangerschaft.

Pathophysiologie

Der Hauptmediator scheint die durch HCG getriggerte Produktion von vaskulären, endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) zu sein, die zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität führen [7].

Risikofaktoren

Primär ist es wichtig, die Risikopatientin herauszufiltern. Hierzu gehören: junge Frauen, das PCOS, Bestimmung des AMH (> 7 ng/ml), antrale Follikelanzahl (> 14 Follikel im AFC) [8, 9].

Sekundäre Risikofaktoren sind das erhöhte E2 (> 5000 ng/l), weitere erfolgversprechende Marker sind das Inhibin B, Interleukine und der VEGF.

■ Präventionsmaßnahmen

Primäre Präventionsmaßnahmen

Speziell junge Frauen sollten Gonadotropine so wenig wie möglich erhalten und intensiv auf diätetische Maßnahmen vor-

einer Hormon- oder IVF-Behandlung hingewiesen werden. Hier sollte ein „low-dose“ „step-up“- oder „step-down“-Protokoll [10] in Betracht gezogen werden. Die ungefährlichste Stimulation erfolgt mit dem GnRH-Antagonisten-Protokoll und nachfolgender Ovulationsauslösung durch einen GnRH-Agonisten: hier zeigen verschiedene Metaanalysen unterschiedliche Resultate [11]. Kolibianakis [12] fand keinen Unterschied, Al-Inany [13] einen Abfall in der Schwangerschaftsrate beim Antagonistenprotokoll. Die In-vitro-Maturation ist wegen der reduzierten Geburtenrate noch nicht sehr verbreitet [14]. Metformin (insulin sensitizing agent) bewirkt eine Reduktion der Hyperinsulinämie [15, 16] und wird gerne als begleitende Medikation gegeben. Eine wichtige Strategie ist die Vermeidung von HCG als Lutealphasenunterstützung und Ultima ratio der Zyklusabbruch, um eine Katastrophe zu verhindern.

Sekundäre Präventionsmaßnahmen

Beim Coasting werden die Gonadotropine gestoppt, wenn die führenden Follikel 19 mm erreicht haben. HCG wird erst nach dem absinken der E2-Spiegel injiziert [17]. Mit diesem Vorgehen kann das OHSS-Risiko nur reduziert werden. Leider geht es auch mit einer deutlichen Verschlechterung der Schwangerschaftsrate einher [18]. Reduzierte HCG-Gaben zur Ovulationsauslösung [19, 20] enden oft mit dem Totalverlust des Zyklus. Eine Rettung des Zyklus gelingt oft mit der Kryokonservierung [17, 21] aller Embryonen, hat aber auch eine Reduktion der Schwangerschaftsrate zur Folge. Eine neuere Therapie speziell zur Verhütung des frühen OHSS in Kombination mit Kryokonservierung und damit Vermeidung des späten OHSS bieten die Dopaminagonisten (Cabergolin/Dostinex 0,5 mg) über 7–14 Tage. Diese agieren mit dem VEGF-Rezeptor und vermindern die Gefäßpermeabilität [22]. Eine Option wäre auch, nur einen Embryo zu transferieren und dadurch das Zwillingsrisiko zu minimieren. Hydroxyäthylstärkeinfusionen (HÄS 10 % 1000 ml/24 h) oder Humanalbumin [23] (50 g in 1000 ml NaCl-Lösung) können für 3 Tage als Therapie oder auch prophylaktisch am Punktionsstag gegeben werden. Nicht sehr etabliert sind Glukokortikoide, die die Gefäßwand zu stabilisieren scheinen [24]. Eine neue Untersuchung empfiehlt Calciuminfusionen [25], vielleicht ein zukunftssträchtiger Ansatzpunkt. Natürlich ist in allen Fällen eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin angezeigt.

■ Behandlung des ovariellen Überstimulationssyndrom (Binder et al. 2007 [26])

Beim leichtem und mäßigem Überstimulationssyndrom sollten engmaschige ambulante Kontrollen, eventuell mittels Ultraschall kombiniert, und eine Aufklärung über Verhaltensregeln durchgeführt werden. Weitere Maßnahmen sind körperliche Schonung, Bettruhe, viel trinken und eine proteinreiche Kost.

