

# Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) mit Kasuistiken

- Dr. Thomas Sander  
Kinderwunschzentrum Eschen, Liechtenstein

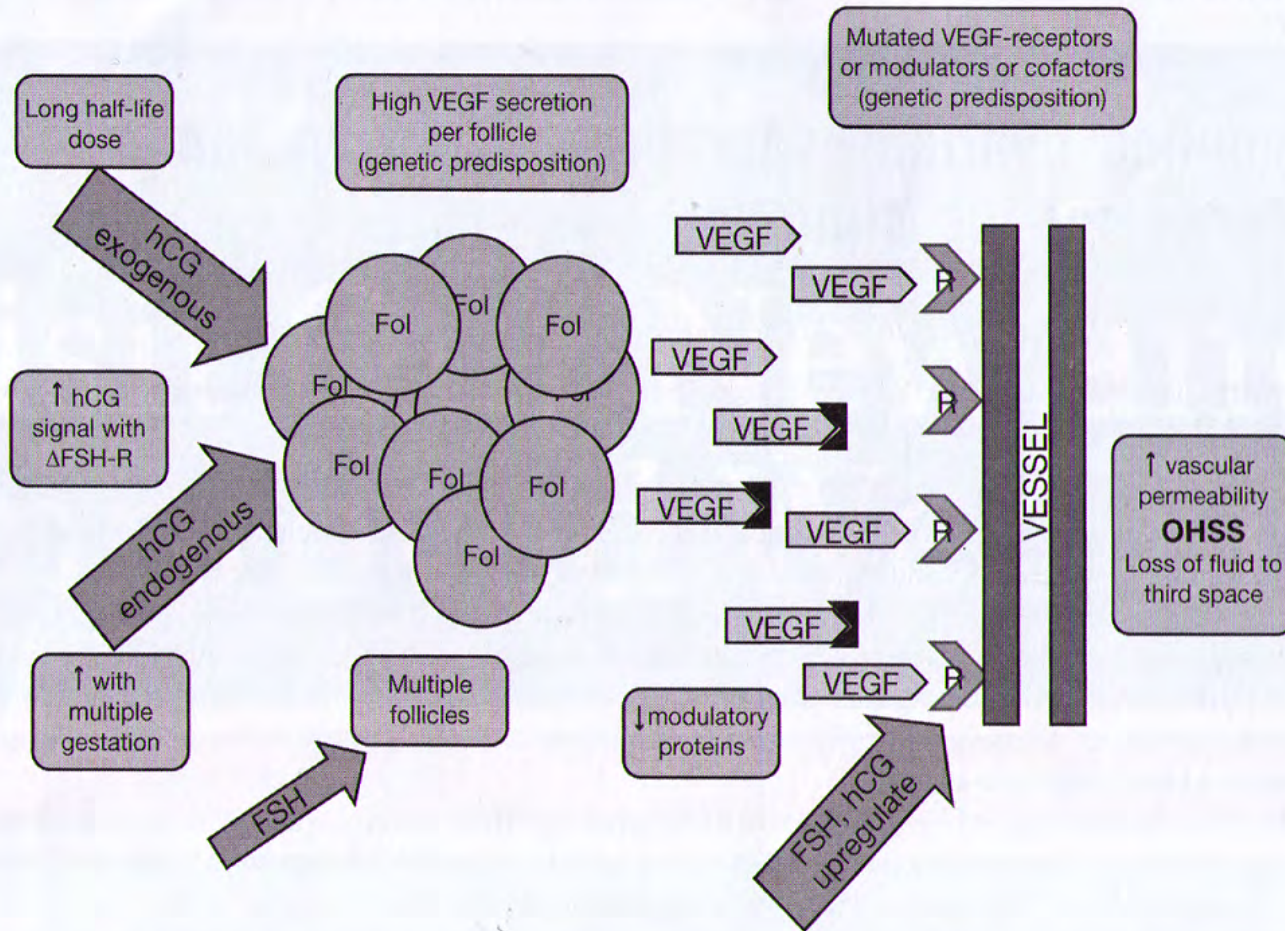
# Einleitung:

- 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, davon 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. Entweder diese ist zu niedrig mit unzureichendem Follikelwachstum und Zyklusabbruch, oder es kommt zur gefürchteten Überstimulation. Das OHSS bildet sich normalerweise innerhalb von 1 – 2 Wochen spontan zurück. Bei Eintritt einer Schwangerschaft meist im 3. Monat, die Laborwerte können aber noch sehr lange weiter bestehen bleiben.

