

FORTBILDUNG

OHSS im Rahmen der assistierten Reproduktionsmedizin

Das ovarielle Überstimulationssyndrom

Das ovarielle Überstimulationssyndrom, zumeist mit dem Kürzel OHSS, „ovarian hyperstimulation syndrome“, bezeichnet, ist eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation jeglicher hormoneller Stimulation der Ovarialfunktion [1]. Selten tritt OHSS bereits in der frühen Lutealphase auf, häufiger jedoch zu Beginn einer Schwangerschaft.

Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne, souvent dénoté par l'abréviation OHSS (ovarian hyperstimulation syndrome), est une complication potentiellement mortelle de toute stimulation hormonale de la fonction ovarienne (1). OHSS survient rarement déjà dans la phase lutéale précoce, mais le plus souvent au début de la grossesse.

Beim OHSS tritt eine massive Menge seröser Flüssigkeit aus dem Gefässbett aus und sammelt sich vorwiegend im Bauchraum mit Ascites als Folge. Gelegentlich entstehen auch generalisierte Ödeme, besonders im Vulvabereich sowie in den unteren Extremitäten. Durch die Atembewegungen kann bei einigen Patientinnen auch Flüssigkeit vom Bauchraum durch eine kleine subklinische Zwerchfellhernie in die Pleurahöhle aspiriert werden, so dass sich daraus ein einseitiger Hydrothorax entwickelt mit Dyspnoe als Folge. Der Austritt der Flüssigkeit aus dem Kreislauf führt zur Hämokonzentration, welche wiederum zu Thromboembolien und/oder zur akuten Niereninsuffizienz führen kann. Es sind besonders diese letzten Komplikationen, die bei unkorrekter Behandlung zum Tode der Betroffenen führen können. Die Todesrate nach assistierter Reproduktionsmedizin beträgt circa 1 auf 100'000 Behandlungen.

Das Risiko und das Ausmass des OHSS korrelieren mit der Anzahl der vorhandenen Ovarialfollikel, so dass auch verschiedene Schweregrade möglich sind. Aufgrund ihrer Praktikabilität werden seit langem die Kriterien [2] von Navot (1992) eingesetzt (Tab. 1).



Prof. Dr. med. Christian De Geyter
Basel

Inzidenz

OHSS ist nicht ausschliesslich die Folge einer vorangegangenen Stimulation der FSH-Rezeptoren im Ovar, da diese Komplikation in sehr seltenen Fällen auch im natürlichen Zyklus auftreten kann. So wurde 2003 erstmals eine Familie mit drei Frauen beschrieben, bei denen jeweils in einer auf natürlicher Weise eingetretenen Schwangerschaft ein OHSS auftrat [3]. Ursache hierfür war eine Mutation des FSH-Rezeptors, welcher nicht nur durch FSH sondern auch durch humanes Choriongonadotropin (HCG) aktiviert werden konnte. Die übermässige Stimulation der Granulosazellen durch HCG führte aus dem Trophoblast der Schwangerschaftsanlage zum OHSS. Somit tritt diese Komplikation nur auf, wenn die Wirkung des Schwangerschaftshormons einsetzt. Sehr selten tritt OHSS auch nach einer Behandlung mit Clomiphen Ziträt auf [4]. OHSS ist am häufigsten im Rahmen von Behandlungen mit der in-vitro Fertilisation (IVF) und mit der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) und wird in der Schweiz mit circa 2,4% der durchgeführten Behandlungen mit IVF und ICSI registriert (Abb. 1).

Pathogenese

Für die Entstehung des OHSS ist eine vermehrte Permeabilität der inneren Wand der Blutgefässe massgeblich. Diese erhöhte Durchlässigkeit wird durch ein Protein bewirkt, dem „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), welcher unter der Einwirkung von HCG durch die luteinisierten Granulosazellen freigesetzt wird [5]. Da nach vorgängiger Stimulationsbehandlung der Ovarien mit Gonadotro-

pinen luteinisierte Granulosazellen nicht nur vermehrt vorhanden sind, sondern auch funktionell mehr angeregt werden, wird VEGF vermehrt freigesetzt. Der beim OHSS besonders imponierende Aszites entsteht somit nicht nur an der Oberfläche der vergrösserten Ovarien, sondern im gesamten Peritoneum, gelegentlich auch in der Lunge. Aufgrund der Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens, tritt eine vom Adrenalin gesteuerte Vasokonstriktion auf, welche zur Leukozytose führt. Gleichzeitig wird das Renin-Angiotensin-System stimuliert, was zur verminderten Durchblutung der Nieren führt [1].

