



Het ovarieel hyperstimulatiesyndroom

1 OMSCHRIJVING VAN HET PROBLEEM

Het ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) is een iatrogene, potentieel levensbedreigende complicatie die kan ontstaan bij de behandeling van anovulatie door middel van ovulatie-inductie (OI) en bij de gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) als onderdeel van een techniek voor geassisteerde voortplanting. In 0,1-2% van die behandelingen treedt een ernstig OHSS op.

Het OHSS ontstaat vooral na stimulatie met gonadotrofinen, met name in combinatie met een GnRH-agonist.

Het syndroom treedt vrijwel alleen op als hCG wordt toegediend of door een zwangerschap wordt geproduceerd.

Het OHSS wordt gekenmerkt door klachten van een opgezette buik, buikpijn, dyspnoe en algehele malaise als gevolg van vergrote ovaria, ascites en verminderde orgaanperfusie.

Omdat de oorzaak van het OHSS nog niet bekend is en geen causale therapie kan worden ingesteld, is preventie nodig. Preventieve maatregelen kunnen zowel voor als tijdens ovulatie-inductie of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie worden genomen.

Ondanks de beste voorzorgen is het OHSS niet altijd te vermijden. De behandeling van een OHSS bestaat slechts uit symptoombestrijding.

Treedt het syndroom op, dan moet men beducht zijn voor complicaties, met name trombo-embolische processen.

2 ANALYSE VAN DE BESCHIKBARE KENNIS

2.1 Pathofysiologie van het OHSS: capillaire lekkages met intra- en extravasculaire gevolgen

Ovulatie-inductie en gecontroleerde ovariële hyperstimulatie die tot een OHSS hebben geleid, hebben met elkaar gemeen dat er multipiele follikels zijn gegroeid die tot ovulatie werden aangezet. Naast de grootste follikel(s) is het waarschijnlijk vooral het grote aantal middelgrote follikels van 10-14 mm doorsnede op de dag van de ovulatie-inducerende hCG-injectie dat verantwoordelijk is voor het OHSS. De ontwikkeling van veel follikels, gevolgd door de vorming van multipiele corpora lutea, gaat gepaard met vaatnieuwvorming in de ovaria (angioneogenese). Het lek zijn van nieuwgevormde vaten, en het mogelijk lek raken van bestaande vaten is een belangrijke factor in het ontstaan van het OHSS, waarbij water, kleine eiwitten (albumine) en elektrolyten uit het bloed naar de derde ruimte weglekken. Afhankelijk van de omvang van deze verschuivingen ontstaat in meer of mindere mate een OHSS.

Door het weglekken van water naar de derde ruimte (vooral de buikholte, en verder de pleuraholte, de weefselspleten en soms het pericard) ontstaat intravasculair een hypovolemie. Deze leidt tot hemoconcentratie, tachycardie en oligurie, en soms anurie.

De hemoconcentratie maakt het bloed stroperig.

In combinatie met de verhoogde aanmaak van stollingsfactoren door de lever, onder invloed van hoge oestrogeenspiegels, ontstaat er een verhoogde stollingsneiging. Deze wordt nog eens versterkt door de reactie van het beenmerg, waardoor vaak een trombocytose ontstaat. Meestal is er ook een (hemoconcentratie-onafhankelijke) leukocytose die de indruk kan wekken dat er een infectie bestaat, die bij IVF het gevolg van de follikelpunctie zou kunnen zijn. De grootte van de capillaire lekkages bepaalt welke eiwitten weglekken. Het zijn vooral de kleine eiwitten die de vaatwanden passeren, o.a. albumine. De ascites die bij een OHSS ontstaat is dus een exsudaat. De ontstane hypo-albuminemie veroorzaakt een lagere colloïd-osmotische druk met toenemend verlies van water en elektrolyten uit de circulatie en het ontstaan van oedemen.

Achtergrond

Bij het ontstaan van de verhoogde capillaire permeabiliteit lijkt een hoofdrol weggelegd voor het ovariële prorenine-renine-angiotensinesysteem met als gevolg de productie van allerlei vasoactieve stoffen (b.v. cytokinen [interleukine 2], prostaglandinen) en de aanzet tot steroïdgenese, neovascularisatie en hyperpermeabiliteit. Onder invloed van hCG blijken geluteïniseerde granulosa-cellen vascular endothelial growth factor (VEGF) te produceren, een stof die de vasculaire permeabiliteit ook verhoogt.

