

# Klinisk guideline: Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

**Forfattere:**

Birgit Alsbjerg, Maria Halberg, Jeanette Marie Bing Lauritzen, Negjyp Sopa, Tina Snebang-Storgaard, Michala Bluhm Kracht, Marie Louise Wissing, Peter Humaidan.

**Tovholder og korrespondance:**

Birgit Alsbjerg, [alsbjerg@dadlnet.dk](mailto:alsbjerg@dadlnet.dk)

**Status:**

Diskuteret på DFS guideline møde: 11.- 12. marts 2016

Endelig guideline: 13. marts 2016

Guideline skal revideres senest:

# Indholdsfortegnelse

Indledning	3
Afgrænsning af emnet	3
Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke	3
Litteratursøgningsmetode	4
Resumé af kliniske rekommandationer	4
Baggrund og patogenese	5
Klassifikation	6
Diagnose	7
Behandling	7
Smerter	7
Kvalme	8
Hæmokoncentration / IV væske	8
Antitrombose profylakse	8
Ascitesdrænage	9
Diagnostisk laparoskopi	9
Prognose	10
Forebyggelse	
Høj risiko patienter	10
Fokuseret spørgsmål 1:	
<b>Bør kvinder med høj risiko for at udvikle OHSS stimuleres efter GnRH antagonist (kort protokol) eller GnRH agonist protokol (lang protokol)</b>	10
Protokolvalg	11
Trigger valg	12
HCG trigger dosis og hCG i lutealfasen	12
HCG i lutealfasen	13
Total frys (segmentation)	13
Coasting/surfing	14
Konvertering af lang GnRH agonist protokol til GnRH antagonist	14
Fokuseret spørgsmål 2:	
<b>Bør kvinder med høj risiko for at udvikle OHSS behandles med Dopamin agonist?</b>	14
Dopamin agonist	14
Fokuseret spørgsmål 3:	
<b>Bør kvinder med Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) behandles med metformin før og under IVF/ICSI behandling?</b>	15
Metformin	15
Bilag 1	18
Bilag 2	19
Bilag 3	20
Referencer	21

# Indledning

## Definition

(Diagnosekode: DN981)

Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) er en iatrogen komplikation til ovariel stimulation ved fertilitetsbehandling. Der er rapporteret kasuistiske tilfælde af OHSS under spontan graviditet (mutationer i FSH receptor genet, mola eller højt TSH).

OHSS er en potentiel livstruende tilstand og incidensen bør reduceres til et minimum.

## Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler klassifikation, diagnose, profylaktiske tiltag og behandling af OHSS opstået i forbindelse med assisted reproductive technology (ART).

Hvad indeholder denne guideline ikke: OHSS forebyggelse med acetyl salicylsyre og calcium infusion.

## Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke

I afsnit med PICO spørgsmål er graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseret på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

### GRADE

Høj (⊕⊕⊕⊕) Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕⊖) Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕⊖⊖) Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

Meget lav (⊕⊖⊖⊖) Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Stærk anbefaling for ↑↑ der gives en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑ der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓ der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓ der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis ✓ God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje, og anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.

*Oxford centre for Evidence-based Medicine.*

I afsnit hvor der ikke er brugt GRADE er evidensen beskrevet med referencer til diverse metaanalyser, RCT og andre relevante studier og evidensstyrke er gradueret i henhold til Oxford Centre for evidence-based Medicine Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/?o=1025>).

## Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet oktober 2015. Der er søgt i pubmed, EMBASE og The Cochrane Library, Up-To-Date og internationale guidelines. Der er anvendt følgende søgekriterier; ART, IVF, ICSI, OHSS, PCOS, gonadotropin, hCG, tromboembolic, anticoagulation, cryopreservation, total freeze, segmentation, dopamin agonist og metformin.

## Resumé af kliniske rekommandationer

### Behandling af OHSS

Det anbefales at OHSS klassificeres efter Navot	✓
NSAID anbefales ikke pga. risiko for nyrepåvirkning	✓
Thromboseprofylase anbefales til alle gravide med behandlingskrævende moderat, svær eller kritisk OHSS (ascites punktur, IV væske, Hæmotokrit >45 eller pleuraexudat) i form af lavmolekylært heparin (LMH) fra diagnosetidspunkt indtil gestationsuge 13	B
Det anbefales, at der anvendes LMH i profylaksedosis, og at dosis justeres efter prægravid vægt	B
Thrombofiliudredning af IVF-patienter bør kun tilbydes risikopatienter med anamnese eller familiehistorie med VTE	✓
Indlæggelse bør overvejes ved svær hæmokoncentration og organ påvirkning	✓
Ascites drænage bør foretages hvis patienten er påvirket af svær abdominal distention og hvis urinproduktionen er reduceret på trods af sufficient væske indtag	B
Vaginal og abdominal drænage er ligeværdige	✓
Laparoskopi bør kun foretages på tvingende indikation og af en erfaren operatør, om muligt efter konference med fertilitetslæge	✓
Man bør videregive information vedrørende OHSS til egen læge/fødested, da dette er en risikofaktor for thrombose i graviditeten og postpartum	✓

## Forebyggelse af OHSS

GnRH antagonist protokol bør være første valg til OHSS risiko patienter	A
GnRH antagonist protokol bør være første valg til "normo responder" patienter	A
GnRHa trigger bør være førstehånds valg under stimulation af oocytdonorere eller hos patienter, hvor der er planlagt total frys, med undtagelse af patienter med hypogonadotrop hypogonadisme	A
GnRH agonist trigger bør anvendes hvis der planlægges total frys på baggrund af mange follikler, med undtagelse af patienter med hypogonadotrop hypogonadisme	A
Ved risiko for udvikling af OHSS kan reduceret hCG triggerdosis overvejes	C
Ved stor risiko for OHSS bør der laves total frys med efterfølgende frysebehandling	B
Dopamin agonist kan anvendes til reduktion af tidlig OHSS men har ingen effekt på sen OHSS	A
Metformin kan med fordel anvendes forud for IVF behandling hos PCOS patienter. Opnås graviditet anbefales Metformin ikke udover første trimester	A