Therapie

Die Beurteilung des Schweregrades dieser Komplikation richtet sich primär nach dem Beschwerdebild der Patientin. Hierbei stehen das Völlegefühl im Bauch, mögliche Atembeschwerden, Schmerzen und das Angstgefühl der betroffenen Patientin im Vordergrund. Der klinische Eindruck muss allerdings auf jeden Fall mit einer Laboranalyse objektiviert werden. Ganz wichtig ist hierbei die Bestimmung des Hämatokrit-Wertes, welcher das Ausmass der Hämokonzentration anzeigt. Weitere wichtige Bestimmungen sind neben der HCG-Konzentration im Serum, die Bestimmung der Leukozytose (welche mit dem Stress der Patientin einhergeht), die Albuminkonzentration (welche aufgrund der Verschiebung in das Gewebe erniedrigt ist) und die Urinproduktion. Bei einem kritischen OHSS (Hämatokrit >55%, Oligurie) ist eine stationäre Behandlung erforderlich, so dass eine Bilanzierung der Flüssigkeitsaufnahme und Ausscheidung möglich ist.

Eine rasche Linderung der Symptomatik ist die Parazentese des Flüssigkeitsdepots. Eine transabdominelle oder transvaginale Aszitespunktion oder des Hydrothorax ist hierbei sehr rasch wirksam. Bei einer Hämokonzentration ist die Gabe eines niedermolekularen Heparinpräparates ebenfalls dringend indiziert. Falls eine intravenöse Flüssigkeitsgabe notwendig ist, sollte auf die zusätzliche Verabreichung einer kaliumhaltigen Infusionslösung verzichtet werden, da OHSS mit einer Hyponatriämie und einer Hyperkaliämie einhergeht. Um den längerfristigen Erfolg einer Aszitespunktion zu unterstützen, ist eine intravenöse Albumingabe hilfreich. Bei einer Oligo- oder Anurie kann auch ein Diuretikum verabreicht werden, am besten nach vorheriger Gabe einer Albumininfusion (100 g Albumin, 20%). Die betroffene Patientin soll möglichst mobilisiert werden.

Bei adäquater Betreuung klingt die Symptomatik OHSS in den meisten Fällen nach wenigen Tagen ab. Wenn eine Schwangerschaft vorliegt, ist die Symptomatik mehr ausgeprägt und dauert auch länger an.

Prävention

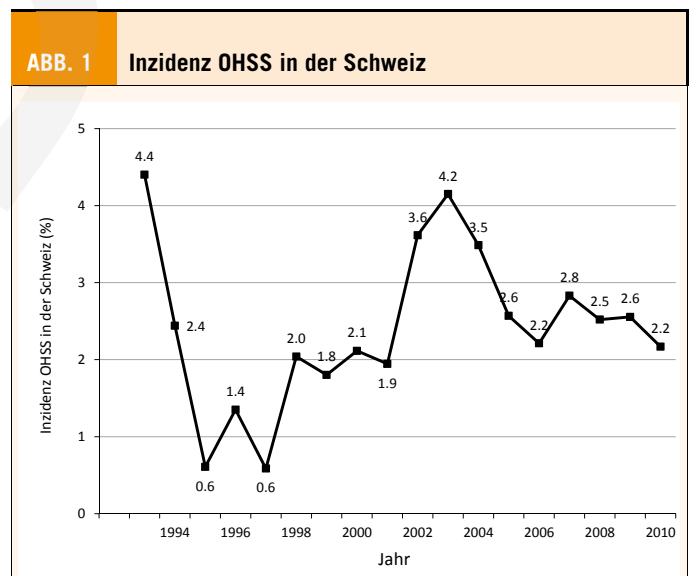
Das Risiko eines OHSS soll vor Beginn der hormonellen Stimulationsbehandlung anhand einer sonographischen und endokrinen Diagnostik erfasst werden. Zudem muss vor jeder Stimulationsbehandlung der BMI der Patientin errechnet werden. Das OHSS tritt bei jüngeren Frauen (<35 Jahren), bei vorbestehender Hyperandrogenämie (wie beim Syndrom der polyzystischen Ovarien) sowie bei Frauen mit schlankem Körperbau signifikant häufiger auf. Bei einer ovariellen Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen im Rahmen eines GnRH-antagonistischen Behandlungsprotokolles tritt OHSS signifikant weniger als im Rahmen eines langen, GnRH-antagonistischen Behandlungsprotokolles auf.

