

OHSS

Ovarian HyperStimulation Syndrome - etiologiasta hoitoon

Johanna Aaltonen, LT

Erikoislääkäri

Naistentaudit & synnytykset

Lisääntymislääketiede

Vastaava lääkäri, Ovumia Oy

SGY Reproduktioendokrinologia 8.2. 2013

Sidonnaisuudet

- Päätoimi
 - Ovumia Oy vastaava lääkäri, palkkatyö
- Sivutoimet
 - Yksityisvastaanotto Suomen Terveystalo
- Muut sidonnaisuudet
 - Luentoja koulutustilaisuuksissa (MSD, Merck Serono)
 - Osallistunut lääkeyritysten järjestämiin koulutustilaisuuksiin ja -matkoihin 1-2x/v (Merck Serono, MSD, Ferring)
 - Toiminut asiantuntijatehtävissä lääkeyrityksissä (MSD, Merck Serono)

Agenda

- Patofysiologiaa
- Määritelmistä ja luokittelusta
- Preventio
 - Riskien tunnistaminen
 - IVF/ICSI stimulaation aikaiset mahdollisuudet
- OHSS hoidon ABC
- Erotusdiagnostiikkaa

OHSS

- Muller 1960
- IVF hoitojen myötä yleistyi
- Nykyhoidoissa harvinaisempi
 - ”milder stimulation”
 - insidenssi vaihtelee huomattavasti määritelmistä riippuen (mild – moderate – severe)
- Tutkimusdata puutteellista
 - retrospektiivisia, ei-kontrolloituja, pienet potilasmäärät (vaikea muoto harvinainen)
 - randomisointi epäeettistä

latrogeeninen tauti

- Vakavimpia IVF hoidon komplikaatioita
 - Hoitamattomana edelleen hengenvaarallinen!
 - 3 äitikuolemaa/100 000 stimulaatiota
 - Tromboemboliat
- Jokaisen gynekologin täytyy tuntea!
- Oireet alkavat luteaalivaiheessa
 - hCG laukaisee
- 2% IVF/ICSI potilaista sairaalahoitoon OHSS takia Vloeberghs et al 2009

Spontaani OHSS

- hyvin harvinainen
- yleensä alkaa myöhemmin kuin iatrogeeninen tila, H8-14
 - Poikkeuksellinen hCG tuotanto
 - monisikiöraskaus
 - trofoblastitauti
 - Poikkeuksellinen hCG vaste
 - FSH reseptori mutaatiot
 - Vaikea hypotyreoosi ($TSH \approx hCG$)



"All ovarian stimulation protocols result in some degree of hyperstimulation."