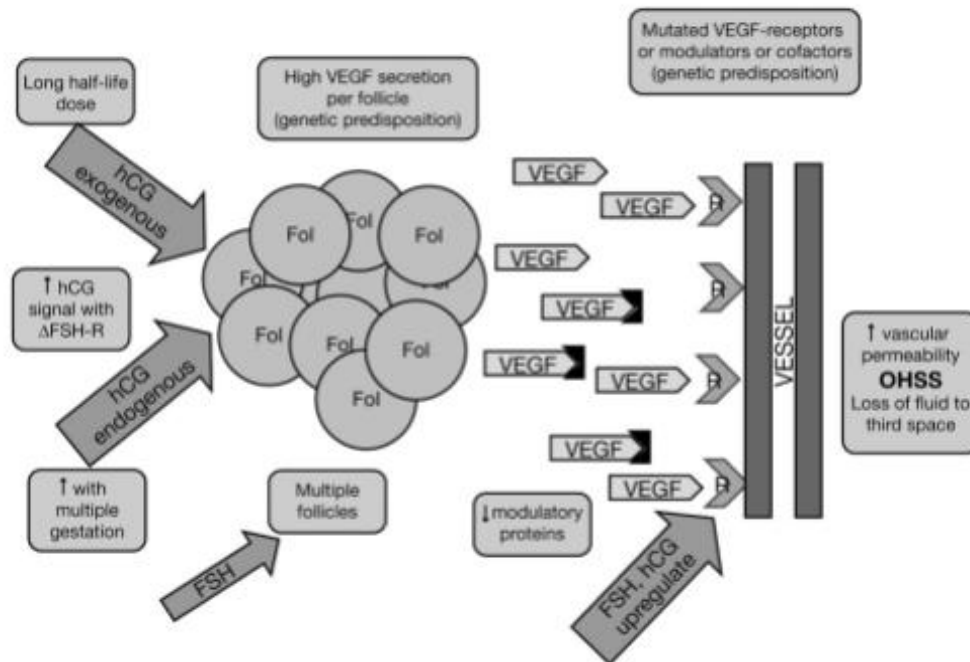
## Baggrund og patogenese

Incidensen af OHSS har været faldende over en årrække vurderet ud fra indrapportering til ESHRE. OHSSraten var i 2008 1,2 %, i 2009 0,8 % og i 2010 var hyppigheden faldet til 0,3 % af alle stimuleringer (Andersen et al. 2008, Kupka et al. 2014). Hvorvidt dette fald er reelt er vanskeligt at afgøre, da der findes flere anerkendte klassifikationssystemer og der foreligger en høj grad af underreportering. Man må formode at de registerstudier, som foreligger, er baseret på behandlingskrævende moderat, svær og kritisk OHSS, eftersom der er divergerende praksis internationalt og regionalt vedrørende indlæggelse eller ambulante håndtering af OHSS.

Yderligere mangler der konsensus vedrørende rapportering af OHSS i kliniske studier.

Tilstedeværelse af hCG er obligat for tilstandens opståen enten endogent produceret fra et implanterende embryo eller eksogent som led i IVF/ICSI behandlingen. Hovedmekanismen for tilstanden er frigivelse af flere vasoaktive substanser fra ovarierne, hvoraf specielt VEGF (vascular endothelial growth factor), som produceres i granulosa cellen, menes at være ansvarlig for den øgede karpermeabilitet. Dette medfører, at plasmaproteiner og væske skifter fra det intravaskulære rum til det extravaskulære rum, med udvikling af ascites, pleuraexudat og pericardieexudat, ledende til hypovolæmi, hæmokoncentration, og i sværeste tilfælde nedsat organ gennemblødning, respiratorisk distress syndrom og tromboemboli specielt i overekstremiteter og trunkus.

### The pathogenesis of OHSS.



(Humaidan et al. 2010)

## Klassifikationer

Tilstanden inddeles i 4 sværhedsgrader (Navot et al. 1992).

- **Mild:** ses ofte ved IVF behandling. Forstørrede ovarier (<8 cm). Abdominalt ubehag.
- **Moderat:** Ascites dannelse, kvalme, opkastning, abdominale smerter, diarré og vægtøgning. (>1kg/dag). Ovarier 8-12 cm
- **Svær:** Hæmokoncentration >45 %, hypovolæmi, væske ophobning intraperitonealt, i pleura og pericardiet. Begyndende multi-organpåvirkning, Ovarier >12 cm
- **Kritisk:** Hæmokoncentration >55 %, Leukocytose >25 X 10<sup>-9</sup>/l, multi-organsvigt (oligo/anuri, akut respiratorisk distress syndrom, leverpåvirkning, blødning fra ovarierne, tromboemboli og DIC).

Sygdomsforløbet afhænger af tidspunktet for symptomstart i relation til ovulationsinduktionen (Papanikolaou et al. 2005).

- **Tidlig:** <10 dage efter ægudtagning. Tilstanden skyldes det eksogent givne hCG. Oftest et mildt og selvlimiterende forløb.
- **Sen:** ≥10 dage efter ægudtagning. Tilstanden ses oftest ved graviditet, som følge af stigende endogen hCG. Sværere og længerevarende forløb ved normal udviklende graviditet og flerfoldsgraviditet.

## Diagnose

Diagnosen stilles på anamnesen, symptomatologien, ultralyds- og biokemiske fund.

Symptomer:

- Vægtøgning (op til ½ - 1 kg per døgn)
- Abdominale smerter
- Oppustethed
- Kvalme og/eller opkastninger
- Diarré
- Søvnbesvær
- Kortåndethed

Biokemiske fund:

- Hæmokoncentration (erythrocytvolumenfraktion >45 %)
- Nedsat albumin
- Leukocytose
- Elektrolytforstyrrelser
- Forhøjet kreatinin
- Forhøjede leverparametre
- Påvirket koagulationsstatus

Ultralydsfund:

- Ascites
- Forstørrede ovarier

Røntgen af thorax:

- Pleuraexudat

Differentialdiagnoser:

- Infektion efter oocytaspiration
- Subtorkveret/torkveret adnex
- Cysteruptur
- Intraperitoneal blødning
- Pneumoni

## Behandling af OHSS

Behandlingen er symptomatisk og antitrombotisk. En stor del af patienterne kan behandles ambulant. Indlæggelse kan blive nødvendigt pga. smerter, svær hæmokoncentration eller organpåvirkning. Behandlingen må i svære tilfælde varetages i et multidisciplinært samarbejde.

### Smerter

Paracetamol og morfina.

*NSAID anbefales ikke pga. risiko for nyrepåvirkning (RCOG guideline No. 5).*

## Kvalme

Antiemetika forenelig med evt. graviditet. Der henvises til DSOG guideline vedrørende Hyperemesis. (<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/Hyperemesisgravidarum.pdf>)

## Hæmokoncentration / IV væske

Intravenøs væske vurderet ud fra elektrolyt-status og graden af hæmokoncentration.

Den samlede væske behov er 2 – 3 l/døgn (RCOG Guideline).

Kan patienten indtage dette per os er der ikke behov for intravenøs behandling. Infusion af plasmaexpandere (hydroxyethylstarch) kan overvejes ved anuri. Albumin kan anvendes, men der er ingen evidens for at det virker bedre end plasmaexpandere, og risikoen for allergisk reaktion er større ved humant albumin. Albumin har desuden en mindre molekylvægt (69kD) end hydroxyethylstarch (200-1000kD) og ved OHSS diffunderer IgM (900kD) ikke over cellemembranerne (Abramov et al. 2001)(evidensniveau 3).

