

# Das ovarielle Überstimulationssyndrom – OHSS

Christoph Keck, Sabine Seegerer

## Übersicht

Einleitung	153	Klinische Komplikationen	155
Inzidenz	154	Überwachung und Therapie	156
Pathogenese	154	Prävention des OHSS	157
Klassifikation des OHSS	155		

## Einleitung

Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) ist eine – meist iatrogen induzierte – potenziell lebensbedrohliche Komplikation der ovariellen Stimulationstherapie. Das klinische Spektrum dieser selbstlimitierenden Erkrankung ist vielschichtig. Pathophysiologisch können die Symptome aufgrund einer gesteigerten Kapillarpermeabilität erklärt werden, welche wiederum durch Zytokine und Wachstumsfaktoren (v. a. durch VEGF = Vascular endothelial Growth Factor) getriggert werden.

Ein Bericht der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) von 2014 bestätigte erneut, dass das OHSS immer noch eine der Hauptkomplikationen der ovariellen Stimulation im Rahmen von Maßnahmen assistierter Reproduktion darstellt [2].

### Prädiktive Faktoren für ein OHSS

- erhöhtes Anti-Müller-Hormon (AMH)
- hoher antraler Follikelcount (AFC)
- Vorliegen eines polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS)
- junges Alter der Patientin
- OHSS in der Vorgeschichte [1]

In den letzten Jahren hat die Entwicklung neuer Strategien dazu geführt, dass die Inzidenz des OHSS reduziert werden konnte. Bei drohendem OHSS kann eine Ovulationsinduktion durch einen GnRH-Agonisten (bei Durchführung eines Antagonistenprotokolls) mit konsekutiver Kryokonservierung der Vorkernstadien zu einer signifikanten Senkung des OHSS-Risikos beitragen [2, 3]. Weitere Therapiestrategien zielen auf eine Modulation der VEGF-Sekretion (Dopaminagonisten) ab [4].

Als Möglichkeit einer primären Prävention wurde der Einfluss von Metformin bei der OHSS-Hochrisikogruppe der Patientinnen mit PCOS untersucht. Dabei konnte eine Risikoreduktion der ovariellen Überstimulation in der Metformingruppe festgestellt werden [5, 6].

**Der Einsatz des GnRH-Antagonistenprotokolls bei erhöhtem OHSS-Risiko sollte als Standard angesehen werden, da hier durch Ovulationsinduktion mittels eines GnRH-Agonisten und anschließendem „freeze all“ aller Vorkernstadien die Inzidenz des OHSS auf „0“ gesenkt werden kann [3].**

Hauptziel der Zukunft sollte eine weitere Senkung der Inzidenz des OHSS darstellen. Möglicherweise könnte die Entwicklung neuer Medikamente zur Ovulationsinduktion (Kisspeptin-Signaltransduktion?) zu einer weiteren Reduktion der OHSS-Rate führen.

Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über die aktuellen Konzepte zur Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes.

Im deutschen IVF-Register (DIR) wurde für 2013 die Inzidenz des schweren OHSS (Grad 3) mit 0,25% angegeben.

## Inzidenz

Mit Zunahme der IVF-/ICSI-Behandlungen weltweit in den letzten Jahren hat die absolute Anzahl der OHSS-Fälle zugenommen. Durch die Entwicklung moderner Stimulationsprotokolle und die Verfügbarkeit qualitativ hochwertiger Präparate, die sehr exakt dosiert werden können, ließ sich die Inzidenz des OHSS jedoch wieder deutlich reduzieren. Nach Daten der WHO wird die Gesamtinzidenz des OHSS mit 0,6–14% angegeben, davon 1–10% leichte bis mittelschwere und 0,2–5% schwere Fälle.

Weltweit beträgt die Rate des OHSS derzeit 0,6–14%.

Die Mortalität beträgt 1 zu 45 000–50 000 [7]. Dabei gibt es erhebliche geografische Unterschiede [2].

## Pathogenese

Bis heute ist die Pathogenese des ovariellen Überstimulationssyndroms nicht vollständig geklärt. Es scheint genetische Faktoren zu geben, die das Risiko beeinflussen, ein OHSS zu entwickeln. So gibt es einzelne Fallberichte über Familien, bei denen ein genetischer Defekt im FSH-Rezeptor vorliegt. Dies kann zu einem verstärkten Ansprechen des FSH-Rezeptors auf die Stimulation führen. Unabhängig von dieser familiären Häufung wurden inzwischen Punktmutationen bzw. Polymorphismen im FSH-Rezeptor-Gen nachgewiesen, die die Sensibilität des Rezeptors beeinflussen [8,9].

Zu den wichtigsten Faktoren in der Pathogenese des OHSS gehören zweifelsohne Wachstumsfaktoren und Zytokine: Interleukin-2 (IL-2), IL-6 und Tumor-Nekro-