Dennoch gibt es nach beiden Stimulationsprotokollen messbare Risiken für ein OHSS. Da die meisten Fälle eher spät, d.h. zu

TAB. 1 Risikofaktoren für OHSS, nach den Kriterien [2]	
Schweres OHSS	Kritisches OHSS
Ovarien grösser als 12 cm	Ovarien grösser als 12 cm
Ascites	Massiver Ascites mit Dyspnoe
Hydrothorax möglich	Hydrothorax, vulvares Ödem
Hämokonzentration mit Hkt >45%	Hämokonzentration mit Hkt >55%
Leukozytose >15'000 mm ³	Leukozytose >25'000 mm ³
Oligurie	Oligurie, bzw. Anurie
Kreatininspiegel im Normbereich	Steigende Kreatininspiegel
Leber-Enzymen erhöht	Drohende Niereninsuffizienz
	Venöses Thromboembolierisiko erhöht!

Beginn der angestrebten Schwangerschaft auftreten, besteht immer die Möglichkeit nach der Ovulationsinduktion und der Gewinnung der Eizellen, diese im Vorkernstadium zu kryokonservieren. Später können diese in einem unstimulierten Behandlungszyklus aufgetaut und im Embryonalstadium übertragen werden.

Eine Vielzahl Möglichkeiten zur Prävention wurden in der Vergangenheit diskutiert und im Rahmen von systematischen Studien als nicht wesentlich wirksam bezeichnet. Hierzu gehören die frühzeitige, intravenöse Gabe von Albumin oder HAES, sowie der frühzeitige Abbruch der Gonadotropinverabreichung (sogenanntes „prolonged coasting“). Eine signifikante Absenkung des OHSS-Risikos kann hingegen durch die orale Gabe von 0,5 g Cabergolin ab dem Tag der Ovulationsinduktion mit HCG erzielt werden [6]. Cabergolin und andere Dopaminagonisten hemmen die Expression des VEGF-Rezeptors, welcher in der Pathogenese des OHSS eine wichtige Rolle spielt [7]. Allerdings konnte dieser Effekt nur bei der milden Form des OHSS, nicht bei der schweren Form, erzielt werden.



Im Rahmen der FIVNAT-Erfassung der IVF und ICSI-Behandlungen wird die Inzidenz des OHSS im Rahmen der ovariellen Stimulation für IVF und ICSI erfasst. Die Inzidenz des OHSS ist im Laufe der Zeit relativ konstant geblieben (2,4%). Etwa 24,7% der beobachteten OHSS-Fälle werden stationär behandelt, die übrigen können ambulant versorgt werden. In dieser Auflistung sind nicht jene OHSS-Fälle registriert, in der ICSI oder IVF in einem ausländischen Behandlungszentrum durchgeführt wurde.

Derzeit bestehen Bestrebungen, durch die Vermeidung jeglicher Gabe von HCG das Risiko für ein OHSS gänzlich zu unterbinden. HCG wird im Rahmen der Gonadotropinstimulation zur Ovulationsinduktion verabreicht, damit die Meiose der Eizellen vervollständigt werden kann. Hierbei ersetzt HCG den sogenannten LH-peak im natürlichen Menstruationszyklus. Bei einer ovariellen Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen im Rahmen eines GnRH-antagonistischen Protokolles kann der LH-peak durch die einmalige Gabe eines GnRH-Agonisten erzielt werden. Für einen solchen sogenannten „GnRH-Trigger“ wurden Triptorelin (0,2 bis 0,5 mg) oder Leuprolid (0,5 bis 1 mg) verwendet. Die bisherigen Ergebnisse haben demonstriert, dass nach der Gabe von GnRH-Agonisten anstelle des bislang üblichen HCG kein einziger Fall mit OHSS aufgetreten ist, allerdings sind die Schwangerschaftsraten bislang enttäuschend [8]. Grund hierfür ist eine inhärente Lutealinsuffizienz, welche mit einer