## Antitrombose profylakse

Der foreligger 2 store retrospektive kohortestudier fra henholdsvis Sverige (Rova et al. 2012) og Danmark (Hansen et al. 2014) samt 8 reviews. De 2 kohortestudier har undersøgt risikoen for venøs thromboemboli i relation til IVF behandling. Studierne vurderes af høj kvalitet og lille risiko for bias, inkonsistens og indirekthed.

Generelt har IVF gravide en signifikant øget risiko for VTE i sammenligning med spontant gravide. Hansen et al. fandt en incidens rate ratio på 3,0 (95% CI 2,1- 4,3) i graviditeten og postpartum på 1,7 (95% CI 0,9- 3,0). Af årsager som endnu ikke helt er klarlagt, er de venøse thromber hos IVF gravide oftest lokaliseret til overekstremiteterne og nakken, modsat hos spontant gravide, hvor de venøse thromber hyppigst er lokaliseret til venstre underekstremitet. Hos begge grupper ses progression til lungeemboli, som kan være fatal (Chan and Dixon 2008, Hansen et al. 2014, Kasum et al. 2014). VTE indtræffer hyppigst sent i forløbet. Der er rapporteret en gennemsnitsdebut af VTE 40-46 dage efter transferering (Kasum et al. 2014, Rova et al. 2012).

Hos patienter, der udvikler OHSS under IVF behandling, og hvor der opnås graviditet er risikoen for VTE yderligere øget. Rova et al. rapporterer en risikoøgning på 100 gange for VTE ved OHSS og IVF-graviditet (99,7 95% CI 61,8 – 161,1). Ved IVF-graviditet uden OHSS var der en 5 gange øgning i forhold til spontant gravide for VTE (4,8 95% CI 2,7 – 8,7). Hansen et al. fandt en øget incidens rate ratio for VTE hos IVF gravide sammenholdt med reference gruppen svt. alle tre trimestre. 1. Trimester : 5,9 (95% CI 2,5-25,5), 2. Trimester 2,4(95% CI 0,9 – 6,6) og 3. Trimester 2,3 (95% CI 1,4-3,8). Postpartum fandt Hansen et al. en ikke signifikant incidens rate ratio på 1,7 (95% CI 0,9-3,0). Incidensen af VTE var specielt høj i de første 6 uger postpartum. Rova et al. fandt i det svenske registerstudie en risiko på 0,17% for VTE i 1. Trimester hos kvinder med IVF sammenholdt med kontrol gruppen, men fandt ikke en øget risiko for VTE efter 1. trimester ved IVF gravide. Angående generel tromboseprofylakse i graviditeten og puerperiet henvises til DSOG guideline; Thromboembolisk sygdom under graviditet og post partum ([http://www.dsth.dk/pdf/Rapporter\\_retningslinjer/03\\_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775](http://www.dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/03_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775)).



Hvis der ikke opnås graviditet, er risikoen ikke øget, efter symptomerne på OHSS er aftaget, og bortfaldsblødningen er indtruffet (Hansen et al. 2014, Rova et al. 2012).

I forhold til risiko for arterielle thromber debuterer disse tidligere, ofte indenfor 2 uger efter transferering (Chan and Dixon 2008, Kasum et al. 2014). Thromberne er oftest intracerebrale, og de kan have fatal udgang og ved overlevelse medføre svære neurologiske sequelae. I alt er der rapporteret 35 cases med arteriel thrombose og OHSS på verdensplan (Chan and Dixon 2008, Chan 2009, Kasum et al. 2014).

Thrombofiliudredning af alle IVF patienter vurderes ikke at være omkostningseffektivt, og en sådan bør kun tilbydes risikopatienter med anamnese eller familiehistorie med VTE inden IVF-behandling (ESHRE Capri Workshop Group 2013).

Der er ikke beskrevet nogle blødningskomplikationer til thromboseprofylakse i den gennemgåede litteratur.

LMH er sikkert at anvende under graviditet, og det passerer ikke placenta.

*Thromboseprofylaxe anbefales til alle gravide med behandlingskrævende moderat, svær eller kritisk OHSS (ascites punktur, IV væske, Hæmotokrit >45 eller pleuraexudat) i form af lav molekylært heparin (LMH) fra diagnosetidspunkt indtil gestationsuge 13 (ESHRE Capri Workshop Group 2013).*

*Det anbefales, at der anvendes LMH i profylaksedosis, og at dosis justeres efter prægravid vægt.*

*Man bør videregive information vedrørende OHSS til egen læge/fødested, da dette er en risikofaktor for thrombose i graviditeten og postpartum.*

## Ascitesdrænage

Kan foretages ultralydsvejledt enten vaginalt eller abdominalt og oftest er der kun behov for at drænere én gang (52%) og i 36% af tilfældene to gange (Smith et al. 2009)(evidensniveau 2a). Der er indikation for drænage ved svært oprevet abdomen, smerter, dyspnø, pleural effusion eller oligouri.

Fjernelse af ascites giver momentan lindring for patienten og nyregennemblødningen bedres og urinproduktionen øges (Chen et al. 1998) (evidensniveau 2b).

*Vaginal og abdominal drænage er ligeværdige.*

## Indlæggelse/ambulant

Majoriteten af patienter med OHSS kan behandles ambulant. Således har et studie vist at helt op til 86 % af OHSS tilfældene kunne behandles ambulant (Smith LP 2009)(evidensniveau 2a).

## Diagnostisk laparoskopi

Diagnostisk laparoskopi ved smerter bør kun udføres ved tvingende indikation på grund af øget blødningsrisiko fra fragile hyperstimulerede ovarier (*evidensniveau 4*).

*Laparoskopi bør kun foretages på tvingende indikation og af en erfaren operatør, om muligt efter konference med fertilitetslæge*

## Prognose

OHSS er en potentiel livstruende tilstand og mortaliteten er estimeret til at være mellem 1:45.000 og 1:500.000. Braat et al. rapporterede 3 dødsfald relateret til OHSS ud af ca. 100.000 IVF/ICSI cykli (Braat et al. 2010, Smith et al. 2009), hvilket svarer til 15 OHSS-relaterede dødsfald i Europa årligt. De fleste dødsfald kan tilskrives thromboemboliske komplikationer.

Om risikoen for spontan abort er højere ved OHSS sammenlignet med andre IVF graviditeter er usikkert, da der er divergerende resultater (Raziel et al. 2009). Raziel fandt at risikoen for abort var 23 % ved OHSS vs. 15 % uden OHSS (Raziel et al. 2002)(*evidensniveau 2a*). Papanikolaou et al. fandt derimod ingen forskel, dog rapporteredes en højere risiko for præklinisk abort ved tidlig OHSS 31,8 % vs. 5,2 % ved sen OHSS (Papanikolaou et al. 2005)(*evidensniveau 2a*).