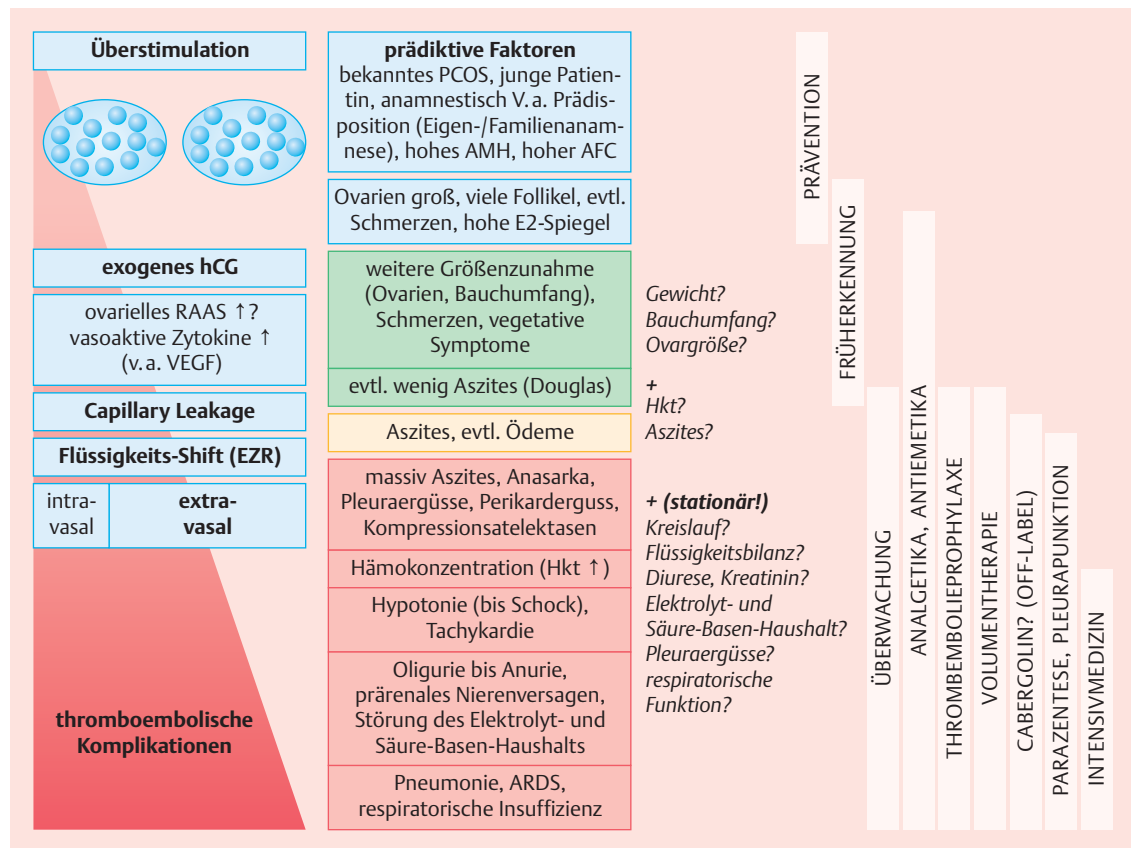


Abb. 1 Pathogenese, Klinik und interventionelle Maßnahmen bei ovariellen Überstimulationssyndrom.

se-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ). Dabei kommt dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) die größte Bedeutung zu [10, 11]. Die VEGF-Sekretion wird durch humanes Choriongonadotropin (hCG) stimuliert. VEGF selbst führt zum klinischen Bild des „Capillary Leakage Syndrome“, welches zu einer Verschiebung der Flüssigkeit in den sogenannten „dritten Raum“ führt und somit eine Aszitesbildung und in schweren Fällen auch die Entwicklung eines Pleuraergusses induziert (Abb. 1) [12].

## Klassifikation des OHSS

Zur Klassifikation des OHSS werden in der Literatur unterschiedliche Kriterien herangezogen [13, 14]. Eine Übersicht über die Stadien des OHSS nach den WHO-Richtlinien zeigt Tabelle 1. Für die tägliche Praxis hat sich die Einteilung des OHSS nach 3 Schweregraden bewährt, welche auf der Ausprägung der klinischen Veränderungen basieren:

- leichtes OHSS (Grad 1)
- mittleres OHSS (Grad 2)
- schweres OHSS (Grad 3)

**Grad 1.** Das leichte OHSS Grad 1 ist durch eine Vergrößerung der Ovarien mit einem Durchmesser bis ca. 5 cm gekennzeichnet. Darüber hinaus finden sich erhöhte Östradiolspiegel ( $> 1500$  pg/ml) sowie entsprechend erhöhte Progesteron-Serumkonzentrationen.

**Grad 2.** Das mittlere OHSS Grad 2 fällt durch eine signifikante Volumenzunahme beider Ovarien (Durchmesser 6–12 cm) auf. Darüber hinaus klagt die Patientin über Bauchschmerzen, Bauchumfangszunahme sowie Übelkeit. In manchen Fällen kommt es bereits in diesem Stadium zu einer deutlichen Gewichtszunahme von 2–3 kg.

**Grad 3.** Das schwere Überstimulationssyndrom Grad 3 ist gekennzeichnet durch eine massive Vergrößerung der Ovarien ( $> 12$  cm Durchmesser), Aszitesbildung sowie in einigen Fällen Pleura- und Perikardergüsse. Es kommt zu einer deutlichen Veränderung im Elektrolyt- und Wasserhaushalt sowie zu einer signifikanten Hämokonzentration mit Zunahme des Hämatokrits.

Das OHSS Grad 3 zieht klinische Komplikationen für Lunge und Blutkreislauf nach sich.

**Tabelle 1**

**Stadieneinteilung des OHSS nach den Richtlinien der WHO (Quelle: [17]).**

Symptome	Grad I	Grad II	Grad III
erhöhte Steroidspiegel	+	+	+
Größe der Ovarien	vergrößert	6–12 cm	$> 12$ cm
Bauchschmerz	?	+	+
Bauchumfangszunahme		+	+
Übelkeit		+	+
Erbrechen		?	+
Diarrhö		?	+
Aszites		?	+
Hydrothorax			+
Hydroperikard			?
Oligurie			+
schwere Hämokonzentration			+
Thromboembolie			?

**Zeitpunkt der Manifestation.** Die frühe Form des OHSS (early OHSS) tritt bereits  $\leq 8$  Tage nach exogener hCG-Gabe auf, während das späte OHSS (late OHSS) durch das plazentar gebildete hCG hervorgerufen wird ( $\geq 9$  Tage) [15, 16].