- **Pathophysiologie**
- Der Hauptmediator scheint die durch HCG getriggerte Produktion von vasoaktiven endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF) zu sein, die zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität führen (Kosaka 2007).

# FIGURE 1

The pathogenesis of OHSS.



# Risikofaktoren

- Primär ist es wichtig die Risikopatientin herauszufiltern.
- Hierzu gehören: junge Frauen, das PCOS, Bestimmung des AMH ( $> 7$  ng/mL), antrale Follikelanzahl (Kwee 2007) ( $> 14$  Follikel im AFC).
- Sekundäre Risikofaktoren sind das erhöhte E2 ( $> 5000$  ngL), weitere erfolgsversprechende Marker sind das Inhibin-B, Interleukine und der VEGF.

# Stadieneinteilung des ovariellen Überstimulationssyndroms

- **Das frühe OHSS** (Dahl 1994) entwickelt sich kurz nach der Follikelaspiration und wird durch die exogene HCG – Gabe induziert.
- **Das späte OHSS** (Mathur 2000) beginnt 12 – 18 Tage nach der HCG – Gabe und wird entweder durch exogene Lutealphasenunterstützung, oder durch endogenes HCG bei Eintritt einer Schwangerschaft und wird bei Mehrlingen zusätzlich verstärkt (Papanikolaou 2005).
- Klinisch kann das OHSS nach der Schwere des Erscheinungsbildes (Rizk und Aboulghar Kriterien 2003) in ein leichtes, mäßiges und schweres OHSS eingeteilt werden.
- Humaidan 2010 hat eine neue praktische und individueller anwendbare Einteilung vorgestellt, die den Transvaginalschall und Laborparameter mehr berücksichtigen.

- **Objektive Kriterien:**

- Aszites im Douglas, zusätzlich im Becken und um Darmschlingen, Hämatokrit > 45%, Leukos > 15.000/mm<sup>3</sup>, verminderte Urinausscheidung < 600ml/24h, Kreatinin > 1,5 mg/dL, erhöhte Leberwerte, Gerinnungsstörung mit oder ohne Thrombose, Pleuraerguß.

- **Subjektive Kriterien:**

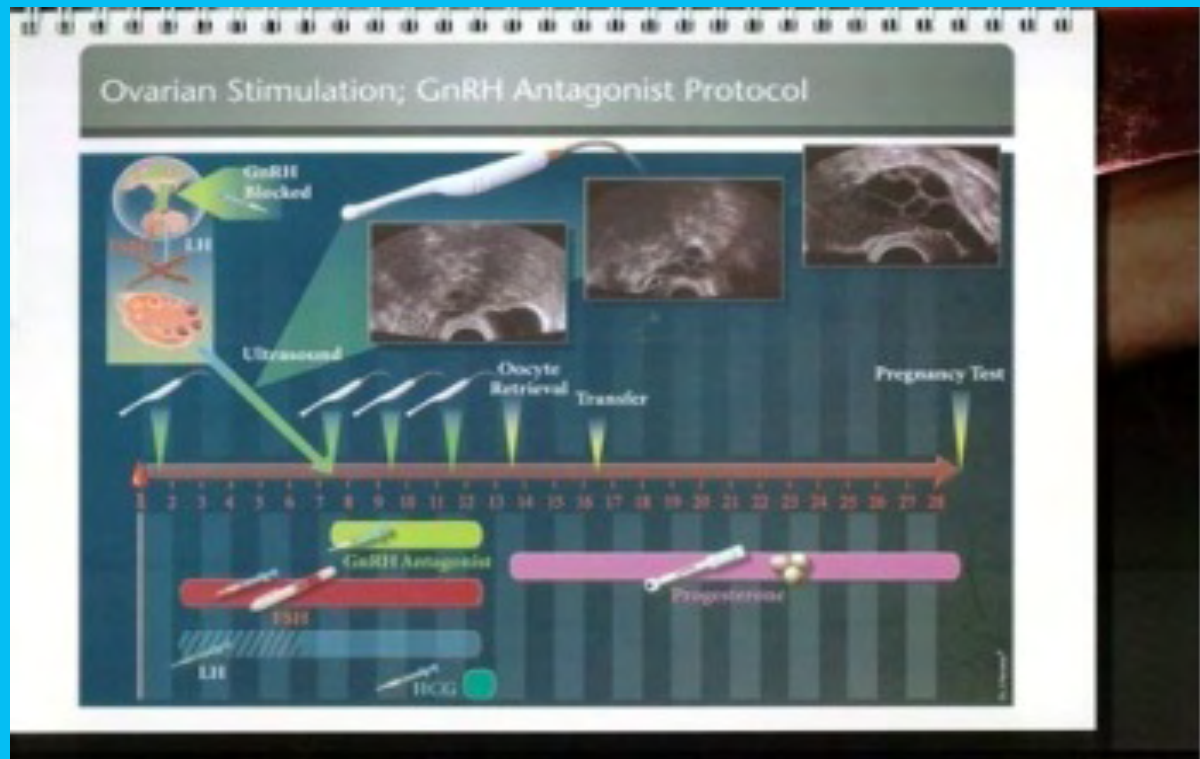
- Aufgeblähter Bauch, Schmerzen im Beckenbereich, Dyspnoe, akute abdominale Schmerzen, Übelkeit/ Erbrechen, Vergrößerung der Ovarien, Eintritt einer Schwangerschaft.