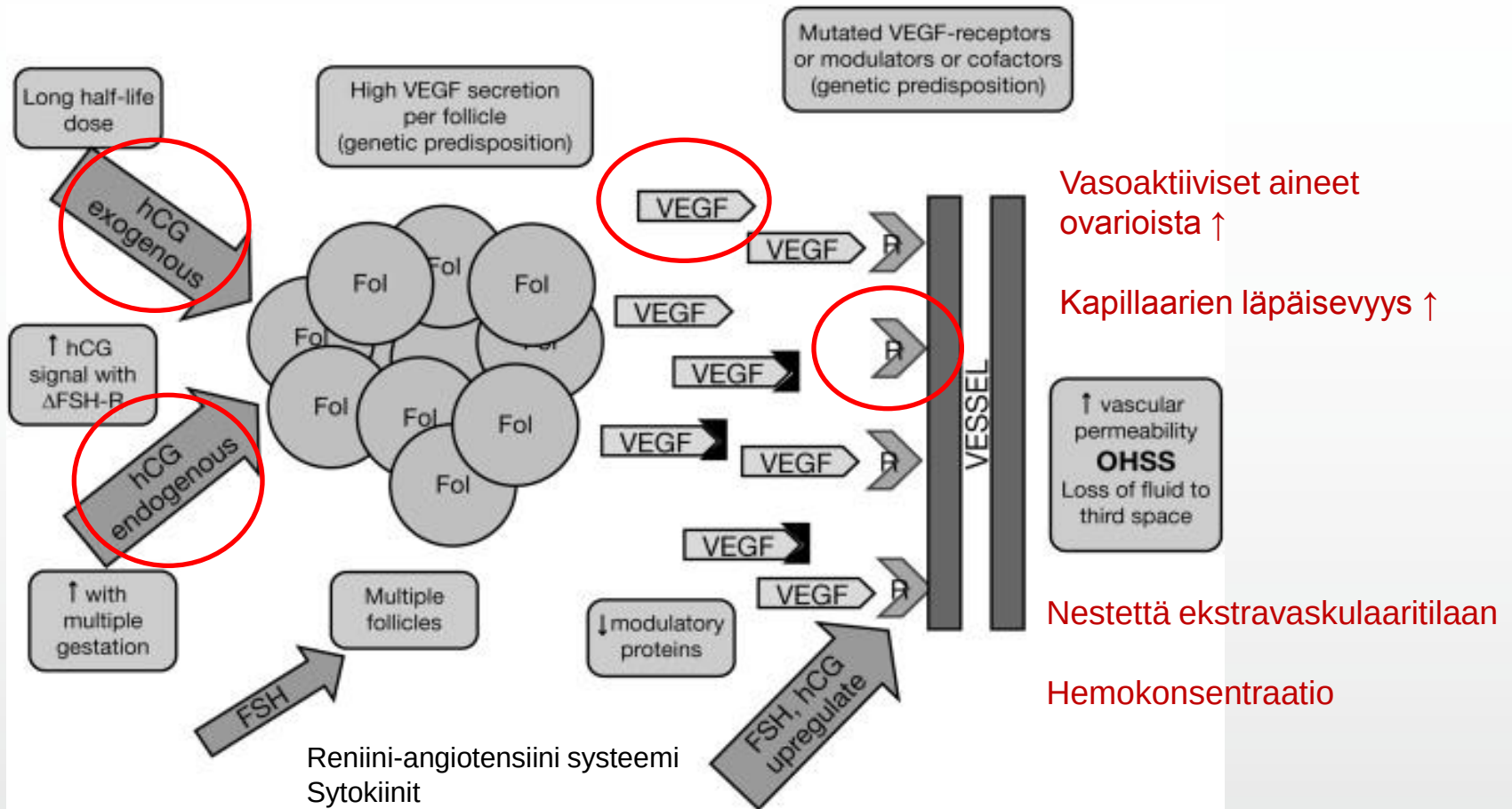
≠

OHSS

Peter Humaidan et al 2010

Patofysiologia alkaa avautua

Munasarjojen liiallinen vaste gonadotropiineille



VEGF

Vascular Endothelial Growth Factor

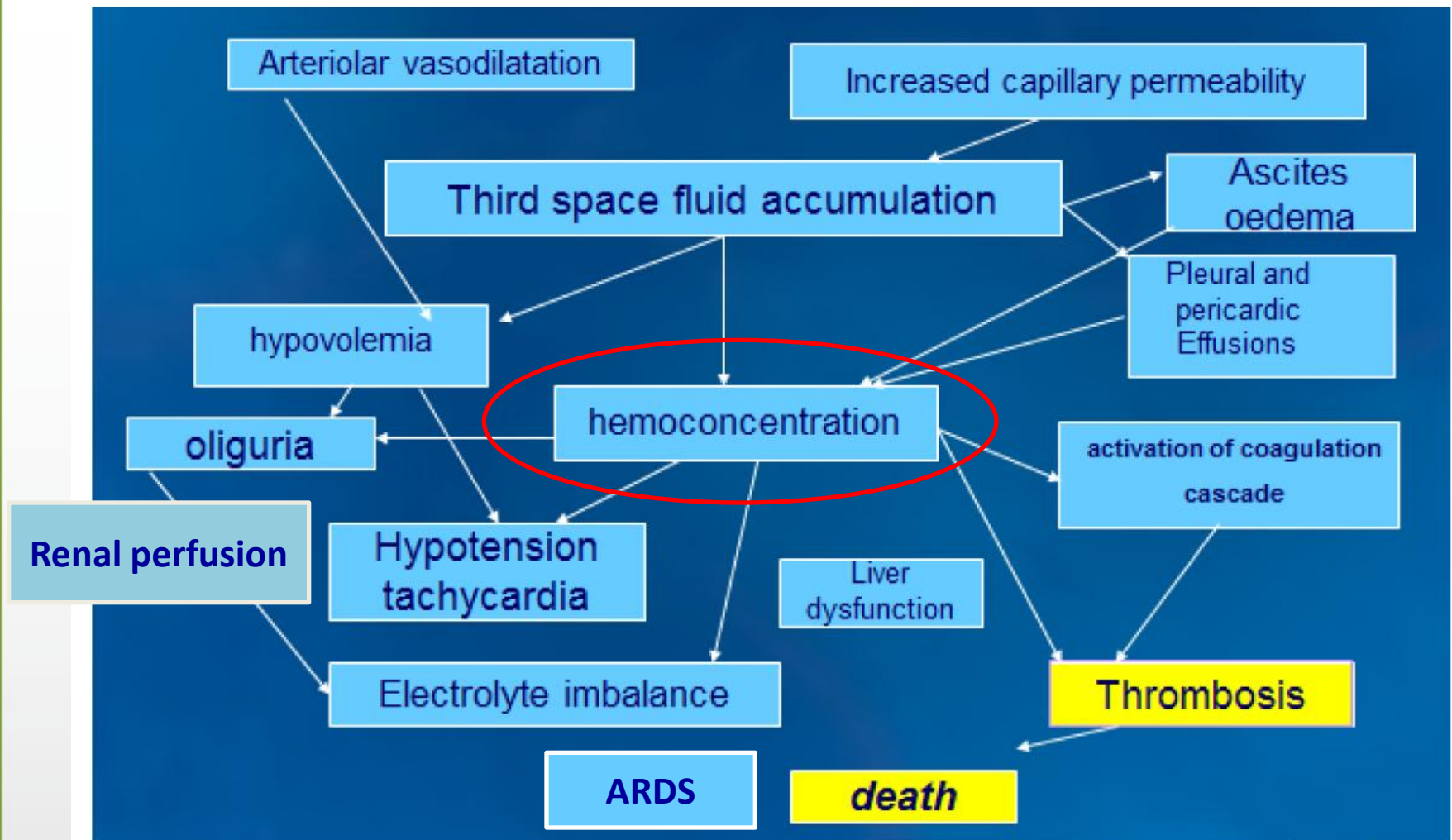
- hCG stimuloi VEGF ekspressiota
 - erityisesti naisilla, joille kehittyy OHSS
- VEGF vaikutus kapillaarien läpäisevyyteen on selkeä ja voimakas
- VEGF/VEGFR-2 ekspressio huippu n. 48h post hCG
 - VP lisääntyy ja OHSS oireilu alkaa samaan aikaan
- VEGF toiminnan inhibitio vähentää OHSS kehittymisen riskiä
- Insuliini lisää hCG:n stimuloimaa VEGF vapautumista
 - PCOS potilailla myös poikkeva D2/Drd2 signalointi
- Muitakin tekijöitä varmasti on... Soares 2012, Gomez 2011

VEGF - dopamiini

Vascular Endothelial Growth Factor

- Onkologisissa tutkimuksista yhteys VEGF - dopamiini
- Kriittisten OHSS potilaiden hoito iv. dopamiinilla paransi tilannetta Ferraretti 1992
- Dopamiini agonisti Kaberkoliini OHSS potilailla Manno 2005
- Ei raskaudelle haitallista anti-angiogeneettistä vaikutusta pienillä DA annoksilla
- Kaksi RCT Alvarez et al 2007, Carizza et al 2008
- Meta-analyysi Youssef et al 2010
- Cochrane 2012