## Forebyggelse

### Høj-risiko patienter

**Tidligere OHSS** Kvinder, der tidligere har udviklet OHSS har en øget risiko for OHSS ved næste stimulering (Delvigne 2009)(*evidenceneveau 2a*).

**PCOS** Mange studier har vist at PCOS er en disponerende faktor for OHSS. Tummon 2005, fandt ved en metaanalyse en Odds-ratio på 6,8 for udvikling af OHSS ved PCOS (Tummon et al. 2005)(*evidensniveau 2a*). Patienter, som ikke opfylder Rotterdam ESHRE kriterierne for PCOS, men kun matcher et af kriterierne (oligomenorrhoea, ultralyd PCO eller hyperandrogenisme) har en øget risiko for OHSS (Delvigne 2009) (*evidensniveau 2a*).

**Anti-mullerian hormon (AMH)** AMH produceres i granulosa celler i preantrale og små antrale follikler og kan relateres til ovarie reserve og respons ved ART (La Marca et al. 2010)(*evidensniveau 2a*). Elecsys (®) AMH assay-AMH resultat på over 20 pmol/l øger risikoen for OHSS (Tremellen and Zander-Fox 2015)(*evidensniveau 3b*) og et tidligere studie beskrev en lignende tærskelværdi (Lee et al. 2008).

Nakhuda et al. fandt signifikant sammenhæng mellem AMH, peak-østradiol og antal oocyter aspireret (Nakhuda et al. 2010)(*evidensniveau 3*).

Ved at individualisere behandling efter AMH, så patienter med højt AMH behandles med antagonist protokol, nedsættes risikoen for OHSS og totalfrys (Nelson et al. 2009)(*evidensniveau 3*).

**Antral follicle count (AFC)** Et total AFC >14 øger risikoen for OHSS med en sensitivitet på 82 % og specificitet 89 % (Kwee et al. 2007)(*evidensniveau 2a*).

Lan et al. sammenlignede to algoritmer for FSH start dosis hvor den en var baseret på AMH og den anden på AFC, der var ikke signifikant forskel på forekomsten af OHSS i de to studiegrupper: 2/174 (1,1 %) i AMH-gruppen versus 8/174 (4,6 %) i AFC-gruppen (Lan et al. 2013)(evidensniveau 2).

**Alder** Kvinder der udvikler OHSS er signifikant yngre end kvinder som ikke udvikler OHSS (Delvigne and Rozenberg 2002)(evidensniveau 2a). I et større case-kontrol studie var median alderen 30,2 ±3,5 år for 128 OHSS patienter mod 32,0 ±4,5 år for 256 kontroller (Delvigne 2009)(evidensniveau 2a). Lee 2008 beregnede en cut-off værdi på 33 år, men med både lav sensitivitet 76 % og specificitet 56 % (evidensniveau 2b). Alder må betegnes som uegnet til vurdering af risiko for OHSS.

**Vægt** Maheshwari et al. rapporterede i et systematisk review og meta-analyse en odds-ratio på 1,12 ved BMI over 25 og odds-ratio på 1,16 ved BMI over 30. BMI må siges ikke at have prognostisk værdi til forudsigelse af OHSS (Maheshwari et al. 2007)(evidensniveau 2a).

**Estradiol på hCG dag** E<sub>2</sub> alene er ikke en god prædikator for OHSS, (cut-off 2,560 ng/l sensitivitet på 53 % og specificitet på 77 %) men kombineret med et højt follikel antal (≥18 follikler og/eller E<sub>2</sub> >5000 ng/L) er der signifikant positiv likelihood ratio (LR = 5,19) for svær OHSS med sensitivitet på 83 % og specificitet på 84 % (Papanikolaou et al. 2006)(evidensniveau 2a).

**Antal follikler på hCG-dagen** Lee et al. 2008 fandt en cut-off værdi på 11 follikler med en sensitivitet 95 % og specificitet på 63 %. Til sammenligning fandt Papanikolaou en sensitivitet på 85 % og specificitet på 69 % ved en cut-off værdi på 13. Tallene ændrer sig ikke meget når man ser på antal oocyter.

**FSH/hMG dosis** Der findes ingen lineær positiv korrelation mellem risikoen for OHSS og den totale mængde gonadotropin (FSH/hMG) anvendt til ovariel hyperstimulation. Patienter, som udvikler OHSS er oftest behandlet med en mindre mængde hormon sammenlignet med gruppen, som ikke udvikler OHSS, da hovedparten er PCOS/PCO patienter (Delvigne and Rozenberg 2002). Desuden er der ikke konsensus om varigheden af ovariel stimulation i forhold til ovulationsinduktion, da hidtidige undersøgelser har anvendt varierende follikelstørrelse og E<sub>2</sub> niveauer.

## Protokolvalg

### Fokuseret spørgsmål 1 (PICO)

**Bør kvinder med høj risiko for at udvikle OHSS stimuleres efter GnRH antagonist (kort protokol) eller GnRH agonist protokol (lang protokol)**

#### Baggrund

GnRH antagonist protokollen er et alternativ til lang GnRH agonist protokol og anses for mere patient venlig, da man undgår nedregulering med deraf følgende estrogenmangel symptomer inden stimulationsstart.

#### Population

Patienter med høj risiko for at udvikle OHSS er kvinder med PCOS og kvinder, som tidligere har udviklet OHSS.

Med OHSS menes moderat, svær eller kritisk OHSS.

## Intervention

Definition af GnRH agonist protokol: lang GnRH agonist nedregulering inden og under FSH / FSH+LH / HMG stimulation eller GnRH agonist nedregulering under FSH / FSH+LH / HMG stimulation.

## Comparison (sammenligning)

GnRH antagonist protokol.

## Gennemgang af evidens (Bilag 1)

Dette fokuserede spørgsmål baserer sig på det opdaterede Cochrane review "GnRH antagonist in ART" (Al-Inany et al. 2011) indeholdende en subanalyse af PCOS patienter og derudover tre nyere metaanalyser (Lin et al. 2014, Pundir et al. 2012, Xiao et al. 2013) sammenlignende GnRH antagonist med lang GnRH agonist protokol i gruppen af PCOS patienter klassificeret i henhold til Rotterdam kriterierne (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004). Der er ingen studier, som har inkluderet tidligere OHSS patienter derfor er risikogruppen reduceret til kun at dække PCOS patienter. Kun ganske få studier rapporterede fødselsrater og derfor anvendes klinisk graviditetsrate i stedet. Herudover er der forskel på hvilken OHSS klassifikation, som anvendes; frem for alt har ingen kliniske studier opgivet antallet af patienter med indlæggelseskrævende OHSS, hvilket klart belyser problemer med risiko for underrapportering.