2.2 Klinisch beeld en classificatie

Het OHSS begint in de luteale fase. Er bestaat een vroege en een late vorm. De vroege vorm treedt 3-7 dagen en de late vorm 12-17 dagen na de hCG-injectie op. De late vorm treedt meestal op als er een zwangerschap is ontstaan. Bij een spontane of geïnduceerde abortus verdwijnt het OHSS snel (1). Het klinisch beeld wordt beheerst door vergrote ovaria en de gevolgen van de verhoogde vasculaire permeabiliteit: hemoconcentratie, verhoogde stollingsneiging, verminderde orgaandoorstroming en ascitesvorming. Op basis van eerder beschreven indelingen werd de classificatie van tabel 1 opgesteld (2).

Tabel 1.

Classificatie van OHSS: kliniek en laboratorium (nl: normaal)

| criteria | mild tot matig | ernstig | zeer ernstig |
|----------------------------------|----------------|---------|--------------|
| kliniek | | | |
| vergroete ovaria | 5-12 cm | >12 cm | variabel |
| opgezette buik | + | ++ | +++ |
| klinische ascites | – | + | ++ |
| dyspnoe | – | ± | + |
| hydrothorax | – | ± | ± |
| pericardvocht | – | ± | ± |
| ARDS | – | – | + |
| trombo-embolie | – | – | ± |
| dorst | ± | + | + |
| misselijkheid/braken | ± | + | + |
| laboratorium | | | |
| hematocriet (%) | < 45 | ≥45 | ≥55 |
| albumine | nl-↓ | ↓ | ↓ |
| leukocytose (× 10 ⁹) | < 15.000 | ≥15.000 | ≥25.000 |
| nierfunctie | nl | nl-↓ | ↓ |
| leverenzymen | nl | ↓ | ↓ |

2.3 Preventie

Omdat een causale therapie ontbreekt, is preventie van groot belang. Deze bestaat in het onderkennen van de risicofactoren vooraf, het stimuleren met een aangepaste dosis gonadotrofinen, een adequate bewaking en desnoods het afbreken van de behandeling door de ovulatie-inducerende hCG-injectie te onthouden.

2.4 Beleid

Het primaire doel van de behandeling van een OHSS is optimalisatie van de intravasculaire toestand. Hypovolemie en hemoconcentratie worden bestreden door de vochtintake te verhogen, hypoalbuminemie vereist waar nodig substitutie. De consequenties van dit beleid kunnen een toename van de ascites en eventueel een hydrothorax zijn. Klachten die hierdoor ontstaan kunnen via (zo nodig herhaalde) puncties worden verholpen.

3 MINIMAAL VEREISTE ZORG

De minimaal vereiste zorg bij het OHSS bestaat uit preventie, beleid, voorlichting aan de patiënt en bereikbaarheid.

3.1 Preventie

– Herkennen van risicofactoren vooraf

- a jonge vrouwen (<35 jaar)
- b magere vrouwen
- c PCO-achtige beelden
- d voorheen een (dreigend) OHSS

– Doseringsschema's

Bij *ovulatie-inductie* dient altijd een 'low dose, step-up'-schema te worden gebruikt (3).

Bij *gecontroleerde ovariële hyperstimulatie* moet bij een verhoogd risico voor een OHSS worden gestart met een aangepaste, lage dosering FSH (b.v. 75-112,5 IE). Verhoging van de dosis moet met kleine stapjes (b.v. 25-37,5 IE) gebeuren.

– Bewaking van de stimulatiefase

Ovulatie-inductie en *gecontroleerde ovariële hyperstimulatie* kunnen succesvol worden uitgevoerd door bij de bewaking alleen gebruik te maken van vaginale echoscopie (4). Snelle estradiol(E2)-metingen geven tijdens een behandeling aanvullende informatie die dient om patiënten met een verhoogd risico voor een OHSS op te sporen (zie voor ovulatie-inductie ook de NVOG-richtlijn Anovulatie en kinderwens) (3). Het

met slechts weinig hMG/FSH snel ontstaan van veel follikels en dientengevolge snel bereiken van een hoge estradiolspiegel, is tekenend voor een high-risk-situatie.

Lage serum-E2-spiegels tijdens stimulatie met recombinant-FSH bij gelijktijdig gebruik van een GnRH-agonist sluit het ontstaan van OHSS niet uit (5).

– Preventie periofolliculair

- **Stop de behandeling: geef geen hCG**

Het onthouden van de ovulatie-inducerende hCG-toediening is de enige manier om tijdens ovulatie-inductie of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie een OHSS te voorkomen. Het gebruik van een GnRH-agonist kan worden gestaakt. Het is niet duidelijk onder welke waarde van het serum-E2 het risico op een ernstig OHSS klein is. Bij *ovulatie-inductie* zou geen ovulatoire hCG-dosis mogen worden gegeven wanneer er ≥ 3 dominante follikels van ≥ 18 mm of ≥ 5 follikels van ≥ 15 mm zijn ontstaan en/of het serum-E2 $> 3,0$ nmol/l (1000 pg/ml) is gestegen (3); dan geldt tevens een coitusverbod.