## Klinische Komplikationen

### Pulmonale Manifestationen

Bei Frauen mit schwerem OHSS kommt es oftmals zu einer restriktiven pulmonalen Dysfunktion aufgrund der massiven Aszitesbildung sowie der Pleuraergüsse. Dies kann in ausgeprägten Fällen zu Atelektasen sowie zu einer Beeinträchtigung der Lungenventilation bzw. -perfusion führen. Abramov et al. fanden bei 209 Patientinnen mit schwerem OHSS in 4% der Fälle eine Lobärpneumonie, in 2% ein „Acute Respiratory Distress Syndrome“ (ARDS) sowie in 2% eine pulmonale Thromboembolie [18]. Aufgrund der heute deutlich

besseren Diagnostik und Therapie des OHSS dürften solch schwere Verlaufsformen sehr selten sein.

Die klinische Manifestation pulmonaler Komplikationen umfasst typischerweise

- Dyspnoe,
- Tachypnoe sowie
- eine moderate Hypoxämie.

### Aszitesbildung

Eine deutliche Zunahme des Bauchumfanges bzw. eine deutliche Gewichtszunahme sind klinische Zeichen für eine Aszitesbildung. In ausgeprägten Fällen, bei schwerem OHSS, kann es zu einer Gewichtszunahme von 15–20 kg über einen Zeitraum von 5–10 Tagen kommen. Je nach Ausprägung führt die Aszitesbildung zu einer deutlichen Reduktion des Allgemeinbefindens, in schweren Fällen auch zu einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion (s. o.) sowie zum signifikanten Anstieg des Risikos für thromboembolische Komplikationen durch Beeinträchtigung des venösen Rückstroms.

### Thromboembolische Komplikationen

Thromboembolische Komplikationen gehören zu den seltenen, aber schweren Komplikationen des OHSS; dabei treten diese Thrombosen in 25% der Fälle im arteriellen und in 75% der Fälle im venösen Kreislauf auf [19,20].

Zur Entstehung dieser Thromboembolien gibt es unterschiedliche Theorien. So führen sicher die Hämkonzentration und Hyperkoagulabilität durch die signifikant erhöhten Östrogenkonzentrationen zu einer Thromboseneigung. Auch scheint es zu einer deutlichen Erhöhung der Serumkonzentration für Faktor V, Fibrinogen, Profibrinolysin sowie Thromboplastin zu kommen [21]. Auf die mechanischen Faktoren, die mit der zum Teil massiven Aszitesbildung in Zusammenhang stehen, wurde bereits eingegangen.

Neben thromboembolischen Ereignissen gilt der Apoplex als zwar extrem seltene, aber ebenfalls schwere Komplikation. So gibt es Fallberichte über Frauen mit schwerem OHSS, die in Folge eine Thrombose der A. cerebri media entwickelt haben [22].

## Überwachung und Therapie

Die Behandlung der ovariellen Überstimulation richtet sich naturgemäß nach der Ausprägung des Krankheitsbildes.

### Tipp für die Praxis

Zur Überwachung sollte täglich eine Gewichtskontrolle bzw. eine Kontrolle des Bauchumfanges erfolgen. Bei den regelmäßigen Laborkontrollen sollte v. a. der Hämatokrit und der Elektrolythaushalt beachtet werden.

### Leichtes und mittleres OHSS (Grad 1–2)

Therapeutisch steht in diesen frühen Stadien v. a. der Flüssigkeitsausgleich im Vordergrund der Bemühungen. So sollte für eine ausreichend orale Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden, ggf. sollten entsprechende Infusionen verabreicht werden. Hier kann bei einem Hämatokrit < 43 Vol% zunächst mit normalen Elektrolytlösungen gearbeitet werden.

Flankierend zu den genannten Maßnahmen sollten eine prophylaktische Heparinisierung und die Verordnung von Antithrombosestrümpfen erfolgen.

Bei entsprechenden Schmerzen kann symptomatisch mit NSAR oder mit Metamizol gearbeitet werden.

Steht die Übelkeit im Vordergrund der klinischen Symptomatik, so kann mit Antiemetika meist eine entsprechende Linderung herbeigeführt werden.

### Schweres OHSS (Grad 3)

Klinisch muss in diesem Krankheitsstadium zusätzlich auf die Nierenfunktion geachtet werden. Oligo-/Anurie sind Warnzeichen eines beginnenden prärenalen Nierenversagens. Hyponatriämie und Hyperkaliämie sind typische Konstellationen im Elektrolythaushalt. In diesem Stadium muss unter stationären Bedingungen eine sorgfältige Überwachung und Bilanzierung erfolgen; hierzu muss gegebenenfalls ein Dauerkatheter gelegt und die Diurese entsprechend überwacht und dokumentiert werden. Bei drohendem hypovolämischen Schock ist auch die Anlage eines zentralvenösen Gefäßzugangs nötig.

Das schwere OHSS sollte stationär überwacht und behandelt werden.

Bei ausgeprägter Hypoalbuminämie kommen Albumininfusionen infrage.

#### Tipp für die Praxis

Der Einsatz von Furosemid sollte nur dann erfolgen, wenn es zu einer weitgehenden Normalisierung der Hämokonzentration gekommen ist.

### Aszitespunktion

Bei klinisch eindrucksvoller Aszites- und Pleuraergussbildung kann zur Druckentlastung bei anderweitig nicht beherrschbarem Leidensdruck eine Punktion erfolgen. Dabei handelt es sich um eine rein symptomatische Maßnahme, sodass die Durchführung unter Abwägung von Komplikationen im Rahmen der Punktion erfolgen sollte.

Aszitespunktionen sollten unter sonografischer Kontrolle erfolgen.

Anstelle der klassisch abdominellen Aszitespunktion wurde von einigen Autoren auch die transvaginal sonografisch kontrollierte Aspiration von Aszitesflüssigkeit und Retransfusion der Flüssigkeit (nach Mikrofiltration) praktiziert [23, 24]. Dies hat sich jedoch nicht als routinemäßiges Vorgehen durchgesetzt.