Clinical cascade



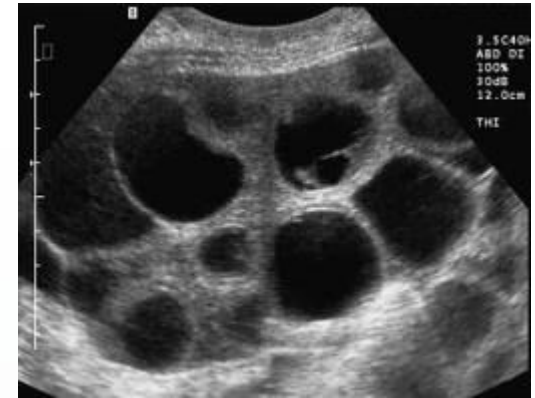
ref De Sutter P

ESHRE Campus, Dublin, 2012

Luokittelu I

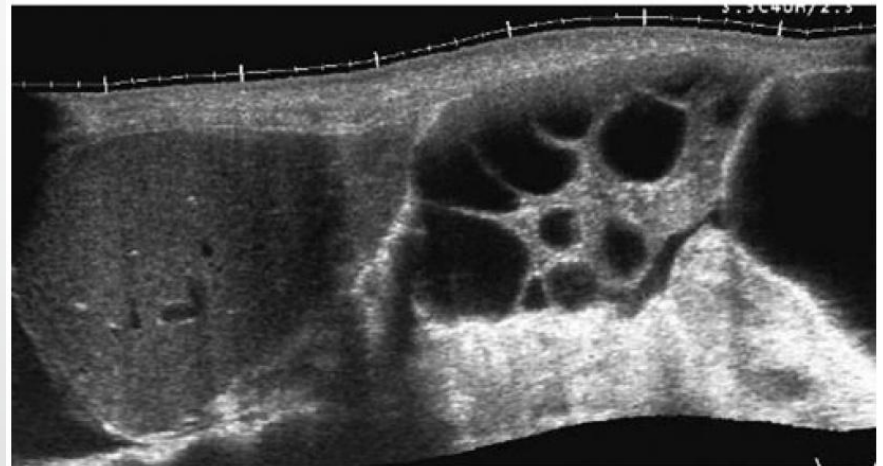
Vaikeusasteen mukaan

- Mild – lievä, 20-23%
 - Yleinen
 - Turvotusta, huono olo, ovariot max 5 cm
 - Ei vaadi hoitoa
 - Oikea informaatio, lepo, nesteytys
- Moderate – kohtalainen, 3-6%
 - + ascites, suolioireet, ovariot 8-10 cm
 - Huolellinen (sairaala?) seuranta, paino ↑, VY ↑



Luokittelu I

- Severe – vaikea – kriittinen, 0.2-1%
 - Reilusti ascitesta, pleuranestettä, perikardiumnestettä, hengitysvaikeus
 - Hemokonsentraatio, hypovolemia, p $\uparrow$, RR $\downarrow$
 - Na $\downarrow$, K $\uparrow$, albumin $\downarrow$
 - Maksan toiminnan häiriö
 - Oligo – anuria
 - Hyytymishäiriöt
 - ARDS
 - Tehohoitopotilas!



Luokittelu II

Alkamisajankohdan mukaan

- Varhainen "early OHSS"
 - 3 - 7 vrk post hCG, viimeistään 9 vrk
 - Yleensä korreloi ovariovasteeseen
 - > 20 ms?
 - Riskin arvioiminen yleensä helpompaa?

Luokittelu II

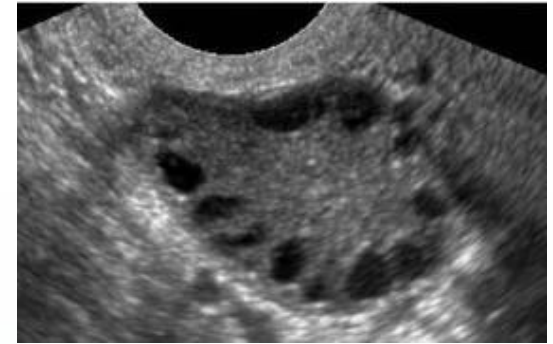
- Myöhäinen "late OHSS"
 - > 10 - 12 - 17 vrk post hCG
 - raskaus alkanut
 - monisikiöraskaus lisää riskiä
 - hCG luteaalitukena lisää riskiä
 - usein vaikeampi ja pitkittynyt tauti
 - 2/3 severe on "late OHSS"
 - ei välttämättä korreloi munasarjavasteeseen

Riskitekijät

Ennen hoitoa – primaariset – Tunnista!

- Aiempi OHSS tai reilu vaste
- Nuori ikä
- Hoikka potilas
- PCOS/yksittäiset PCOS piirteet
 - UÄ: Kortikaaliset ”helminauhat”, tiivis strooma
 - Pitkä kierto, androgeenit, insuliiniresistenssi, LH/FSH > 2
- MFO tyyppiset ovariot
- Korkea AMH, korkea AFC
- Geneettinen alttius?