De tre metaanalyser rapporterer en signifikant lavere risiko for OHSS ved brug af GnRH antagonist protokollen sammenlignet med GnRH agonist protokollen og der findes ingen forskel i den kliniske graviditetsrate (Bilag 1).

*GnRH antagonist protokol bør være første valg til OHSS risiko patienter.*

For **alle kvinder** er der signifikant mindre risiko for OHSS ved anvendelse af en GnRH antagonist protokol sammenlignet med en lang GnRH agonist protokol. Odds ratioen var 0,45 for udvikling af svær OHSS til fordel for antagonist protokollen. Vurderet på levendefødte var der ingen forskel på de to protokoller (Al-Inany et al. 2011)(evidensniveau 1a). Det samme resultat fandt Xiao et al. for kvinder, som før stimulation ansåes som normo-respondere. Odds ratio for at udvikle OHSS var 0,59 (95 % CI: 0,42-0,82) til fordel for GnRH antagonist protokollen og man fandt ingen signifikant forskel i antal levende fødte (OR 0,89 95% CI 0,64-1,24)(Xiao et al. 2014)(evidensniveau 1a).

*GnRH antagonist protokol bør være første valg til "normo responder" patienter.*

## Trigger valg

Ved brug af antagonist protokol kan GnRH agonist vælges, som et alternativ til hCG-trigger. Risikoen for OHSS er ved agonist-triggering reduceret til 0-2 % sammenlignet med hCG triggering, hvor risikoen er 5 % (Youssef et al. 2014)(evidensniveau 1a).

Seneste Cochrane review (Youssef et al. 2014)(evidensniveau 1a) rapporterede en lavere ongoing graviditets rate efter GnRH agonist triggering og forklaringen er en insufficient lutealfase, hvilket bevirker

tidlig abort. Dette Cochrane review er dog efterfølgende blevet angrebet for ikke at analysere de nyeste "luteal rescue protokoller" for sig, men i stedet blande alle GnRH agonist trigger studier gennem tiderene sammen i den endelige analyse, uafhængigt af det faktum, at forskellige former for luteal fase support er anvendt i de seneste studier. Hvis man i stedet analyserer de studier, hvor der kompenseres for det lave progesteron i lutealfasen enten ved små hCG injektioner eller intramuskulær progesteron supplement er der en ikke-signifikant forskel på 6 % i fødselsraten til fordel for hCG trigger (Humaidan et al. 2011)(evidensniveau 1a). I det seneste studie af Humaidan et al., ses faktisk nu en ikke-signifikant forskel i ongoing pregnancy rate til fordel for GnRH agonist trigger (Humaidan et al. 2013).

Et enkelt studie har fundet øget risiko for suboptimal respons efter langvarig p-pille behandling. Gruppen med lavt LH serum-niveau efter GnRH agonist trigger havde dog et meget lavt basale LH og FSH (< 0,1 IU/l) ved stimulationsstart sammenlignet med gruppen, som reagerede med en normal LH peak efter trigger, hvilket tyder på at disse patienter havde hypogonadotrop hypogonadisme og derfor ikke vil reagere med en LH stigning efter indgift af GnRH agonist (Meyer et al. 2015). Cédric-Durnerin et al. har vist at LH og FSH niveauet normaliseres efter 5 dages wash-out efter endt p-pille og progesteron behandling (Cedric-Durnerin et al. 2007).

GnRH agonist trigger i GnRH antagonist protokol, gennemgår fortsat raffinering med hensyn til lutealfase støtte. Patienter med hypogonadotrop hypogonadisme vil ikke reagere på GnRH agonist med en LH stigning, hvorfor ovulationsinduktion skal foretages med hCG.

*GnRH agonist trigger bør være første valg under stimulation af oocyt-donorere eller hos patienter, hvor der er planlagt total fryse, med undtagelse af patienter med hypogonadotrop hypogonadisme.*

## HCG trigger dosis og hCG i lutealfasen

Den traditionelle trigger-dosis har været 10.000 IU hCG. Adskillige studier har vist at hCG dosis kan reduceres uden at andelen af modne oocytter påvirkes. Det er dog ikke vist at dette reducerer risikoen for OHSS (Kashyap et al. 2010)(evidensniveau 1a). Et mindre RCT med 80 PCOS patienter stimuleret i antagonist protokol viste ingen signifikant forskel på ongoing graviditets rater når hCG trigger dosis var henholdsvis 10.000, 5.000 eller 2.500 IU hCG (Kolibanakis et al. 2007). Chen et al. reducerede trigger dosis yderligere til 2.000 IU hCG med godt resultat. Derimod er det tidligere beskrevet at 2.000 IU hCG er utilstrækkeligt til at opnå follikelmodning (Abdalla et al. 1987, Chen et al. 2013).

*Ved risiko for udvikling af OHSS kan reduceret hCG triggerdosis overvejes.*

## HCG i lutealfasen

Risikoen for OHSS halveres ved at bruge progesteron og evt. estadioltilskud som lutealfase support sammenlignet med hCG. HCG som lutealfase-support i cykli, hvor hCG er anvendt som trigger, bør undgås ved >10 follikler (Fatemi et al. 2007) (evidensniveau 2a).

*HCG, som lutealfase support, bør undlades hos OHSS risikopatienter i cykli, hvor hCG er anvendt som trigger.*

## Total frys (segmentation)

Hvis det vurderes, at der er øget risiko for OHSS, er et alternativ til frisk embryontransferering at lave total frys med efterfølgende transferering af optøede embryoner – i enten stimuleret frysecyklus eller naturlig frysecyklus. Herved undgås sen OHSS, som skyldes endogen hCG i tilfælde af graviditet. Og opstår tidlig OHSS, vil dette være kortvarigt.

Vitrifikationsteknikken har forbedret overlevelsesserater på fryseembryoner og der er nu ækvivalente graviditetsrater mellem frisk transfering og frysecykli (FER). En meta-analyse fra 2013 (3 RCT) har vist statistisk signifikant højere "ongoing pregnancy rate" (10 uger) i FER-gruppen sammenlignet med friske transfereringer på henholdsvis 47,3% vs. 35,6% (RR 1,32) (Roque et al. 2013)(Evidensniveau 1a). Et andet studie, som taler for total frys, er en metaanalyse fra 2012. På baggrund af 11 observationelle studier fandt man, at der ved frisk embryontransferering var øget risiko for obstetriske og perinatale komplikationer i forhold til transferering af fryse-embryoner (Maheshwari et al. 2012)(evidensniveau 2a).