herkömmlichen Progesterongabe alleine nicht kompensiert werden kann. Derzeit wird versucht die Lutealphase zusätzlich mit einer Östrogengabe (z.B. 4 mg täglich) oder gar mit einer niedrig-dosierten HCG-Gabe (1000 Einheiten) zu unterstützen [9]. Die Ergebnisse sind noch nicht eindeutig, so dass diese Präventionsmöglichkeiten zum jetzigen Zeitpunkt noch als experimentell zu betrachten sind.

Prof. Dr. med. Christian De Geyter

Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 Universität Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel
 cdegeyter@uhbs.ch

Literatur:

1. De Geyter C (1996) Ovarian hyperstimulation syndrome. In : New Trends in Reproductive Medicine. Eds. K-H. Broer, I. Turanle, pp. 187-193. Springer, Berlin.
2. Navot D, Bergh PA, Laufer N (1992) Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies : prevention and treatment. Fertil. Steril. 58 : 249-261.
3. Vasseur C, Rodien P, Beau I, Desroches A, Gérard C, de Poncheville L, Chaplot S, Savagner F, Croué A, Mathieu E, Lahlou N, Descamps P, Misrahi M (2003) A chorionic gonadotropin-sensitive mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial gestational spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. N Engl J Med. 2003 Aug 21;349(8):753-9.
4. Hammerstein J (1967) Gefahren der ovariellen Überstimulierung bei Anwendung von Clomiphen und Gonadotropinen zur Ovulationsauslösung. Geburtsh. Frauenh. 12: 1125-1251.
5. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA, Marmé D, Breckwoldt M (1995) Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. J Clin Endocrinol Metab 80:1967-1971
6. Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai SD, Sheng X, Hart RJ (2012) Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008605.
7. Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, Gómez R, Fernández-Sánchez M, Simón C, Pellicer A (2007) Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. J Clin Endocrinol Metab. 92: 2931-2937.
8. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Griesinger G, Mochtar MH, Aboulfotouh I, Khattab SM, van Wely M (2011) Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev. CD008046.
9. Engmann L, Benadiva C (2010) Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: Luteal support strategies to optimize pregnancy success in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist ovulatory trigger. Semin Reprod Med. 28: 506-512.

Take-Home Message

- ◆ Das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) ist eine schwere, potentiell lebensbedrohliche Komplikation der ovariellen Stimulation mit Gonadotropinen, wie sie für die assistierte Reproduktion verwendet wird
- ◆ Ohne HCG kann kein OHSS auftreten
- ◆ Die medizinische Behandlung des OHSS erfordert Kenntnisse der Pathophysiologie dieser Komplikation und soll deshalb von einem erfahrenen Reproduktionsmediziner begleitet werden
- ◆ Im Vergleich zum langen Protokoll mit einem GnRH-Agonisten geht die Verwendung eines Stimulationsprotokolles basierend auf einem GnRH-Antagonisten mit einem signifikant niedrigeren Risiko für OHSS einher

Message à retenir

- ◆ Le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (OHSS) est une complication grave, potentiellement mortelle de la stimulation de l'ovaire avec des gonadotrophines, tel qu'elle est utilisée pour la reproduction assistée
- ◆ Sans HCG aucun OHSS ne peut se produire
- ◆ Le traitement médical de l'OHSS exige des connaissances de la physiopathologie de cette complication et devrait donc être accompagné par un médecin expérimenté dans la médecine de la reproduction
- ◆ Par rapport au protocole long avec un agoniste de la GnRH, l'utilisation d'un protocole de stimulation basée sur un antagoniste de GnRH est associée à un risque d'OHSS significativement plus faible