Riskipopulaatiossa OHSS insidenssi 17-31% Engmann 2008

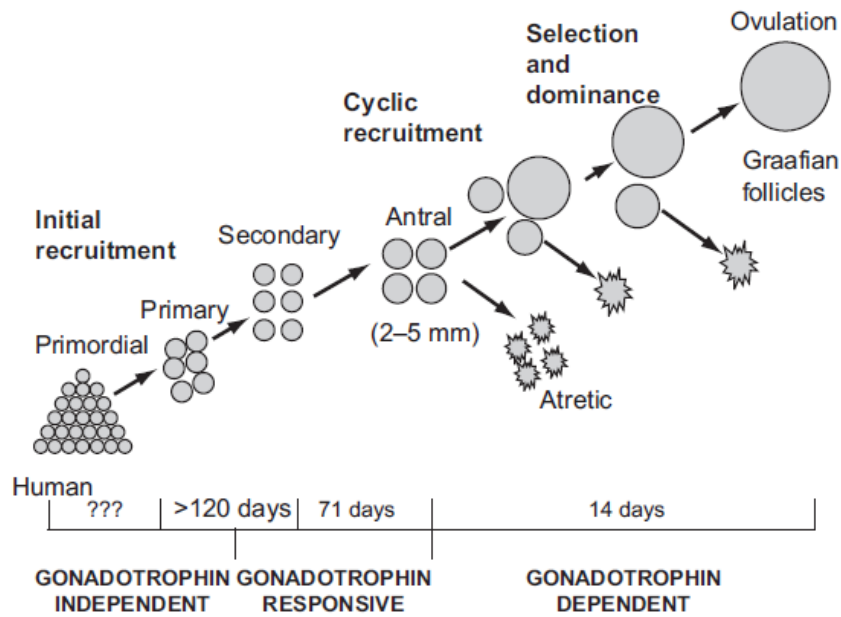


AFC

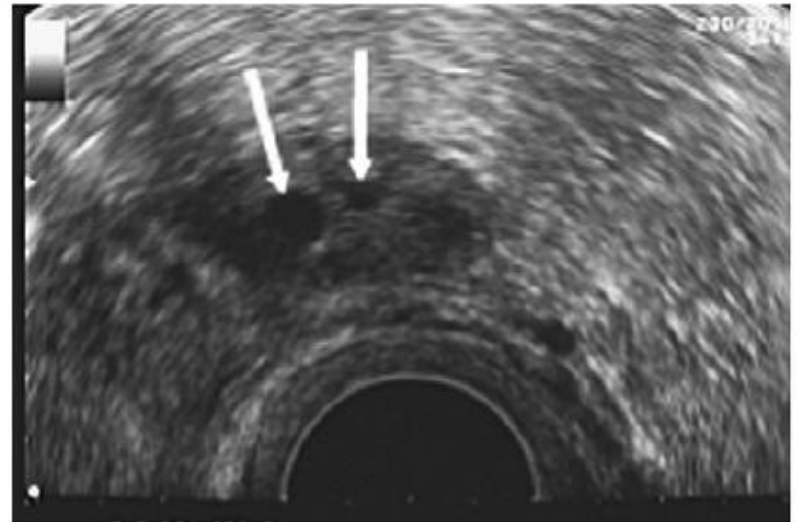
antral follicle count

FIGURE 1

A representation of follicle development from primordial to the post-ovulatory status. Adapted with permission from McGee and Hsueh (71). Copyright 2000, The Endocrine Society.



Broekmans. Standardization of AFC in ART. Fertil Steril 2010.



Riskitekijät

Hoidon aikana – sekundaariset

- Korkea E2
- Nopea E2 nousu
- > 20-25 follikkeliä
- Suuri määrä kasvavia > 11-12 mm follikkeleita
- OPU > 20 munasolua
- hCG luteaalitukena
- Alkanut raskaus

Paras hoito on (primaari) preventio!

1. etiologia riskitekijöineen on tunnettu
2. riskien välttäminen ja niihin puuttuminen on mahdollista

Primaaripreventio

Hoidon suunnittelu

- Tutustu potilaaseen = Lue aiemmat paperit!
- Yksilöllinen hoidon suunnittelu

”Ei ole standardia potilasta, vältä standardeja hoitoja.”
- PCOS – ei liian helposti IVF hoitoa!
 - Älä luovuta liian varhain, vaikka OI olisi haastava
 - Muista metformiini
- Potilaan realistinen informointi riskistä ilman turhaa pelottelua
 - Riskipotilaille ”Suunnitelma B” jo valmiiksi

Primaaripreventio

GnRh agonisti vs antagonistti?

Gonadotropiini annos

- Riskipotilaille GnRh antagonistti protokolla
 - mahdollistaa GnRh agonistin hCG tilalle
- Pitkä kierto on varoitusmerkki!
- Clomifen tai Aromataasi-inhibiittori ”priming”
- Myöhäinen gonadotropiinien aloitus
 - Kp 3-5
 - FSH 75-100IU

Primaaripreventio

Muita huomioita

- Yleensä 5000IU hCG annos riittävä
 - ”Poor responders”, ylipainoiset 10 000IU?
 - OHSS uhkassa 2500IU?
- Ei hCG luteaalitueksi
- IVM (in vitro maturaatio)
 - Vähän käytössä nykyisin
- Metformin PCOS potilailla
 - Hyötyä myös alkuiden laatuun?
 - Nordic Metformin study 2011
 - Morin-Papunen et al 2012: 3kk PR 1.6x parempi

Metformin reduces risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with polycystic ovary syndrome during gonadotropin-stimulated in vitro fertilization cycles: a randomized, controlled trial

Stefano Palomba, M.D.,^a Angela Falbo, M.D.,^a Laura Carrillo, M.D.,^b Maria Teresa Villani, M.D.,^c Francesco Orio, M.D.,^d Tiziana Russo, M.D.,^a Annalisa Di Cello, M.D.,^a Fulvio Cappiello, M.D.,^c Sabina Capasso, M.D.,^e Achille Tolino, M.D.,^f Annamaria Colao, M.D.,^g Pasquale Mastrantonio, M.D.,^h Giovanni Battista La Sala, M.D.,^c Fulvio Zullo, M.D.,^a and Ettore Cittadini, M.D.,^b The METformin in High Responder Italian Group

Patient(s): One hundred twenty patients with PCOS at high risk for OHSS.

Intervention(s): Gonadotropins ovarian stimulation for IVF and metformin (500 mg three times daily) or placebo tablets (three times daily). **Metformin alkoi agonistin (!) kanssa ja jatkui ad RATE.**

Main Outcome Measure(s): The primary end point of the current clinical trial was the rate of OHSS. Anthropometric and reproductive data were evaluated.