*Ved stor risiko for OHSS bør der laves total frys med efterfølgende frysebehandling.*

## Coasting/surfing

Ved "coasting", som kun er relevant i GnRH agonist protokol, seponeres gonadotropin stimulering og E<sub>2</sub> monitoreres dagligt og først når E<sub>2</sub> er for nedadgående gives ovulationsinduktion. "Coasting" kan anvendes ved tilstedeværelse af mange præ-ovulatoriske follikler og højt E<sub>2</sub>, men i det seneste Cochrane review fra 2011 konkluderes det at "coasting" ikke reducerer incidensen af moderat eller svær OHSS sammenlignet med ingen "coasting". Derimod reduceres antallet af aspirerede oocytter signifikant (D'Angelo et al. 2011). Der mangler randomiserede kontrollerede studier til at identificere den optimale "coasting" protokol og til at beskrive sikkerheden og effektiviteten af "coasting" sammenlignet med andre præventive metoder.

Flere studier har vist at "coasting" ud over 3 dage nedsætter graviditetsraten (Mansour et al. 2005) (evidensniveau 2a). Dette bestrides af et nyere stort kohorte studie, som viste at "coasting" udover 6 dage ikke bør være aflysningsgrund og at "coasting" op til 8 dage ikke nedsætter fødselsraten signifikant. (Abdalla 2010)(evidensniveau 2a).

## Konvertering af lang GnRH agonist protokol til GnRH antagonist protokol

Martinez et al. har beskrevet en case serie med OHSS risiko patienter stimuleret i en GnRH agonist protokol, som undervejs blev konverteret til en GnRH antagonist protokol. GnRH agonisten blev seponeret under stimuleringen og GnRH antagonist behandling blev startet. Efter minimum 3 dage blev der anvendt hCG eller GnRH agonist som ovulation trigger. Gruppen rapporterede høje graviditetsrater både efter frisk transferering og ved efterfølgende FER behandlinger (Martinez et al. 2014)(evidensniveau 4).

## Dopamin agonist

### Fokuseret spørgsmål 2 (PICO)

**Bør kvinder med høj risiko for at udvikle OHSS behandles med Dopamin agonist?**

## Baggrund

Patofysiologisk er OHSS en tilstand karakteriseret af øget vaskulær permeabilitet. Indgift af hCG øger ekspressionen af vascular endothelial growth factor (VEGF) og VEGF receptor-2 mRNA. Dopamin agonister hæmmer aktivering af VEGF-2 receptoren og kan dermed reducere den øgede kar-permeabilitet induceret af VEGF.

## Population

Patienter med høj risiko for at udvikle OHSS er kvinder, som har udviklet >20 follikler eller som tidligere har udviklet OHSS.

Med OHSS menes behandlingskrævende moderat, svær eller kritisk OHSS.

## Intervention

Der findes flere forskellige dopamin agonister og adskillige behandlingsregimer. De hyppigst brugte i de foreliggende studier er Cabergoline, Quinagolide og bromocriptin. Cabergoline er det mest velundersøgte i relation til OHSS.

## Cabergoline

0,25 mg – 0,5 mg Cabergoline i 7-21 dage med start fra hCG dagen (Alvarez et al. 2007, Carizza et al. 2008, Sohrabvand et al 2011, Soliman et al. 2011, Shaltout et al. 2009, Ahmadi et al.2010, Hwang et al.2010, Aflatoonian 2008).

## Comparison (sammenligning)

Dopamin agonist versus ingen Dopamin agonist behandling. I nogle studier har både kontrol- og interventionsgruppen fået adjuverende behandling i form af infusion af albumin ifm. OPU.

## Gennemgang af evidens (Bilag 2)

Denne guideline baserer sig på tre systematiske reviews/ meta-analyser (Baumgarten et al. 2013, Leitao et al. 2014, Tang et al. 2012).

Der foreligger mange studier omkring dopamin agonister til forebyggelse af OHSS hos højrisiko-patienter, men studierne er heterogene hvad angår population, intervention og outcomes. Variationen i studieprotokoller betyder, at ingen af studierne er fuldstændig sammenlignelige. Dopamin agonist behandling sammenlignes med placebo, ingen behandling, coasting eller albumin infusion.

Der er ikke evidens for at anbefale en dopamin agonist fremfor en anden. Cabergoline er dog det mest velundersøgte og to af meta-analyserne bruger udelukkende cabergoline studier (Leitao et al. 2014, Tang et al. 2012) mens det tredje også inkluderer studier med andre dopamin agonister (Baumgarten et al. 2013).

Bivirkninger er sjældent rapporteret i studierne, men synes at være dosisafhængige (Busso et al. 2010).

Dopamin agonister nedsætter hyppigheden og sværhedsgraden af OHSS opstået efter stimulation med lang GnRH agonist protokol. Dog er kategorierne moderat og svær OHSS slået sammen i metaanalyserne og der rapporteres ikke om OHSS var indlæggelseskrævende. Ét studie (Carizza et al. 2008) rapporterer at dopamin agonister virker på den tidlige OHSS, men ikke på den sene OHSS (bilag 2).

Et enkelt studie rapporterede antallet af levendefødte og der var ingen forskel ved anvendelse af dopamin agonist (Leitao et al. 2014).

*Dopamin agonist kan anvendes til reduktion af tidlig OHSS men har ingen effekt på sen OHSS*

## **Metformin**

### **Fokuseret spørgsmål 3 (PICO)**

**Bør kvinder med Polycystisk ovarie syndrom (PCOS) behandles med metformin før og under IVF/ICSI behandling?**

### **Baggrund**

PCOS patienter er i højrisiko for at udvikle OHSS efter COS. Insulinresistens er et kardinalsymptom ved PCOS. Metformin er et vandopløseligt biguanid med antihyperglykæmisk virkning og øger insulinfølsomheden i leveren ved at nedsætte den hepatiske glucoseproduktion samt i muskeltvæv, hvor det fører til øget glucose-optagelse. Desuden nedsætter det androgenniveauet hos kvinder med PCOS ved at øge leverens produktion af SHBG og nedsætte thecacellernes produktion af androgener, evt. via en øget insulinfølsomhed og/eller et lavere udbud af insulin. Metformin bruges til behandling af PCOS, og langtidsbehandling fører til normalisering af ovariemorfologi (Falbo et al. 2009, Palomba et al. 2009), reduktion i ovarielle androgener (Palomba et al. 2009) samt nedsat systemisk og lokal insulinresistens (Falbo et al. 2009, Palomba et al. 2007, Palomba et al. 2010).

### **Population**

Patienter med PCOS efter Rotterdam Kriterierne (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004).

### **Intervention**

Behandling med Metformin inden og under IVF/ICSI behandling.

### **Comparison (sammenligning)**

Ingen metformin behandling.

### **Gennemgang af evidens (Bilag 3)**

Denne guideline baserer sig på tre systematiske reviews/ meta-analyser (Huang et al. 2015, Palomba et al. 2013, Tso et al. 2014).

Metforminbehandling før og under ART mindsker signifikant risikoen for OHSS. Der er ikke evidens for at metforminbehandling før og under ART forbedrer pregnancy rate, miscarriage rate eller live birth rate (Bilag 3).