Die Therapie des schweren Überstimulationssyndroms sollte in einem Krankenhaus stattfinden, das Erfahrung auf diesem Gebiet hat und über eine Intensivstation verfügt:

- Bei Hämatokrit > 45 % Gabe von hochmolekularer Hydroxyäthylstärke (10 %) bis zu einer Menge von 1000 ml/24 h für max. 3 Tage [26]

- Die Diurese muss gesichert werden!
- Bei ausgeprägtem Aszites mit Behinderung der Atmung und/oder der Nierenperfusion Aszitespunktion oder Cystofix
- Pleurapunktion in Ausnahmesituationen bei ausgeprägten Pleuraergüssen
- Niedrigmolekulares Heparin, Kompressionsstrümpfe
- Ausgleich von Elektrolytverschiebungen
- Bei Hypalbuminämie (< 20 g/l) ggf. Humanalbuminsubstitution
- Bei Schmerzen Paracetamol
- Bei Übelkeit Dimenhydrinat
- Eventuell eine OP bei Zystenruptur, Stieldrehung oder Tubargravidität
- Schwangerschaftsabbruch als Ultima ratio

■ Zusammenfassung

Das schwere ovarielle Überstimulationssyndrom ist ein potentiell lebensbedrohender Zustand, der absolut nur durch Zyklusabbruch verhindert werden kann. Dabei kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einer massiven Flüssigkeitsverschiebung in den extravasalen Raum (Aszites, Hydrothorax, Zystenflüssigkeit). Die Hämokonzentration geht mit einem erhöhten Thrombose- und Embolierisiko einher. Andere lebensbedrohende Risiken sind abdominelle Blutungen und stielgedrehte Zysten. Solche gefährdeten Patientinnen müssen stationär in einem Krankenhaus aufgenommen werden, das Erfahrung auf dem Gebiet des OHSS hat und in dem eine Intensivstation vorhanden ist. Das Ereignis kann für die Patientin und deren Partner sehr traumatisierend sein und das subjektive Unbehagen des Paares sollte sehr ernst genommen werden.

■ Relevanz für die Praxis

Unter dem Motto „Prävention ist besser als heilen“ muss versucht werden, die gefährdete Patientin vorweg herauszufinden. Dann sollte die Behandlung mit dem Antagonistenprotokoll und die Ovulationsinduktion mit GnRH-Analoga oder rLH durchgeführt werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt bekannt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? Hum Reprod 1999; 14 (9): 2181–3.
2. Lyons CA, Wheeler CA, Frishman GN, et al. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. Hum Reprod 1994; 9 (5): 792–9.
3. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, et al. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000; 73 (5): 901–7.
4. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. Hum Reprod 2005; 20 (3): 636–41.
5. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. Hum Reprod Update 2003; 9 (3): 275–89.
6. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. Fertil Steril 2010; 94 (2): 389–400.
7. Kosaka K, Fujiwara H, Yoshioka S, et al. Vascular endothelial growth factor production by circulating immune cells is elevated in ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 2007; 22 (6): 1647–51.

8. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (6): 559–77.
9. Kwee J, Elting ME, Schats R, et al. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 9.
10. Christin-Maitre S, Hugues JN; Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18 (8): 1626–31.
11. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou E; on behalf of the 'The Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group'. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update* 2011; 17 (4): 510–24.
12. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et al. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12 (6): 651–71.
13. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001750.
14. Suikkari AM. In-vitro maturation: its role in fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20 (3): 242–8.
15. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21 (6): 1387–99.
16. Swanton A, Lighten A, Granne I, et al. Do women with ovaries of polycystic morphology without any other features of PCOS benefit from short-term metformin co-treatment during IVF? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Hum Reprod* 2011 May 27. [Epub ahead of print].
17. D'Angelo A, Amso N. „Coasting“ (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD002811.
18. Delvigne A, Rozenberg S. A qualitative systematic review of coasting, a procedure to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (3): 291–6.
19. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, et al. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 82 (4): 841–6.
20. Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, et al. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2007; 88 (5): 1382–8.
21. Griesinger G, Schultz L, Bauer T, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a „freeze-all“ strategy: a prospective multicentric study. *Fertil Steril* 2011; 95 (6): 2029–33, 2033.e1.
22. Alvarez C, Alonso-Muriel I, Garcia G, et al. Implantation is apparently unaffected by the dopamine agonist Cabergoline when administered to prevent ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction treatment: a pilot study. *Hum Reprod* 2007; 22 (12): 3210–4.
23. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD001302.
24. Perretti M, Ahluwalia A. The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcirculation* 2000; 7 (3): 147–61.
25. Gurgan T, Demiroglu A, Guven S, et al. Intravenous calcium infusion as a novel preventive therapy of ovarian hyperstimulation syndrome for patients with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2011; 96 (1): 53–7.
26. Binder H, Griesinger G, Kiesel L. Ovarielles Überstimulationssyndrom. *Gynäkologische Endokrinologie* 2007; 5 (4): 203–11.

Dr. med. Thomas Sander

Jahrgang 1956. 1979–1985 Medizinstudium an der Universität Innsbruck. 1985–1989 Ausbildung zum praktischen Arzt in Schruns, Bludenz, Feldkirch und Neuseeland. 1989–1993 Ausbildung zum Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Universitätsfrauenklinik in Innsbruck. 1993–1997 leitender Oberarzt der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe am Krankenhaus Spittal/Drau. 1999–2008 stellvertretender ärztlicher Leiter am Institut für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in Bregenz. 2011 Leiter des 1. Liechtensteinischen Kinderwunschzentrums in Eschen/Fürstentum Liechtenstein.