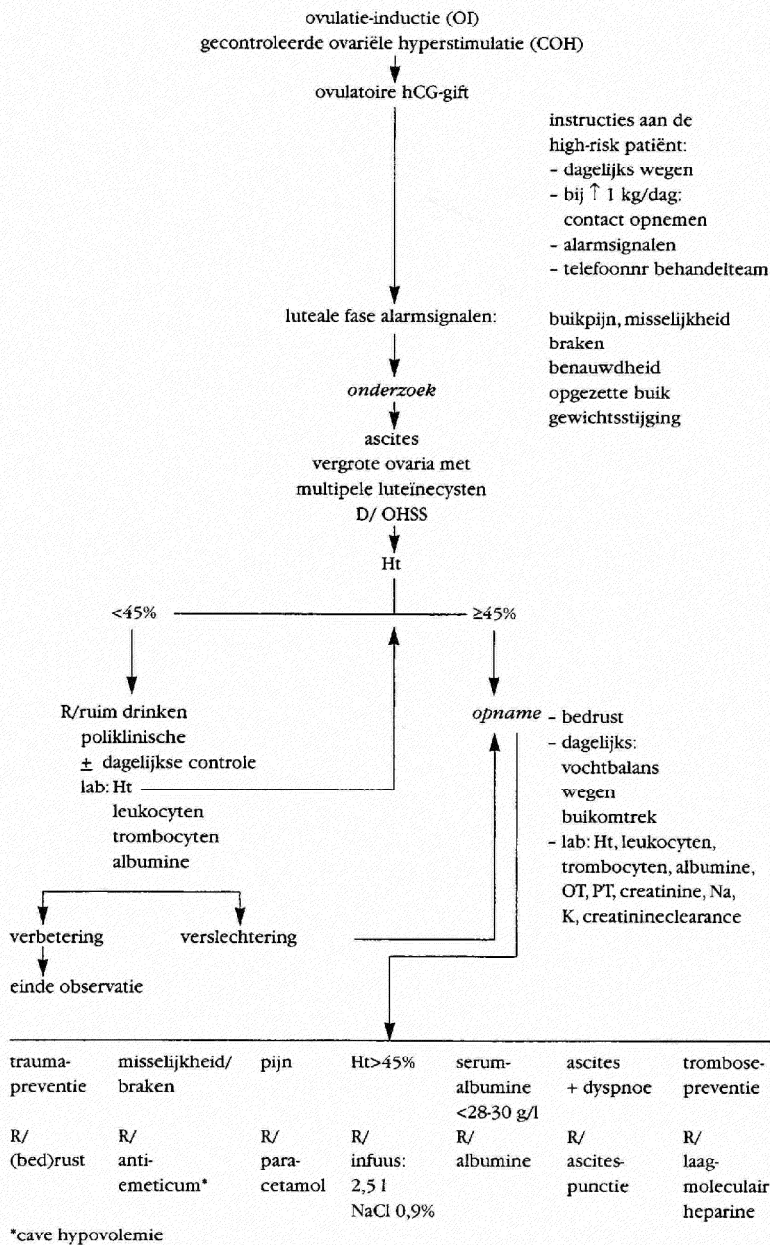
Voor *gecontroleerde ovariële hyperstimulatie* gaf de ESHRE Capri Workshop onlangs aan dat een serum-E2 $> 12,8$ nmol/l (4000 pg/ml) en/of meer dan 35 follikels met multipole kleine antrale follikels op het moment van de toediening van hCG, een hoog risico op een ernstig OHSS geeft (6). Bij een serum-E2 > 10 nmol/l (2500 pg/ml) moet worden aangenomen dat er een verhoogd risico bestaat op een OHSS.

- **Zet de behandeling toch door met secundair preventieve maatregelen**

- 1 *Ter overweging: hCG-dosis halveren*
Geef de minimaal effectieve dosis: 5000 IE hCG in plaats van de gebruikelijke 10.000 (7).
 - 2 *Bij follikelpuncties altijd alle follikels, ook de kleine, leegprikken*
Hoewel een follikelpunctie een OHSS niet voorkomt, wordt de kans hierop wel verkleind.
 - 3 *Advies aan de patiënt*
Ruim drinken en letten op de kleur van de urine; elke ochtend wegen en bij een gewichtsstijging > 1 kg/dag contact opnemen en de polikliniek bezoeken voor echoscopie en bloedonderzoek.
 - 4 *Preventie in de luteale fase*
- Zonder gebruik van een GnRH-agonist is luteale support bij ovulatie-inductie niet nodig; bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie is de