De inkluderede RCTs er heterogene hvad angår Metformin dosering og behandlingsvarigheden varierer fra start ved nedregulering til start 16 uger før stimulation. Der kan derfor ikke anbefales et bestemt behandlingsregime.



*Metformin kan med fordel anvendes forud for IVF behandling hos PCOS patienter. I tilfælde af opnået graviditet anbefales metformin ikke udover første trimester. (DSOG gynækologisk guideline, PCOS).*

## Bilag 1

### Summary of findings:

#### Antagonist protocol compared to agonist protocol for OHSS high risk patients

**Patient or population:** OHSS high risk patients (PCOS)

**Setting:**

**Intervention:** antagonist protocol

**Comparison:** agonist protocol

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with agonist protocol	Risk with antagonist protocol				
OHSS, Al-Inany et al. Cochrane Review	<b>Study population</b>		not estimable	783 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>1</sup>	Relative effect; Risk Difference (95% CI): -0.10 [-0.14 - -0.07]
	163 per 1000					
Clinical pregnancy rate, Al-Inany et al. Cochrane Review	<b>Study population</b>		<b>OR 0.87</b> (0.64 to 1.19)	660 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>2</sup>	
	504 per 1000	<b>470 per 1000</b> (394 to 548)				
OHSS, Xiao et al. Gynecol Endocrinol 2013	<b>Study population</b>		<b>OR 0.36</b> (0.25 to 0.52)	755 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>3</sup>	
	334 per 1000	<b>153 per 1000</b> (111 to 207)				
Clinical pregnancy, Xiao et al. Gynecol Endocrinol 2013	<b>Study population</b>		<b>OR 1.08</b> (0.80 to 1.45)	755 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	492 per 1000	<b>512 per 1000</b> (437 to 585)				
Severe OHSS, Lin H et al. 2014	<b>Study population</b>		not estimable	588 (4 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>4</sup>	In this meta analysis antagonist and agonist groups are switched. OR 1.56 [0.29 – 8.51]
	54 per 1000					
Ongoing pregnancy, Lin H et al. 2014	<b>Study population</b>		not estimable	937 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>2</sup>	
	409 per 1000					
Moderat, moderat & severe OHSS, Pundir et al. 2012	<b>Study population</b>		not estimable	714 (7 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	Relative effect; Risk Ratio (95% CI): 0.60 [0.48 - 0.67]
	316 per 1000					
Clinical pregnancy rate, Pundir et al. 2012	<b>Study population</b>		not estimable	966 (9 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>5</sup>	Relative effect; Risk Ratio (95% CI): 1.01 [0.88 - 1.15]
	470 per 1000					

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. Heterogenicitet 82%
2. Heterogenicitet 0%
3. Heterogenicitet 33%
4. Heterogenicitet 58%
5. Heterogenicitet 12%

## Bilag 2

### Summary of findings:

#### Dopamin agonist compared to no treatment for OHSS

**Patient or population:** OHSS

**Setting:**

**Intervention:** Dopamin agonist

**Comparison:** no treatment

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no treatment	Risk with Dopamin agonist				
<b>OHSS</b> , Tang et al., Cochrane review 2012	<b>Study population</b>		<b>OR 0.40</b> (0.20 to 0.77)	230 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>1,2</sup>	
	313 per 1000	<b>154 per 1000</b> (83 to 259)				
<b>Moderat OHSS</b> , Leitao et al. Fertil Steril 2014	<b>Study population</b>		<b>RR 0.41</b> (0.29 to 0.58)	665 (7 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>3,4</sup>	
	267 per 1000	<b>109 per 1000</b> (77 to 155)				
<b>All OHSS</b> , Baumgarten et al. 2014	<b>Study population</b>		<b>RR 0.51</b> (0.33 to 0.78)	1174 (9 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>5,6</sup>	
	222 per 1000	<b>113 per 1000</b> (73 to 173)				
<b>Live Birth</b> , Tang et al., Cochrane review 2012 (outcome live birth)	<b>Study population</b>		not estimable	(0 studies)	<sup>7</sup>	
<b>Live Birth</b> , Leitao et al. Fertil Steril 2014 (Moderat OHSS)	<b>Study population</b>		<b>RR 1.03</b> (0.71 to 1.48)	200 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>8</sup>	
	360 per 1000	<b>371 per 1000</b> (256 to 533)				
<b>Live Birth</b> , Baumgarten et al. 2014	<b>Study population</b>		not estimable	(0 studies)	<sup>7</sup>	

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. I<sup>2</sup>=0
2. No explanation was provided
3. I<sup>2</sup>=48
4. Moderat and severe separate

5. I<sup>2</sup> = 50%
6. All OHSS early, moderat, severe
7. No study investigated live birth (miscarriage + pregnancy rate only)
8. allocation + performance + assesment bias possible

## Bilag 3

### Summary of findings:

### Metformin compared to placebo for prevention of OHSS

**Patient or population:** prevention of OHSS

**Setting:**

**Intervention:** Metformin

**Comparison:** placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Metformin				
Tso et al., Cochrane review 2014 (outcome OHSS)	<b>Study population</b> 217 per 1000		<b>OR 0.29</b> (0.18 to 0.49)	798 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1</sup>	
		<b>74 per 1000</b> (48 to 120)				
Palomba et al. BJOG 2012 (outcome OHSS)	<b>Study population</b> 157 per 1000		<b>OR 0.27</b> (0.16 to 0.46)	(10 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>2</sup>	
		<b>48 per 1000</b> (29 to 79)				
Huang et al. Int J Gynecol Obstet 2015 (outcome OHSS)	<b>Study population</b> 178 per 1000		<b>RR 0.44</b> (0.26 to 0.77)	684 (12 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>1</sup>	
		<b>78 per 1000</b> (46 to 137)				
Tso et al., Cochrane review 2014 (outcome live birth)	<b>Study population</b> 309 per 1000		<b>OR 1.39</b> (0.81 to 2.40)	551 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>3,4</sup>	
		<b>383 per 1000</b> (266 to 518)				
Palomba et al. BJOG 2012 (outcome live birth)	<b>Study population</b> 294 per 1000		<b>OR 1.69</b> (0.85 to 3.34)	(7 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>5,6</sup>	
		<b>413 per 1000</b> (261 to 582)				
Huang et al. Int J Gynecol Obstet 2015 (outcome live birth)	<b>Study population</b> 291 per 1000		<b>RR 1.12</b> (0.92 to 1.36)	1036 (7 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>7,8</sup>	
		<b>326 per 1000</b> (268 to 396)				

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate quality:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low quality:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low quality:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. studier heterogene
2. No explanation was provided