### Pleurapunktion

Bei schwerem OHSS kann es zur Ausbildung eines Pleuraergusses kommen mit den daraus resultierenden pulmonalen Komplikationen (s. o.). Grundsätzlich gelten die gleichen Überlegungen wie bereits zur Aszitespunktion ausgeführt: Heute wird typischerweise eine ultraschallgeführte Pleurapunktion in Lokalanästhesie vorgenommen. Dies führt zu einer signifikanten Verbesserung des Allgemeinbefindens der Patientin sowie zur Reduktion der pulmonalen Komplikationen.

### Heparinisierung

Beim Überstimulationssyndrom Grad 2 und 3 werden Antithrombosestrümpfe verordnet sowie auf eine – je nach Allgemeinbefinden – Mobilisation der Patientin geachtet. Es wird eine Heparinisierung mit Dalteparin-Natrium 1–2 × pro Tag oder die gewichtsadaptierte Gabe von Nadroparin 2 × pro Tag angeordnet.

#### Tipp für die Praxis

Die Heparinisierung kann ggf. durch Bestimmung des Anti-Xa-Spiegels überwacht werden: Dieser sollte 4 Stunden nach der subkutanen Injektion zwischen 0,4 und 0,5 Anti-Xa-Units pro ml liegen.

### Prävention des OHSS

Die Prophylaxe des OHSS beginnt bereits im Vorfeld der Therapie, nämlich durch eindeutige Identifizierung sog. Risikopatientinnen. Darunter verstehen wir Frauen, die a priori ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung des OHSS aufweisen. Dies sind insbesondere sehr junge Patientinnen, bzw. Frauen mit PCOS.

Unabhängig davon zeigen manche Patientinnen schon in etwaigen Vorbehandlungen ein überdurchschnittliches Ansprechen auf die Stimulationstherapie, sodass unabhängig vom Alter und vom Vorliegen eines PCOS ein erhöhtes Risiko anzunehmen ist [1].

### Bedeutung des Stimulationsprotokolls

Die Entwicklung eines ovariellen Überstimulationssyndroms wird allgemein einer Therapie mit exogenen Gonadotropinen zugeschrieben; unter Gabe von Clomifencitrat stellt die Entwicklung eines klinisch relevanten Überstimulationssyndroms eine absolute Rarität dar. In der Stimulationstherapie mit Gonadotropinen gibt es grundsätzlich 2 „Stellschrauben“, um das Risiko zur Entwicklung eines OHSS zu beeinflussen:

- die Gonadotropin-Dosis
- die Ovulationsinduktion durch hCG oder mittels GnRH-Analogen

### ■ Gonadotropin-Dosis

Bei Risikopatientinnen muss die Stimulationstherapie entsprechend geplant werden, dabei ist insbesondere auf eine adäquate Gonadotropin-Dosierung zu achten. Bei Frauen bis zum 35. Lebensjahr wird zur IVF-/ICSI-Therapie üblicherweise eine Standarddosis von 150 Einheiten FSH pro Tag gewählt, während Frauen oberhalb von 35. Lebensjahren meist mit einer Dosis zwischen 200–225 Einheiten pro Tag behandelt werden. Bei Frauen mit erhöhtem OHSS-Risiko wird man diese Dosis entsprechend modifizieren, das heißt mit einer niedrigeren Initialdosis beginnen.

### ■ OHSS-Risikopatientinnen sollten initial eine reduzierte Gonadotropin-Dosis erhalten.

Die Serumkonzentration des Anti-Müller-Hormons (AMH) kann – neben dem Alter der Patientin bzw. dem

AFC – als Kriterium zur Auswahl der Gonadotropin-Dosis herangezogen werden. Je höher der AMH-Wert, desto höher die Sensitivität des Ovars auf eine Gonadotropin-Stimulation. Die Angaben in der Literatur zu AMH-Grenzwerten in Bezug auf die jeweilige Gonadotropin-Dosis sind jedoch heterogen [25].

### Tipp für die Praxis

Die Wahl des Gonadotropin-Präparats an sich (re-kombinantes vs. urinäres FSH; reines FSH-Präparat vs. hMG-Präparat) scheint keinen Einfluss auf das Risiko zur Entwicklung eines OHSS zu haben.

### ■ Ovulationsinduktion durch hCG versus GnRH-Agonist

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass hCG den entscheidenden Trigger zur Entwicklung eines OHSS darstellt: Durch hCG kommt es zur Ausschüttung der pathophysiologisch bedeutsamen Wachstumsfaktoren und Zytokine – insbesondere VEGF. Um das Risiko zur Entwicklung eines OHSS zu senken, wurden Stimulationsprotokolle entwickelt, bei denen die Ovulationsinduktion nicht mehr durch hCG, sondern vielmehr durch Einmalgabe eines GnRH-Agonisten erfolgt. Dies gelingt im sog. GnRH-Antagonistenprotokoll [3]. Bei Anwendung des traditionellen „langen Protokolls“ ist eine Ovulationsinduktion durch GnRH-Agonisten nicht möglich (Abb. 2).

Bei erhöhtem OHSS-Risiko sollte daher das Antagonistenprotokoll mit Ovulationsinduktion durch ein GnRH-Analogon und konsekutiver Kryokonservierung aller Vorkernstadien als Standard angesehen werden. Die Inzidenz des OHSS kann hier auf „0“ reduziert werden [3].