# Primäre Präventionsmaßnahmen

- **1. low-dose step up and step down protocol**(Christin 2003)
- **2. GnRH antagonist-protocol mit GnRHa zur Ovulationsauslösung:** hier zeigen verschiedene Metaanalysen unterschiedliche Resultate (Humaidan 2011). (Kolibianakis 2006) fand keinen Unterschied, (Al-Inany 2006) einen Abfall in der Schwangerschaftsrate beim Antagonistenprotokoll.
- **3. In Vitro Maturation,** diese ist noch nicht sehr verbreitet wegen der reduzierten Geburtenrate.
- **4. Metformin** (insulin sensitizing agent) bewirkt eine Reduktion der Hyperinsulinämie (Swanton 2011).
- **5. Vermeidung von HCG als Lutealphasenunterstützung**
- **6. Zyklusabbruch**



# Behandlungsablauf Antagonistenprotokoll



# Sekundäre Präventionsmaßnahmen

- **1. Coasting**, das bedeutet die Gonadotropine zu stoppen und HCG erst injizieren, wenn der E2 – Spiegel wieder absinkt (D`Angelo 2002). Hiermit kann jedoch nur das OHSS – Risiko reduziert werden und geht leider mit einer deutlichen Verschlechterung der Schwangerschaftsrate einher (Delvigne 2002).
- **2. Reduzierte HCG – Gaben** zur Ovulationsauslösung (Kolobianakis 2007), aber Risiko des Totalverlustes.
- **3. Kryokonservierung** aller Embryonen, geht leider auch mit einer Reduktion der Schwangerschaftsrate einher, eventuell 1 Embryo transferrieren.
- **4. Hydroxyäthylstärkeinfusionen** (HÄS 10% 1000 ml/24h) oder Humanalbumin (50g in 1000ml NaCl-Lösung) für 3 Tage (Aboulghar 2002). Diese Behandlung kann auch prophylaktisch am Punctionstag gegeben werden.
- **5. Dopaminagonisten** (Cabergolin/Dostinex 0,5 mg) über 7-14 Tage. Diese agieren mit dem VEGF – Rezeptor und vermindern die Gefäßpermeabilität (Alvarez 2007).
- **6. Glukokortikoide** scheinen auch die Gefäßwand zu stabilisieren (Perretti 2007).
- **7. Calciuminfusionen** (Gurgan 2011), vielleicht ein zukunftsreicher Ansatzpunkt.

**TABLE 3**

Current clinical guidelines and summary of the most recent evidence for OHSS prevention strategies.