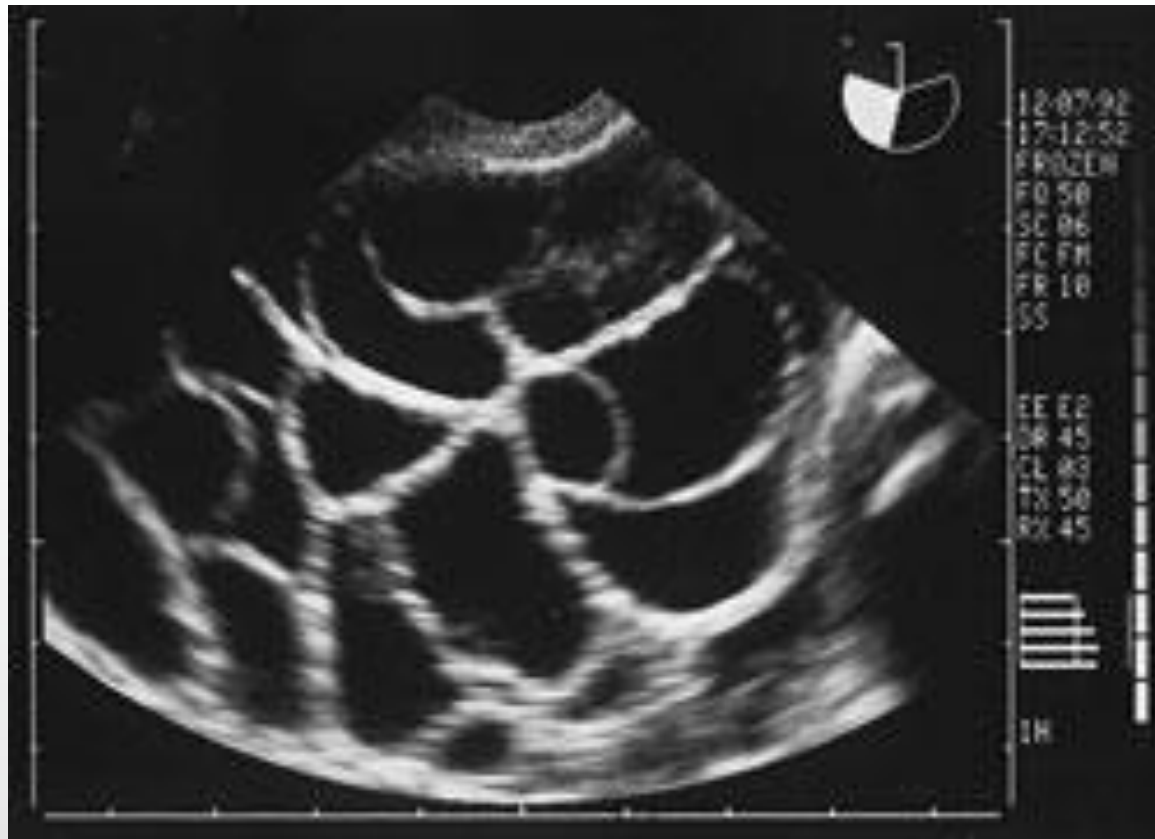
Result(s): The total OHSS and cancellation rates were significantly reduced in patients treated with metformin. The relative risk for OHSS was of 0.28 (95% confidence interval, 0.11–0.67). With metformin the stimulation length and the total amount of gonadotropins used were significantly increased, whereas the peak E₂ levels were significantly reduced.

Conclusion(s): In patients with PCOS who are at high risk for OHSS and who have been stimulated with gonadotropins for IVF cycles, metformin reduces the risk of OHSS by modulating the ovarian response to the stimulation.

Registration ID number from clinicaltrials.gov: NCT01233206. (Fertil Steril® 2011;96:1384–90. ©2011 by American Society for Reproductive Medicine.)

Sekundaaripreventio

Mitä voi tehdä hoidon aikana?



Sekundaaripreventio

Gonadotropiiniannos ↓

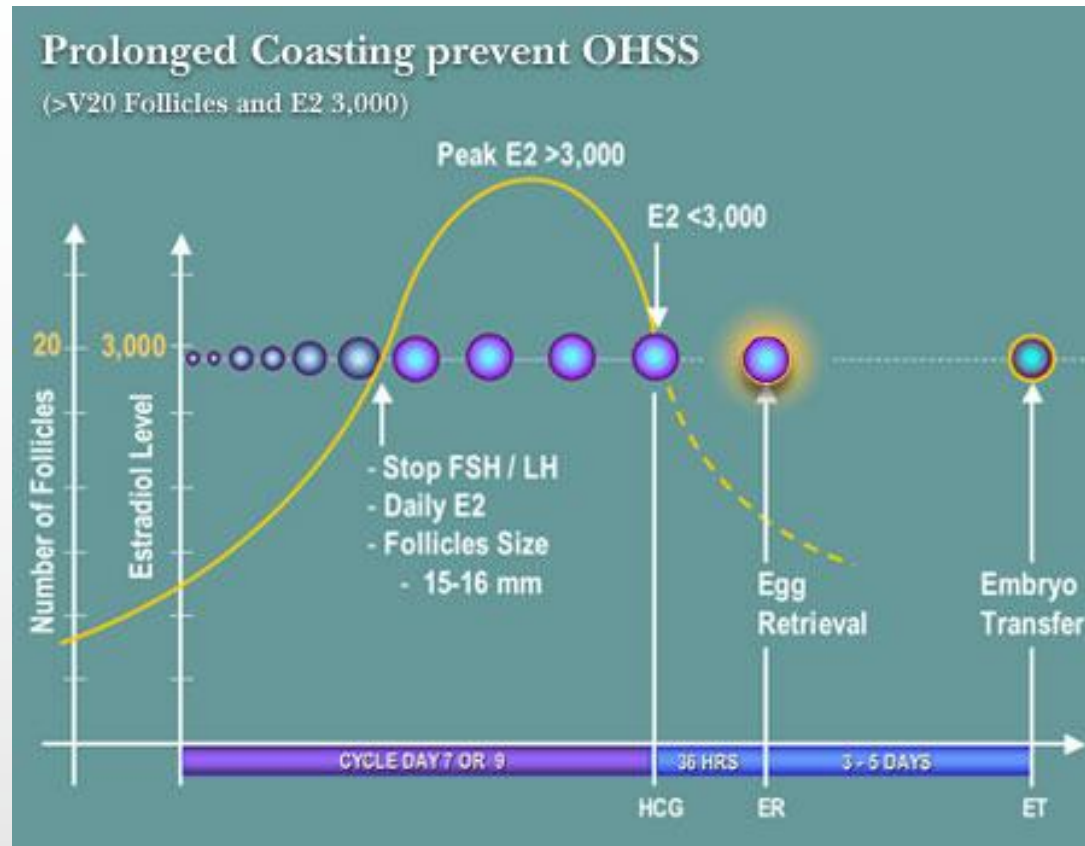
"Surfing", "Coasting"