### Coasting

Stellt man bereits im Verlauf der ovariellen Stimulationstherapie fest, dass die Patientin mit einer deutlich erhöhten Anzahl reifender Follikel und analog dazu signifikant ansteigendem Östradiol-Serumspiegel reagiert, wird von einigen Autoren das sog. Coasting empfohlen. Darunter versteht man einen zeitlich begrenzten „Gonadotropin-Entzug“, das heißt bei reifen Follikeln unterbricht man die exogene Gonadotropin-Gabe und führt regelmäßige Östradiol-Serumspiegelkontrollen durch, bis zu dem Zeitpunkt, an dem der Östradiolwert unter ein kritisches Niveau fällt (< 3000 pg). Zu diesem Zeitpunkt wird dann die Ovula-

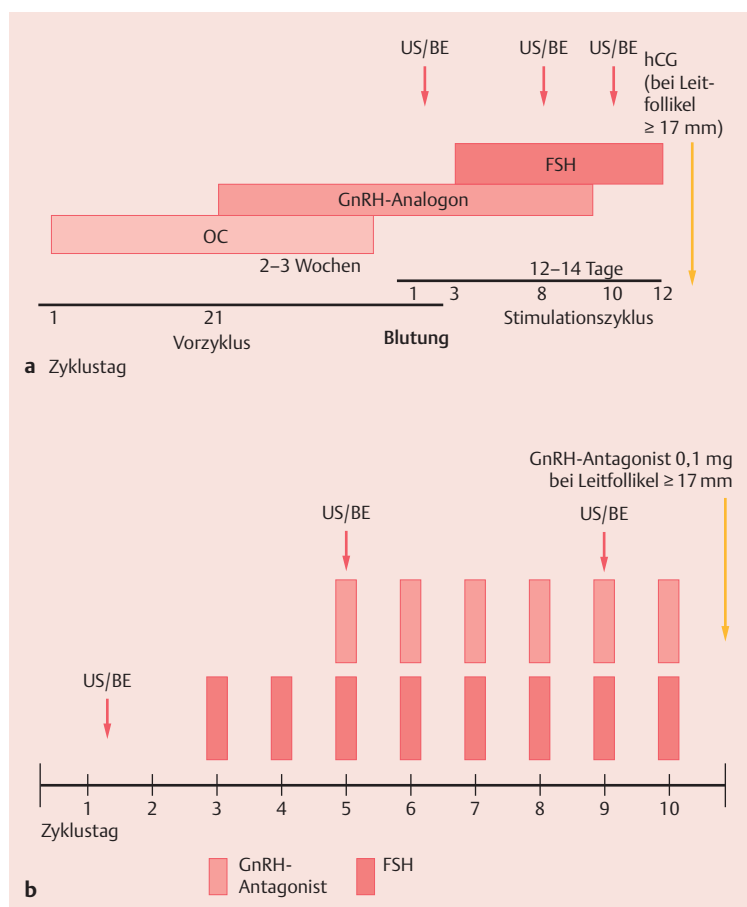


Abb. 2 Stimmulationsprotokolle: langes Protokoll versus Antagonistenprotokoll mit GnRH-A-Trigge. **a** Langes Protokoll mit Gabe eines oralen Kontrazeptivums (OC) im Vorzyklus. **b** Antagonistenprotokoll mit Einmalgabe eines GnRH-Agonisten zur Ovulationsinduktion. BE: Blutentnahme zur Hormonbestimmung; US: Ultraschalluntersuchung; hCG: humanes Chorion-Gonadotropin (Quelle: Keck C, Hrsg. Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis. Stuttgart: Thieme; 2014).

## Kasuistik zum fallorientierten Lernen

Eine 28-jährige Nulligravida stellt sich zusammen mit ihrem Ehemann bei seit 4 Jahren bestehendem Kinderwunsch vor.

**Anamnese und Klinik**

Die normalgewichtige Patientin (BMI 22 kg/m<sup>2</sup>) berichtet über eine Amenorrhö seit Absetzen des oralen Kontrazeptivums. Auch in der Vorgeschichte bestand bereits ein unregelmäßiges Zyklusgeschehen. Zudem seien vermehrt Androgenisierungserscheinungen nach Absetzen der Medikation aufgetreten. Keine Operationen oder Vorerkrankungen in der Vorgeschichte. Kein Nikotin- oder Alkoholkonsum. Familienanamnese: leer. Der 34-jährige Partner gibt einen Hodenhochstand in der Kindheit an. Keine Operationen, keine Medikamenteneinnahme. Nikotin- und regelmäßiger Alkoholkonsum werden ebenfalls verneint. Extern erfolgte bereits ein Spermioogramm: Dieses ergab eine Oligoasthenoeratozoospermie.

**Diagnostik**

Die durchgeführte hormonelle Diagnostik bestätigt das Vorliegen eines PCO-Syndroms, passend zur Klinik (deutliche Hy-

perandrognämie, erhöhtes Anti-Müller-Hormon: 22 ng/ml, typisches sonografisches Bild mit erhöhtem antralen Follikelcount). In der Kontrolle des Spermiogramms bestätigt sich eine Oligoasthenoeratozoospermie. Zur Realisierung des Kinderwunsches wird daher mit dem Paar die Durchführung einer IVF-/ICSI-Behandlung besprochen. Bereits vorab erfolgt die Aufklärung über ein deutlich gesteigertes OHSS-Risiko und es werden Maßnahmen besprochen zur primären (Metformingabe, Wahl der Stimulationsdosis) und sekundären Prävention (Ovulationsinduktion mit GnRH-Analoga, Total Freezing, Gabe von Cabergolin).

**Arbeitshypothese**

Primäre Sterilität bei andrologischer Subfertilität, PCO-Syndrom, erhöhtes OHSS-Risiko.

**Therapie**

Präventive Gabe von Metformin (500 mg 1-1-1) bereits vor Beginn der Stimulation. Durchführung einer Stimulationsbehandlung für eine IVF-/ICSI-Behandlung mit 125/100 IE FSH im Wechsel ab dem 3. Zyklustag (Antagonistenprotokoll). Dennoch Entwicklung von ca. 19 Follikeln im Rahmen der Stimula-

tion mit Estradiol 3800 pg/ml, LH 1,0 pg/ml, Progesteron 1,3 ng/ml (s. Abb. 3).

Besprechung der präventiven Gabe eines GnRH-Agonisten zur Ovulationsinduktion und in Folge Kryokonservierung aller imprägnierten Oozyten. Bei Follikelpunktion geringfügige Aszitesbildung nachweisbar. Präventive Gabe von Cabergolin 0,5 mg ab dem Tag der Ovulationsinduktion.