OHSS prevention strategy	Findings based on current evidence	Level of evidence
Decreasing exposure to gonadotropins	Chronic low dose (OI); limited ovarian stimulation (OI); mild stimulation protocol (IVF); no FSH on day of hCG	1b, 2a, 2b, 4
GnRH antagonist	Decreases risk of severe OHSS, reduces incidence of OHSS hospital admissions, reduces the need for secondary interventions such as coasting or cycle cancellation	1a
Reduced dose hCG for triggering ovulation	Appears to reduce risk of severe OHSS but large RCTs needed	2a
Avoiding hCG for LPS IVM	Approximately half the risk of OHSS with P for LPS vs. hCG Promising, but no data on OHSS prevention available	1a —
Insulin-sensitizing agents	Reduces risk of OHSS in women with PCOS undergoing OI or IVF; may reduce risk of moderate/severe OHSS in normal responders	1a, 2a
Cycle cancellation	Almost eliminates risk of OHSS; in nonsuppressed cycles, ovulation may still occur and ensuing pregnancy could lead to the development of late OHSS	4
Coasting	Appears to reduce, but not eliminate, the incidence of severe OHSS in high-risk patients compared with expected values; no placebo-controlled RCTs; optimal criteria and protocols remain to be determined	1a
Alternative agents for triggering ovulation: GnRHa	Very significant reductions in incidence of OHSS in high-risk patients compared with hCG	1b
Recombinant human LH	Appears to be effective in reducing the incidence of OHSS, but associated with poor outcomes and high costs; not commercially available	1b
Cryopreservation of all embryos	Insufficient evidence available	1a
Antagonist salvage	Appears to halt the development of severe OHSS; as effective as coasting	1b
Albumin	Does not appear to be effective	1a
Hydroxyethyl starch	Appears to reduce the risk of moderate and severe OHSS	1b
Follicular aspiration	Results are variable and negative drawbacks of this approach not trivial; cannot recommend	1a
Aromatase inhibitors	No literature on the effects of aromatase inhibitors on incidence or severity of OHSS	—
Dopamine agonists	Superior to placebo at reducing incidence of OHSS in high-risk patients but does not eliminate the risk	1b
Glucocorticoids	Conflicting results; may be effective when used at an early stage of ovarian stimulation	2a

Note: RCT = randomized controlled trial. Hierarchy of evidence: 1a = systematic review and meta-analysis of RCTs; 1b = at least one RCT; 2a = at least one well-designed controlled study without randomization; 2b = at least one other type of well-designed quasi-experimental study; 3 = well-designed nonexperimental descriptive studies, e.g., comparative studies, correlation studies, case studies; 4 = expert commentary reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.

# Behandlung des ovariellen Überstimulationssyndrom ( Binder 2007)

- **Leichte Überstimulation**
  - Engmaschige Beobachtung, Aufklärung über Verhaltensregeln
- **Mäßiggradige Überstimulation**
  - Schonung, Bettruhe, viel trinken, proteinreiche Kost
- **Schwere Überstimulation**



# Schwere Überstimulation

- Bei Hämatokrit >45% Gabe von hochmolekularer Hydroxyäthylstärke (10%) bis zu einer Menge von 1000 ml/24h für max. 3 Tage, siehe auch Binder et al. 2007.
- Die Diurese muss gesichert werden
- Bei ausgeprägtem Aszites mit Behinderung der Atmung und/oder Nierenperfusion Aszitespunktion oder Cystofix
- Pleurapunktion in Ausnahmesituationen bei ausgeprägten Pleuraergüssen.
- Niedrigmolekulares Heparin, Kompressionsstrümpfe
- Ausgleich von Elektrolytverschiebungen
- Bei Hypalbuminämie (<20g/l) ggf. Humanalbuminsubstitution
- Bei Schmerzen, Paracetamol
- Bei Übelkeit Dimenhydrinat
- Eventuell OP bei Zystenruptur, Stieldrehung oder Tubargravidität.
- Schwangerschaftsabbruch als ultima ratio.

# Fallbeispiel 1

- **27 jährige Patientin**, schlank, mäßiges PCO, Hormonstatus unauffällig, 3 x mit VOZ und 3x IUI mit Clomiphen und HCG wegen Oligomenorrhoe und mäßigem OAT Syndrom.
- **IVF/ICSI Behandlung mit dem langen Protokoll, Downregulation** mit Decapeptyl 0,1mg, Stimulation mit 3 Ampullen Merional täglich für 11 Tage, Ovulationsauslösung mit 10.000 IE HCG.
- Gewinnung von **22 Eizellen**, 11 Eizellen waren reif für die ICSI, kein HCG zur Lutealphasenunterstützung.  
Thromboseprophylaxe.

- Nach ausführlicher Besprechung mit Hinweis auf die Überstimulation, wollte das Paar unbedingt **2 Blastozysten rücktransferiert** haben, 3 Embryonen konnten kryokonserviert werden.
- **7 Tage später** wurde die Patientin stationär wegen OHSS aufgenommen, HCG: 1527, Leberwerte erhöht, Hb 17,2 ; 3 L Aszites wurden abpunktiert, wegen den erhöhten Leberwerten wurde ein internistisches Konsilium eingeholt, nicht wissend dass diese beim OHSS erhöht sind. Diese normalisierten sich in der 13.SSW spontan.
- **Eintritt einer Zwillingsschwangerschaft!**
- **34. SSW Sectio** wegen beginnendem Amnioninfektionssyndrom, grünes Fruchtwasser
- Geburt: 2 Buben (1700 und 1900g), beide gesund.