Pienet ja
keskikokoiset
follikkelit
atresiaan

E2 seuranta

OPU
aikaisemmin



GnRh agonist "trigger"

GnRha vs hCG vs luomu

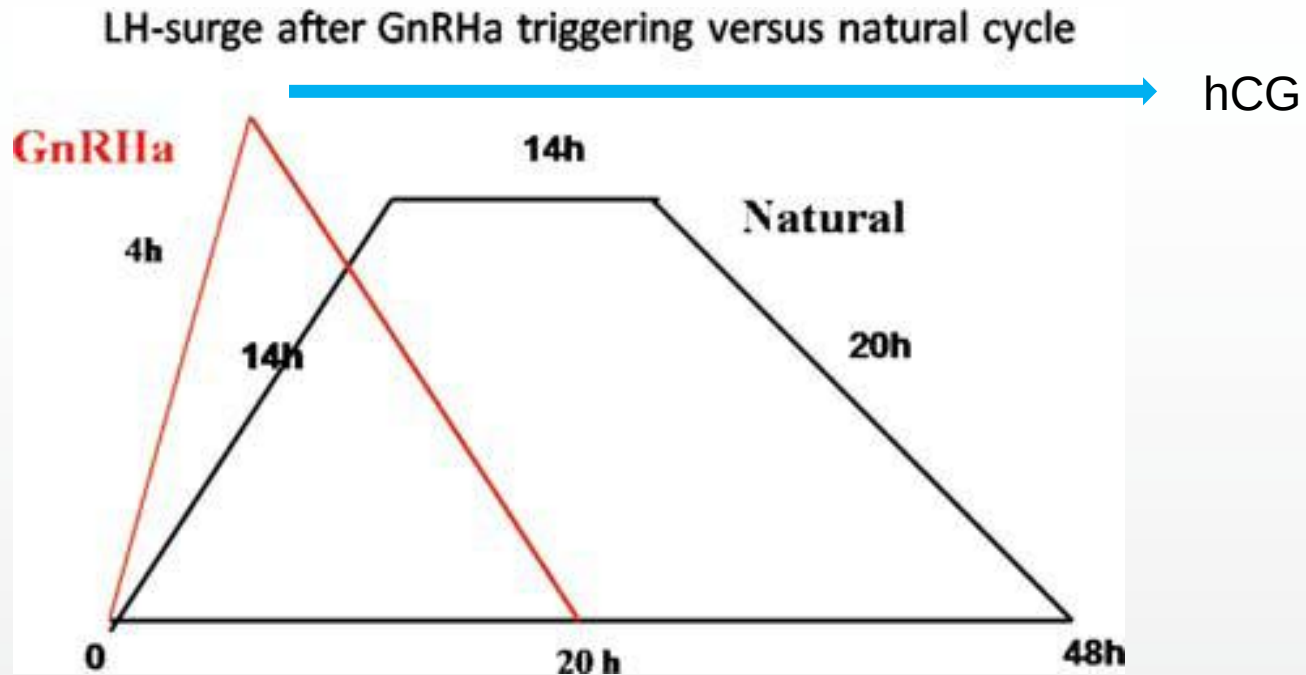


Figure 1 Differences in LH-surge after GnRH-agonist triggering when compared with a natural cycle.
Humaidan et al 2011

GnRh agonist "trigger"

- Riskipotilaille GnRh antagonistisykleissä
 - GnRh agonisti hCG tilalle
 - Huom! Ei hypo-hypo potilaille
 - Dekapeptyl[®]/Gonapeptyl[®] (triptorelin) 0.1-0.2mg
36h ennen OPUa
- 1 case report: GnRh agonist trigger + OHSS?
 - Oli sittenkin intra-abd hematooma...

Sekundaaripreventio

”Freeze all”

- Jos joudut OHSS interventioihin, harkitse vakavasti kaikkien alkioden pakastamista!
 - 5d alkioviljely?
 - ”late OHSS” riskin arviointi on vaikeaa
 - OHSS usein huono endometrium, FET parempi
- Jos kuitenkin alkion siirto, aina yksi alkio
- Jos alkion siirto, luteaalitueksi ei riitä pelkkä progesteroni
 - Miniannos hCG 1500IU OPU pv
 - Progesteroni 300mg x 2 + E2 4-6mg ad H7-12

Sekundaaripreventio

Dopamiini agonisti - kaberkoliini

- Estää VEGF-2 reseptorin fosforylaation, VEGF vaste ↓
- "Early" OHSS preventio
 - Ei suositella, jos alkion siirto tulossa
 - Sikiövaurioriski?? Onko todellinen?
- Vähentää moderate OHSS insidenssiä, ei 100%
 - Ei eroa "severe" insidenssissä?
- Kaberkoliini 0.5mg/vrk OPU pv (jo ennen hCG?)
 - ad 7-9 vrk – ad vuoto
 - Pahoinvointi yleinen sivuvaikutus
- Kaberkoliini + GnRh antagonisti post OPU Hosseini et al 2012
 - Nopea luteolyysi

Sekundaaripreventio

Muut vaihtoehdot

- profylaktinen HES ja muut kolloidit – ei hyötyä
 - profylaktinen Albumiini – ei hyötyä
 - glucokortikoidit?
-
- Hoidon keskeytys ennen hCG antoa

Hoidon ABC

- Potilaan hyvä informointi!
 - Kirjallinen ohjeistus
 - Mistä saa **asiantuntevaa** apua 24/7?
- Nesteytys p.o 2-3 l/vrk
 - Osmosal[®]
- Kipulääkitys
- Lepo, torsioriski
 - SVA
- Painon seuranta, VY seuranta, tukisukat

Milloyin sairalaan? Vloeberhgs et al 2009

Table 2

Leuven University Fertility Center classification system of OHSS, together with its relevance for clinical management.