Kontrolle der Laborparameter: Hämatokrit 39,1 Vol%, Kreatinin 0,9 mg/dl, Kalium 3,8 mmol/l.

Empfehlung einer prophylaktischen Heparinisierung, Mobilisation, Antithrombosestrümpfe.

Deutliche Größenregredienz der Ovarien nach 3 Tagen, kein Aszites mehr. Klinische Beschwerdefreiheit (keine Dyspnoe, keine Oligurie). Abdomenumfang normalisiert.

**Weiterführende Betreuung**

Durchführung eines Kryoembryotransfers nach 1 Monat (Transfer von 2 8-Zell-Embryonen). Nach 2 Wochen positiver Schwangerschaftstest, unauffällige Entwicklung (Eiingsschwangerschaft, s. Abb. 4). Kein Late-Onset-OHSS.



Abb. 3 a Wenig freie Flüssigkeit im Douglas bei Follikelpunktion. b Polyfollikuläre Entwicklung.



Abb. 4 Intakte intrauterine Einlingsgravidität nach Kryoembryotransfer.

tionsinduktion durch hCG oder GnRH-Analoga vorgenommen. Bei diesem Vorgehen kommt es zur Degeneration einiger der reifenden Follikel und damit zum Abfall der Östradiol-Spiegel. In den meisten Fällen führte dies allerdings zur Einschränkung der Oozytenqualität und zu niedrigeren Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten [25,26].

#### Tipp für die Praxis

Bei Ovulationsinduktion durch einen GnRH-Trigger wird die Durchführung des Coastings überflüssig und sollte nicht durchgeführt werden.

### Gabe von Dopamin-Agonisten zur Prävention des OHSS

**Cabergolin.** Dopamin-Agonisten (z. B. Cabergolin) inhibieren den ovariellen VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) durch Blockade der Phosphorylierung [27]. Hierdurch kommt es zu einer Abnahme der VEGF-induzierten vaskulären Permeabilität und somit zur Reduktion der OHSS-typischen Symptomatik.

In einer ersten Proof-of-Concept-Studie konnten Carizza C et al. 2008 zeigen, dass der Einsatz von Cabergolin zur einer deutlichen Abnahme des OHSS-Risikos führte [27]. Inzwischen liegen zum Einsatz von Cabergolin entsprechende Cochrane-Analysen und Metaanalysen vor [28,29].

#### ■ Cabergolin reduziert deutlich das OHSS-Risiko.

Aus den derzeit vorliegenden Daten lässt sich schlussfolgern:

- Der Einsatz von Cabergolin führt zu einer signifikanten Reduktion des OHSS-Risikos, dabei ist der Effekt der Gabe von Albumin, HAES sowie dem Coasting überlegen. Es kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht sicher gesagt werden, ob der Einsatz von Cabergolin einen signifikanten Einfluss auf die Schwangerschafts- oder Lebendgeburtenrate hat.
- Die Gabe von Cabergolin zur OHSS-Risiko-Reduktion erfolgt im Off-Label-Use, hierzu wird Cabergolin in einer Dosierung von 0,5 mg über einen Zeitraum von 7–14 Tagen verabreicht, beginnend ab dem Tag der hCG-Gabe/GnRH-Gabe. Angesichts des Off-Label-Use muss eine entsprechende Aufklärung der Patientin erfolgen.

**Andere potenzielle Wirkstoffe.** Auch andere Inhibitoren des VEGF-Signaltransduktionswegs wurden bereits

in tierexperimentellen Studien untersucht [4,30]. Aufgrund der jedoch aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen (Thrombose-/Embolierisiko) und der möglichen Auswirkungen auf die Entwicklung der Frühschwangerschaft finden sie bislang keine Anwendung.

### Metformin zur Prävention des OHSS

Neuere Studien weisen darauf hin, dass die Gabe von Metformin vor und während einer Stimulationstherapie zu einer Senkung des OHSS-Risikos beitragen kann [5,6,31]. Tierexperimentelle Studien konnten dabei nachweisen, dass Metformin die zirkulierenden Estradiol- und Progesteronspiegel und v. a. die Gefäßpermeabilität positiv beeinflusst, indem es VEGF- und Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Spiegel signifikant reduziert [32].

#### ■ Metformin könnte ein weiteres, günstiges Medikament zur Prävention eines OHSS darstellen (off-label!).

#### Kernaussagen

Das ovarielle Überstimulationssyndrom kann im Rahmen einer reproduktionsmedizinischen Stimulationstherapie entstehen. Es ist charakterisiert durch eine gesteigerte Gefäßpermeabilität. Mit zunehmendem Schweregrad des OHSS treten neben vergrößerten Ovarien klinische Komplikationen auf in Form von Aszites, Pleura- und Perikardergüssen sowie thromboembolische Risiken. Therapeutische Maßnahmen umfassen – je nach Schweregrad – die Regeneration des Flüssigkeitshaushalts, eine Heparinisierung und bei hohem Leidensdruck der Patientin die Aszites- bzw. Pleurapunktion. In schweren Fällen ist eine stationäre Aufnahme notwendig, um auch die Nierenfunktion überwachen zu können. Bei erhöhtem OHSS-Risiko sollte ein Antagonistenprotokoll mit GnRH-Trigger zur Ovulationsinduktion und konsekutivem „freeze all“ erfolgen, da hierdurch die Inzidenz des Early- und Late-Onset-OHSS reduziert wird. Weitere präventive Maßnahmen stellen die Gabe von Cabergolin und Metformin (off-label!) dar. Eine Prävention des OHSS lässt sich fördern durch ein angepasstes Stimulationsprotokoll speziell bei Risikopatientinnen, ggf. ergänzt durch die Gabe von Metformin. So konnte in den vergangenen Jahren trotz der Zunahme von Behandlungen im Rahmen der Reproduktionsmedizin durch die genannten präventiven Maßnahmen die Inzidenz des OHSS insgesamt gesenkt werden.