3. I<sup>2</sup>= 52%
4. Total antal events under 300
5. I<sup>2</sup>=74%
6. Awaiting total numbers from authors
7. Authors claim low heterogeneity, I<sup>2</sup> =13%, but the studies used here overlap with the others where I<sup>2</sup> of 52% and 74% are reported
8. total no. of events above 300 (174 + 150)

## Referencer

- Abdalla HI, Ah-Moye M, Brinsden P, Howe DL, Okonofua F, Craft I. The effect of the dose of human chorionic gonadotropin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1987;**48**:958-963.
- Abramov Y, Fatum M, Abrahamov D, Schenker JG. Hydroxyethylstarch versus human albumin for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertil Steril* 2001;**75**:1228-1230.
- Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, Abou-Setta AM. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**(5)**:**CD001750**. doi:CD001750.
- Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG, European IVF-monitoring (EIM) Consortium, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008;**23**:756-771.
- Baumgarten M, Polanski L, Campbell B, Raine-Fenning N. Do dopamine agonists prevent or reduce the severity of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing assisted reproduction? A systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)* 2013;**16**:168-174.
- Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Hum Reprod* 2010;**25**:1782-1786.
- Busso C, Fernandez-Sanchez M, Garcia-Velasco JA, Landeras J, Ballesteros A, Munoz E, Gonzalez S, Simon C, Arce JC, Pellicer A. The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2010;**25**:995-1004.
- Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Ravizzini P, Salgueiro L, Salgueiro PT, Jine LT, Nagy P, Abdelmassih R. Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2008;**17**:751-755.
- Cedrin-Durnerin I, Bstandig B, Parneix I, Bied-Damon V, Avril C, Decanter C, Hugues JN. Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod* 2007;**22**:109-116.
- Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;**21**:207-218.
- Chan WS and Dixon ME. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res* 2008;**121**:713-726.
- Chen CD, Yang JH, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Effects of repeated abdominal paracentesis on uterine and intraovarian haemodynamics and pregnancy outcome in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998;**13**:2077-2081.

- Chen X, Chen SL, He YX, Ye DS. Minimum dose of hCG to trigger final oocyte maturation and prevent OHSS in a long GnRHa protocol. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013;**33**:133-136.
- D'Angelo A, Brown J, Amso NN. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;**(6)**:CD002811. doi:CD002811.
- Delvigne A. Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. *Reprod Biomed Online* 2009;**19**:8-13.
- Delvigne A and Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002;**8**:559-577.
- ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013;**19**:471-482.
- Falbo A, Orio F, Venturella R, Rania E, Materazzo C, Tolino A, Zullo F, Palomba S. Does metformin affect ovarian morphology in patients with polycystic ovary syndrome? A retrospective cross-sectional preliminary analysis. *J Ovarian Res* 2009;**2**:5-2215-2-5.
- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Papanikolaou E, Donoso P, Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod Update* 2007;**13**:581-590.
- Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2014;**29**:611-617.
- Huang X, Wang P, Tal R, Lv F, Li Y, Zhang X. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;**131**:111-116.
- Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice?. *Hum Reprod Update* 2011;**17**:510-524.
- Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, Papanikolaou EG, Andersen CY. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod* 2013;**28**:2511-2521.
- Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010;**94**:389-400.
- Kashyap S, Parker K, Cedars MI, Rosenwaks Z. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: reducing the human chorionic gonadotropin trigger dose. *Semin Reprod Med* 2010;**28**:475-485.
- Kasum M, Danolic D, Oreskovic S, Jezek D, Beketic-Oreskovic L, Pekez M. Thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2014;**30**:764-768.
- Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2007;**88**:1382-1388.



Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Goossens V, European IVF-Monitoring Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHREdagger. *Hum Reprod* 2014;**29**:2099-2113.

Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;**5**:9.

La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, Stabile G, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010;**16**:113-130.

Lan VT, Linh NK, Tuong HM, Wong PC, Howles CM. Anti-Mullerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH. *Reprod Biomed Online* 2013;**27**:390-399.

Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008;**23**:160-167.

Leitao VM, Moroni RM, Seko LM, Natri CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2014;**101**:664-675.

Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Yang D, Zhang Q. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A meta-analysis of RCTs. *PLoS One* 2014;**9**:e91796.

Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012;**98**:368-377.

Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;**13**:433-444.

Mansour R, Aboulghar M, Serour G, Amin Y, Abou-Setta AM. Criteria of a successful coasting protocol for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2005;**20**:3167-3172.

Martinez F, Mancini F, Sole M, Jose GM, Beatriz RD, Buxaderas R, Rodriguez I, Nolasco BP. Antagonist rescue of agonist IVF cycle at risk of OHSS: a case series. *Gynecol Endocrinol* 2014;**30**:145-148.

Meyer L, Murphy LA, Gumer A, Reichman DE, Rosenwaks Z, Cholst IN. Risk factors for a suboptimal response to gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2015;**104**:637-642.

Nakhuda GS, Douglas NC, Thornton MH, Guarnaccia MM, Lobo R, Sauer MV. Anti-Mullerian hormone testing is useful for individualization of stimulation protocols in oocyte donors. *Reprod Biomed Online* 2010;**20**:42-47.

Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;**58**:249-261.

Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009;**24**:867-875.

Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013;**120**:267-276.

Palomba S, Falbo A, Russo T, Manguso F, Tolino A, Zullo F, De Feo P, Orio F, Jr. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:3128-3135.

Palomba S, Falbo A, Russo T, Orio F, Tolino A, Zullo F. Systemic and local effects of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response. *Hum Reprod* 2010;**25**:1005-1013.

Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;**30**:1-50.

Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2006;**85**:112-120.

Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, Devroey P. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005;**20**:636-641.

Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS?. *Reprod Biomed Online* 2012;**24**:6-22.

Raziel A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Mordechai E, Ron-El R. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002;**17**:107-110.

Raziel A, Schachter M, Friedler S, Ron-El R. Outcome of IVF pregnancies following severe OHSS. *Reprod Biomed Online* 2009;**19**:61-65.

Roque M, Lattes K, Serra S, Sola I, Geber S, Carreras R, Checa MA. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;**99**:156-162.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;**81**:19-25.

Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril* 2012;**97**:95-100.

Smith LP, Hacker MR, Alper MM. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertil Steril* 2009;**92**:1953-1959.

Tang H, Hunter T, Hu Y, Zhai SD, Sheng X, Hart RJ. Cabergoline for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**2**:CD008605.

Tremellen K and Zander-Fox D. Serum anti-Mullerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;**55**:384-389.

Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**11**:CD006105.

Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review\*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;**84**:611-616.

Xiao J, Chen S, Zhang C, Chang S. Effectiveness of GnRH antagonist in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF: a systematic review and meta analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013;**29**:187-191.

Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;**9**:e106854.

Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboufoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**10**:CD008046.

Management of ovarian hyperstimulation syndrome.

Busso et al., Up-To-Date.com 2015