Grade of OHSS	Management	Symptoms
Mild OHSS	No specific treatment Outpatient follow-up Counseling symptoms of progressing disease	Abdominal bloating Mild abdominal pain No weight gain Ultrasound ovarian size usually <8 cm*
Moderate OHSS	Outpatient follow-up	Moderate abdominal pain under control with rest and pain killers Nausea without vomiting Weight gain maximum 1 kg Ultrasound evidence of limited ascites (largest pool has maximal diameter of 3 cm) Ultrasound ovarian size usually 8–10 cm*
Severe OHSS	Hospitalization	Severe abdominal pain not under control with rest and pain killers Weight gain more than 1 kg Clinical ascites (occasionally hydrothorax) Oliguria Hct > 45% Ultrasound evidence of significant ascites (largest pool has maximal diameter of more than 3 cm) Ultrasound ovarian size usually >10 cm*
Critical OHSS	Admission Intensive Care Unit	Tense ascites or large hydrothorax Hct > 55% WBC > 25.000/ml Oligo/anuria Thromboembolism Adult Respiratory distress syndrome

* = Ovarian size may not correlate with severity of OHSS.

WBC = White Blood Cells.

Hct = hematocrit.

Hoidon ABC

- Nestehoito
 - munuaisperfuusion turvaaminen
- Ascites punktio(t)
 - viimeistään, jos diureesi hiipuu
 - muista isot, hauraat ovariot!
 - pleurapunktio
- Elintoimintojen turvaaminen
- Tromboosiprofylaksia
- Vältä NSAID kipulääkkeenä
 - munuaisfunktio

HUS osasto-ohje OHSS nestehoito ja seuranta

Seuranta

Diureesi, nestelista

Paino, vatsan seuranta (ympärys, pinkeys)

Perusverenkuva ja trombosyytit, kreatiniini, kalium ja natrium (päivittäin)

Albumiini, D-dimeeri, ALAT, TT

1 (joka toinen päivä tai

harvemmin)

Happikyllästeisyys

Vatsan kaikukuvaus ja thoraxröntgenkuvaus tarvittaessa

Nestehoito on hoidon kulmakivi

Hypovolemian ja intravaskulaaritalavuuden korjaus: Ringersteril ja kolloidit (Gelofusine)

Nestekorjauksen tarve voi olla alussa useita litroja

Diureesin, periferian lämmön ja janontunteen seuranta **Min diureesi 30-50ml/h**

Jos potilas kykenee syömään vain huonosti, myös suonensisäistä perusnesteytystä (Perusliuos-K tai RingerG5)

Diureetteja vältettävä

Nestekorjauksen tarve vähenee, kun tilanne laukeaa (diureesi runsastuu)

Muut tukihoidot

Tromboosiprofylaksia, daltepariinia

5 000 iv x 1 / enoksapariinia 40–60 mg

x 1 keskivaikeassa ja vaikeassa

OHSS:ssä

Askitespunktio

Pleurapunktio

Komplikaatiot

Turvotus

Tromboosit, emboliat (sekä laskimo- että valtimopuolella kuvattu)

Munuaisten vajaatoiminta

Maksavaurio

Pleura- ja perikardiumneste

ARDS

Vatsaontelonsisäiset verenvuodot, sisuelinten kiertymä

**Jos Dg selvä!
Ainakin sairaala-ajan,
immobilisaatio!**

**Hyperkalemia!
NaCl vs Ringer**

**Muista, että
anestesiaalääkäri on
olemassa!**



REVIEW ARTICLE

The “ART” of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications

W.S. Chan^{a,*}, M.E. Dixon^b

^a *Department of Medicine and Obstetrics & Gynecology, Women's College Hospital and Sunnybrook Health Sciences Centre, 76, Grenville Street, Toronto, Ontario, Canada M5S 1B2*

^b *Department of Obstetrics & Gynecology, Sunnybrook and Women's College Fertility Centre, 790 Bay Street, Suite 1120, Toronto, ON, Canada M5G 1N8*

Received 30 January 2007; received in revised form 30 January 2007; accepted 29 May 2007
Available online 30 July 2007

Tromboembolioista

Chan & Dixon, 2008

- Laskimotukoksen riski IVF/ICSI hoidoissa yleensä 0.08-0.11%
 - Vrt normaali raskaudessa riski 10x
- Trombit voi olla myös arterielleja
 - 95% arteriatrombeissa OHSS
 - 70% venatrombeissa OHSS
- Epätyypilliset paikat
 - Arteriapuoli: 54% aivoverenkierto, 23% raajat
 - Venapuoli: 78% kaulan ja yläraajan alueella
- Usein OHSS mortaliteetin taustalla

”Kaikki IVF/ICSI potilaiden ongelmat ≠ OHSS.”

Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 23 (2009) 691–709



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Best Practice & Research Clinical
Obstetrics and Gynaecology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bpobgyn



10

Ovarian hyperstimulation syndrome and complications of ART

Veerle Vloeberghs, MD¹, Karen Peeraer, MD¹, Anne Pexsters, MD²,
Thomas D'Hooghe, MD, PhD^{*}

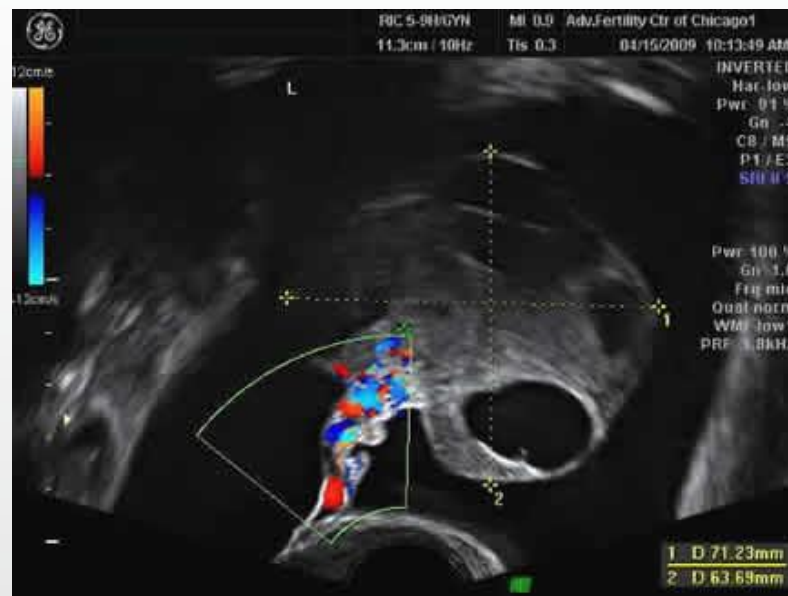
Leuven University Fertility Center, Department Obstetrics and Gynaecology, UZ Gasthuisberg, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium

Erotusdiagnostiikka

- Ovariotorsio – voi olla vaikea dg!
- Intra-abdominaalinen vuoto
 - OPU komplikaatio, ovarioruptuura
- Infektio
 - jo CRP > 20-50 merkittävä
- Raskausongelmat
 - ”late OHSS”
- Huom!

Pregnyl/Ovitrelle = hCG

RATE + n. 1 vko pistoksesta



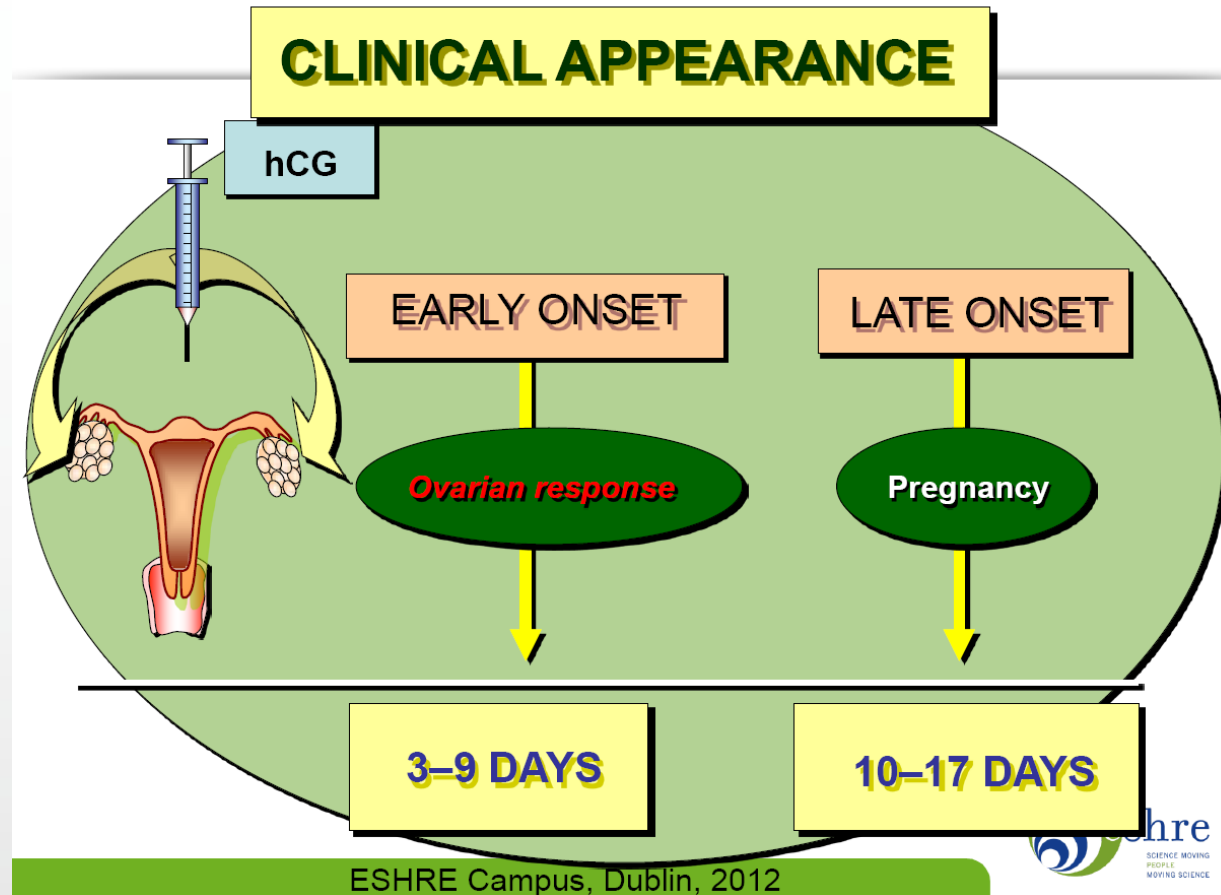
Miten raskauden käy?

- OHSS PR > ei-OHSS PR
- Yleensä käy hyvin, mutta
 - Keskenmenoriski ↑ (erityisesti severe/critical)?
 - "late OHSS" useammin monisikiöraskauksia
 - GDM, ablaatio, ennenaikaisuus, pienipainoisuus
- Riskiraskauden seuranta
- Trombofiliat?

Raziel et al 2009

Yhteenveto

Vältä - Tunnista - Hoida



ref De Sutter P

Kiitos!

Luettavaa:

Fertility & Sterility vol 97, no 3, March 2012

Humaidan et al Fertility & Sterility vol 94, no 2, July 2010

Jokimaa V, Duodecim 4/2006