## Über die Autoren

### Christoph Keck



Prof. Dr. med. Studium der Medizin in Münster. Forschungsaufenthalte in Wien, London, Sydney und Melbourne. 1991 Tätigkeit am Institut für Reproduktionsmedizin an der Universität in Münster. 1992–2004 Leitung der Kinderwunschprechstunde an der Universitätsfrauenklinik Freiburg. 2001

Leitender Oberarzt und Vertreter des Direktors der Universitätsfrauenklinik. Habilitation zum Thema: „Ovarielle Übersimulation“. 2004–2006 Tätigkeit als Global Medical Director in einem international führenden Pharmaunternehmen. 2006–2011 Leitender Arzt eines privaten Instituts für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in Köln. Seit Februar 2011 Leiter des Fachbereichs Gynäkologie der Endokrinologikum-Gruppe bundesweit. Seit September 2013 Ärztlicher Leiter des Endokrinologikums Hamburg und seit 2014 Ärztlicher Leiter der Sparte „Sprechende Medizin“ amedes Medizinische Dienstleistungen GmbH.

### Sabine Elisabeth Segerer



PD Dr. med. Jahrgang 1978. 1998–2005 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und in Vellore (Tamil Nadu, Indien). Dissertation am Institut für Physiologie der Universität Würzburg, 2006 Promotion. 2005–2012 Tätigkeit an der Universitätsfrauenklinik Würzburg;

2011-Facharzt-Anerkennung Gynäkologie und Geburtshilfe. 2012 Forschungsaufenthalt an der University of Adelaide, Institute for Reproductive Immunology, 2012 Habilitation zum Thema „Untersuchung des Einflusses von Cytokinen, Chemokinen und hormonellen Faktoren auf Immunzellen der Frühschwangerschaft“. 2013 Schwerpunkt Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Seit 03/2013 Endokrinologikum Hamburg.

### Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass in Bezug auf das Manuskript kein Interessenkonflikt besteht.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Keck  
 Ärztlicher Leiter Endokrinologikum  
 Lornsenstraße 4–6  
 22765 Hamburg  
 E-Mail: Christoph.Keck@endokrinologikum.com

## Literatur

- 1 Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 226–230
- 2 Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHREdagger. *Hum Reprod* 2014; 29: 2099–2113
- 3 Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD008046
- 4 Naredi N, Talwar P, Sandeep K. VEGF antagonist for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: Current status. *Med J Armed Forces India* 2014; 70: 58–63
- 5 Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD006105
- 6 Palomba S, Falbo A, Carrillo L et al. Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2011; 96: 1384–1390
- 7 Kol S. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome: why predict if we can prevent! *Hum Reprod* 2003; 18: 1557–1558
- 8 Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1255–1258
- 9 Rodien P, Beau I, Vasseur C. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) due to mutations in the follicle-stimulating hormone receptor. *Ann Endocrinol (Paris)* 2010; 71: 206–209
- 10 Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 121–128
- 11 Navot D, Margalioth EJ, Laufer N et al. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987; 48: 57–61
- 12 Al-Shawaf T, Zosmer A, Hussain S et al. Prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome in IVF with or without ICSI and embryo transfer: a modified 'coasting' strategy based on ultrasound for identification of high-risk patients. *Hum Reprod* 2001; 16: 24–30
- 13 Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58: 249–261
- 14 Golan A, Ron-el R, Herman A et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 430–440
- 15 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: 792–799
- 16 Mathur RS, Akande AV, Keay SD et al. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 901–907
- 17 Kissler S, Siebzebrühl E, Kaufmann M. Von der Pathophysiologie und Prävention des ovariellen Überstimulationssyndrom (OHSS) bis zur stadiengerechten Therapie. *Geburtsh Frauenheilk* 2002; 62: 1155–1161
- 18 Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999; 71: 645–651
- 19 Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM. Moderate ovarian hyperstimulation syndrome complicated by deep cerebrovascular thrombosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 2088–2091
- 20 Stewart JA, Hamilton PJ, Murdoch AP. Thromboembolic disease associated with ovarian stimulation and assisted conception techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2167–2173
- 21 Phillips LL, Gladstone W, van de Wiele R. Studies of the coagulation and fibrinolytic systems in hyperstimulation syndrome after administration of human gonadotropins. *J Reprod Med* 1975; 14: 138–143
- 22 Jing Z, Yanping L. Middle cerebral artery thrombosis after IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Fertil Steril* 2011; 95: e2413–e2435
- 23 Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI et al. Autotransfusion of the ascitic fluid in the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1992; 58: 1056–1059
- 24 Fukaya T, Chida S, Terada Y et al. Treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome by ultrafiltration and reinfusion of ascitic fluid. *Fertil Steril* 1994; 61: 561–564
- 25 Arce JC, Andersen AN, Fernandez-Sanchez M et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014; 102: 1633–1640
- 26 Datta AK, Zosmer A, Tozer A et al. Can the fall in serum FSH during coasting in IVF/ICSI predict clinical outcomes? *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 503–510
- 27 Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S et al. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 751–755
- 28 Leitao VM, Moroni RM, Seko LM et al. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2014; 101: 664–675
- 29 Tang H, Hunter T, Hu Y et al. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2: CD008605
- 30 Engin-Ustun Y, Yilmaz S, Timur H et al. Comparison of bevacizumab and cabergoline in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome in a rat model. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 851–854
- 31 Khattab S, Fotouh IA, Mohesin IA et al. Use of metformin for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a novel approach. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 194–197
- 32 Elia EM, Quintana R, Carrere C et al. Metformin decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome: an experimental study. *J Ovarian Res* 2013; 6: 62

## CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

# CME-Fragen

**1** Welche Aussage ist falsch?

- A Das OHSS stellt ein typisches Risiko der ovariellen Stimulationstherapie dar.
- B Bei Stimulation mit Clomifen kommt es – im Gegensatz zur Stimulation mit Gonadotropinen – zu keinem OHSS.
- C Zytokine und vasoaktive Substanzen haben bei der Entstehung des OHSS pathophysiologische Bedeutung.
- D Zu den Risikofaktoren gehört das PCOS.
- E Aufgrund der Zunahme der Behandlungszahlen hat die absolute Anzahl der OHSS-Fälle in den letzten Jahren zugenommen.