Figuur 1

Therapie-leidraad bij het ovarieelhyperstimulatiesyndroom



- **traumapreventie**
rusten ter preventie van een bloeding in ovariumcyste of een torsie van een vergroot multicysteus ovarium; een vaginaal toucher is gecontra-indiceerd
- **pijnbestrijding**
zo nodig paracetamol; cave prerenale vasoconstrictie en anurie bij ondervulling bij gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers
- **anti-emeticum**
zo nodig; cave hypotensie en anurie bij fenothiazinederivaten
- **diureticum**
alleen bij een dreigende decompensatio cordis t.g.v. een doorgeschoten correctie van de homeostase
- **ACE-remmers**
deze zouden op theoretische gronden kunnen worden aangewend; gezien hun teratogeniteit en de mogelijkheid van een zwangerschap zijn zij gecontra-indiceerd
- NB gezien de vrij grote kans op de aanwezigheid van een zwangerschap is in geval van een OHSS voorzichtigheid met medicatie en röntgendiagnostiek geboden; een thorax- of een buikoverzichtsfoto is doorgaans niet nodig

– Complicaties van het OHSS

Complicaties die als gevolg van een OHSS ontstaan (b.v. trombo-embolieën) dienen lege artis te worden behandeld.

3.3 Voorlichting aan de patiënt

Patiënten met een verhoogd risico voor OHSS dienen voor hun behandeling hierover te worden geïnformeerd. Met hen worden bij het afspreken van de hCG-injectie (en bij IVF aansluitend aan de punctie en de transfer) nogmaals de alarmsignalen van het OHSS en de bereikbaarheid van het behandelteam besproken. Met high-riskpatiënten kan ook bij voorbaat een controleafspraak worden gemaakt.

Ruim drinken is een standaardadvies.

3.4 De bereikbaarheid

Patiënten moeten altijd direct zonder drempel contact met hun behandelaar of het behandelteam kunnen krijgen.

4 VUISTREGELS

- 1 Primaire preventie van OHSS dient op de voorgrond te staan: herkennen van de high-riskpatiënt, gebruik van een voorzichtig stimulatieschema, adequate en frequente controles.
- 2 Een laagdrempelige 24-uurs bereikbaarheid van het behandelteam is een noodzaak om geen doctor's delay te krijgen en tijdens de behandeling te kunnen inzetten.
- 3 Het herstellen en stabiliseren van het intravasculaire milieu met betrekking tot bloedsamenstelling en bloedvolume is het eerste doel bij de behandeling van een ernstig OHSS. Hierbij moet worden gestreefd naar een hemodilutie tot $Ht \leq 40\%$ met behoud van albumine $\geq 28-30$ g/l. Het gevolg van dit beleid kan een toename van ascites zijn. Deze dient eventueel bij herhaling te worden gedraineerd.
- 4 De therapie-leidraad: zie figuur1

LITERATUUR

- 1 Dahl Lyons CA, Weehler CA, Frishman GN, et al. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. Hum Repr 1994; 9: 792-9.
- 2 Navot D, Bergh PA. Ovarian hyperstimulation syndrome: a practical approach. In: Ovarian endocrinopathies. The proceedings of the 8th Reinier de Graaf Symposium, Amsterdam, The Netherlands, 2-4 september 1993; 215-25.
- 3 NVOG-Richtlijn 2, Anovulatie en kinderverwens. Utrecht: NVOG, juni 1996.
- 4 Ellenbogen A, Rosenberg R, Shulman A, et al. A follicular scoring system for monitoring ovulation induction in polycystic ovary syndrome patients based solely on ultrasonographic estimation of follicular development. Fertil Steril 1996; 65: 1175-7.
- 5 Fauser BCJM. Follicular development and oocyte maturation in hypogonadotrophic women employing recombinant follicle-stimulating hormone: the role of oestradiol. Hum Reprod Update 1997; 3: 101-8.
- 6 The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. Risks of ovarian stimulation. Hum Reprod 1996; 11: 1785-7.
- 7 Abdallah HI, Howe DL, Ah-Moye M et al. The effect of the dose of hCG and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an IVF program. Fertil Steril 1987; 48: 958-63.
- 8 McClure N, Leya J, Radwanska E, et al. Luteal phase support and severe ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod 1992; 7: 758-64.
- 9 Wada I, Matson PL, Troup SA, et al. Does elective cryopreservation of all embryo's from women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome reduce the incidence of the condition? Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 265-9.

© 1998 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie.

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 559e ledenvergadering d.d. 9 mei 1998 te Leeuwarden.

De Commissie dankt de Werkgroep Voortplantings-endocrinologie en Fertiliteit (VEF) en in het bijzonder A.H.M. Simons voor het opstellen van de richtlijn.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 9 mei 1998

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Lomanlaan 103
Postbus 20061, 3502 LB Utrecht
<http://www.nvog.nl>