# Fallbeispiel 2

Eine 32 - jährige Patientin wurde zu einer ICSI - Behandlung, wegen eines OAT - Syndroms beim Ehemann zugewiesen.

## **Vorgeschichte:**

Familienanamnese: OB

Persönliche Anamnese: Nichtraucherin, keine Allergie, grenzwärtig erhöhtes Prolaktin und TSH, keine Geburten oder Aborti, keine OP's,

12 Jahre Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Gewicht: 60 kg, Größe: 174 cm.

Gynäkologischer - und Vaginalsonographiebefund  
unauffällig.



## **IVF/ICSI – Behandlung:**

1. ICSI – Versuch: „long-protokoll“, Decapeptyl -Downregulation, Stimulation mit 225 IE HMG/FSH, Ovulationsinduktion mit 10.000 IE HCG, transvaginale Follikelpunktion mit Sedo - Analgesie, Embryotransfer mit 2 Blastozysten, die Lutealphase war bis auf eine leichte Zunahme des Bauchumfanges unauffällig.

2. ICSI – Versuch: „gleiches Protokoll“

21 Eizellen konnten mittels ICSI injiziert werden. ET von 2 Blastozysten, Kryokonservierung von 4 Blastozysten.

Lutealphasenunterstützung mit Progesteron und 2500 IE HCG.

Die folgenden 4 Tage waren bis auf ein gelegentliches Spannungsgefühl im Bauch unauffällig.

Am Abend des 4. Tages bekam die Patientin laut Angaben des Gatten zunehmend Bauchschmerzen mit Nausea und Erbrechen.

**Gleichzeitig bestanden beim Mann die Symptome einer Gastroenteritis. Deshalb wurden die Probleme der Frau in dieser Richtung gedeutet (Selbsteinschätzung des Paares) und ihnen keine Bedeutung beigemessen.**

## **Akute Aufnahme auf die Neurointensivstation:**

Um 5 Uhr früh kollabierte die Patientin auf dem Weg zum WC.

MRT mit Angiographie - Verschuß der A. carotis communis li. ab dem Abgang der Aorta, sowie Teilverschuß der A. cerebri media re. mit ausgedehnter bilateraler Infarzierung.

**Telefonisch** wurden wir gegen 11<sup>00</sup> kontaktiert und äußerten den dringenden V.a. OHSS mit einem thromboembolischen Geschehen.

**Therapeutisch** wurde mit einer Infusionsbehandlung und einer low - dose - Heparinisierung kombiniert mit Aspirin 300 mg täglich begonnen.

Echokardiographie - Thrombus subvalvulär an der Mitralis, Pleuraerguß und Aszites, der in der Folge mehrfach abpunktiert werden mußte.

## **Schwangerschaft und Neurorehabilitation:**

**nach positivem SS - Test** zeigten sich **2 Fruchtsäcke** mit nur einer pos. Herzaktion (**vanishing twin**), der weitere SS - Verlauf war unauffällig.

**Geburtseinleitung** in der 39. SSW mittels Misoprostol, Vakuumextraktion eines gesunden 3180 g schweren Mädchens.

## **Neurologischer Status post partum:**

mäßige Restparese am rechten Arm, weiters eine Restaphasie und eine Apraxie.

Die Patientin verständigt sich mit kurzen Worten und ja – nein Antworten.

–

# Conclusio

- 1. Die Kombination eines OHSS mit einer Gastroenteritis kann zu einer vermehrten Bluteindickung führen!**
- 2. Die Mißinterpretation der gastrointestinalen Symptome kann eine rechtzeitige Intervention verzögern!**

# 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 aufgenommen werden. Sie gehören in ein Krankenhaus, das Erfahrung mit dem OHSS hat und eine Intensivstation vorhanden ist. Das Ereignis kann für die Patientin und deren Partner sehr traumatisierend sein und das subjektive Unbehagen sollte sehr ernst genommen werden.
- 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.

[www.kinderwunschzentrum.li](http://www.kinderwunschzentrum.li)





Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