**2** Welche Aussage ist richtig?

- A Die Inzidenz des OHSS liegt weltweit bei 0,6–14%.
- B Die Inzidenz des OHSS liegt weltweit unter 1%.
- C In Deutschland liegt die Inzidenz des schweren OHSS bei 2,5%.
- D Durch moderne Stimulationsprotokolle können schwere Formen des OHSS (Grad III) heute zuverlässig verhindert werden.
- E Genetische Faktoren spielen für die Ätiologie des OHSS keine Rolle.

**3** Welche Aussage ist falsch?

- A Die Ausprägung des OHSS wird typischerweise in 3 Schweregraden angegeben (Grad 1–3).
- B Grad 1 beschreibt eine Vergrößerung der Ovarien, verbunden mit erhöhten Östradiolspiegeln.
- C Grad 3 sollte stationär behandelt werden.
- D Während ein Early-Onset-OHSS sehr häufig zum OHSS Grad 3 führt, ist dies beim Late-Onset-OHSS ausgeschlossen.
- E Beim OHSS Grad 3 kann es zu massiver Aszites- und Pleuraergussbildung kommen.

**4** Welche Aussage ist falsch?

- A Die Aszitesbildung bei ausgeprägtem OHSS äußert sich meist durch Zunahme des Bauchumfanges sowie Gewichtszunahme.
- B Thromboembolische Komplikationen gehören zu den seltenen, aber schwerwiegenden Komplikationen des OHSS.
- C Es kann im Zusammenhang mit thromboembolischen Komplikationen des OHSS auch zu apoplektischen Insulten kommen.
- D Die Thrombosen treten in ca. 25% der Fälle im arteriellen und in ca. 75% der Fälle im venösen Kreislauf auf.
- E Die rechtzeitige und großzügige Aszitespunktion kann das Auftreten einer Thrombose verhindern.

**5** Welche Aussage ist falsch? Zu den wichtigsten Serumparametern bei der Überwachung einer Patientin mit OHSS gehört ...

- A Hämoglobin.
- B Eiweiß.
- C Natrium.
- D Hämatokrit.
- E Kreatinin.

**6 Welche Aussage ist richtig?**

- A Eine Heparinisierung erfolgt erst ab OHSS Grad 3.
- B Zur Thromboseprophylaxe wird typischerweise Marcumar gegeben.
- C Auch bei leichten Formen des OHSS wird die Verordnung von Kompressionsstrümpfen sowie eine prophylaktische Heparinisierung empfohlen.
- D Bei der Aszitespunktion muss auf eine maximal mögliche Reduktion der Aszitesmenge geachtet werden, um die Patientin entsprechend zu entlasten.
- E Eine Pleurapunktion ist bei suffizienter Aszitespunktion meist entbehrlich.

**7 Welche Aussage ist falsch?**

- A Bei der Planung des ovariellen Stimulationsprotokolls muss die Gonadotropin-Dosis dem Alter der Patientin angepasst werden.
- B Zur Prophylaxe des OHSS hat sich das sog. Antagonistenprotokoll bewährt.
- C Zur Auslösung der Ovulation bei OHSS-Risikopatientinnen wird eine reduzierte hCG-Dosis von 8000 I. E. empfohlen.
- D Unter Coasting versteht man das Aussetzen der Gonadotropin-Gabe in der letzten Phase der Stimulation bis zum Abfall der Östrogen-Serumkonzentrationen.
- E Bei frühzeitigen Hinweisen auf die Entwicklung eines massiven OHSS sollte der Stimulationszyklus abgebrochen werden.

**8 Welche Aussage ist falsch?**

- A Zur ovariellen Stimulationstherapie werden heute überwiegend rekombinante Gonadotropin-Präparate eingesetzt.
- B Das GnRH-Antagonistenprotokoll erlaubt die Gabe eines GnRH-Analogons zur Ovulationsinduktion.
- C Gegebenenfalls kann das Antagonistenprotokoll durch Gabe von Dopaminagonisten (z. B. Cabergolin) oder Metformin ergänzt werden.
- D Das sog. lange Protokoll hat sich als sicherstes Stimulationsprotokoll bewährt.
- E Gerade bei Frauen mit PCOS wird heute oftmals ein modifiziertes Protokoll zur Stimulation gewählt.

**9 Welche Aussage ist falsch?**

- A Dopamin-Agonisten (z. B. Cabergolin) inhibieren den ovariellen VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) durch Blockade der Phosphorylierung.
- B Albumin führt zu einer vergleichbaren Risikoreduktion wie der Einsatz von Cabergolin.
- C Die empfohlene Cabergolin-Dosis liegt bei 0,5 mg pro Tag.
- D Die Cabergolin-Gabe sollte möglichst frühzeitig, d. h. ab hCG-Gabe, erfolgen.
- E Es muss beachtet werden, dass die Cabergolin-Gabe in dieser Situation im Off-Label-Use erfolgt und die Patientin entsprechend aufgeklärt werden muss.

**10 Welche Aussage ist richtig?**

- A Metformin wurde zur Behandlung des OHSS Grad 2–3 zugelassen.
- B Metformin darf ausschließlich bei Diabetikerinnen mit OHSS eingesetzt werden.
- C Metformin muss zur Prophylaxe des OHSS ab dem Zeitpunkt der Gonadotropin-Gabe verordnet werden.
- D Metformin senkt das OHSS-Risiko durch Einfluss auf die VEGF- sowie Cyclooxygenase-2-modulierte Gefäßpermeabilität.
- E Zu den wichtigsten Nebenwirkungen von Metformin gehören Sehstörungen.