

Klinisk guideline: Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Opdatering af eksisterende OHSS guideline fra 2016.

2024:

Forfattere: Cecilia Lina Brockmeier, Sara Liest, Mette Petri Lauritsen, Marie Louise Wissing

Tovholder og korrespondance: Marie Louise Wissing, marie.wissing@aleris.dk

2016:

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

Indledning

Definition

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

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

Diagnosekoder

- DN981 Ovarielt hyperstimulationssyndrom
- DN981A Ovarielt hyperstimulationssyndrom, mild
- DN981B Ovarielt hyperstimulationssyndrom, moderat
- DN981C Ovarielt hyperstimulationssyndrom, svær
- DN981D Ovarielt hyperstimulationssyndrom, kritisk

Afgrænsning af emnet

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

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 V 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 graderet i henhold til Oxford Centre for evidence-based Medicine Levels of Evidence (<http://www.cebm.net/?o=1025>).

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet oktober 2023. 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, freeze all, segmentation, dopamine agonist, Metformin, ascites puncture.

Resumé af kliniske rekommandationer

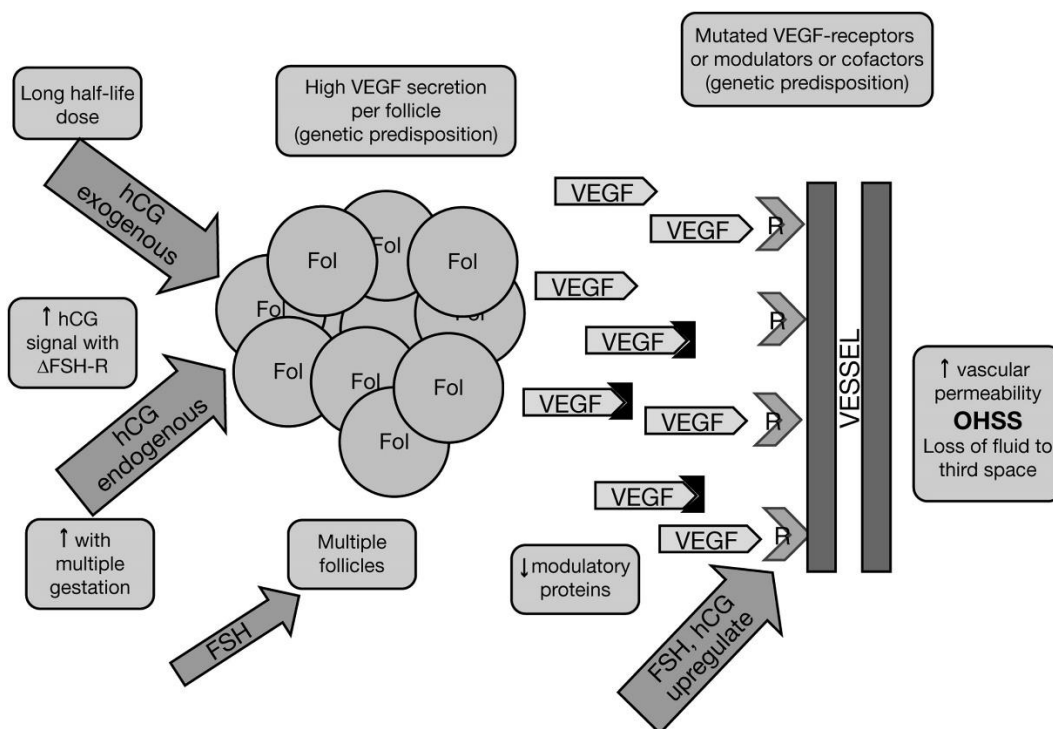
Det anbefales at OHSS klassificeres efter Navot et al. (1992)	√
NSAID anbefales ikke i behandling af OHSS pga. risiko for nyrepåvirkning	√
Tromboseprofylakse anbefales til alle gravide med behandlingskrævende moderat, svær eller kritisk OHSS (ascitespunktur, hæmotokrit >45 eller pleuraexudat) i form af lavmolekylært heparin (LMWH) fra diagnostidspunkt indtil gestationsuge 11+6	↑↑
Det anbefales, at der anvendes LMWH i profylaktisk dosis, og at dosis justeres efter vægt	↑↑
Man bør overveje ascitesdrænage ved svært oprevet abdomen, mavesmerter eller dyspnø, som skyldes ascites, samt ved oliguri på trods af relevant væskebehandling	↑
Transvaginal og transabdominal ascitesdrænage 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 trombose i graviditeten og postpartum	√
GnRH-antagonistprotokol bør være førstevalg ved kontrolleret ovariel stimulation hos kvinder med øget risiko for OHSS	↑↑
GnRH-antagonistprotokol bør være førstevalg til "normoresponders"	↑↑
GnRH-agonisttrigger bør, efter individuel vurdering, være førstevalg ved kontrolleret ovariel stimulation hos oocytdonorer eller hos patienter, hvor der er planlagt totalfrys. Hos patienter med hypogonadotrop hypogonadisme kan agonist-trigger ikke anvendes	↑↑

GnRH-agonisttrigger bør, efter individuel vurdering, anvendes, hvis der planlægges totalfrys på baggrund af et højt antal modne follikler. Hos patienter med hypogonadotrop hypogonadisme kan agonist-trigger ikke anvendes	↑↑
Ved risiko for udvikling af OHSS kan reduceret hCG-triggerdosis overvejes	↑↑
Ved høj risiko for OHSS bør der foretages totalfrys med efterfølgende transferering i frysecyklus	↑↑
Dopamin-agonist kan anvendes mhp. reduktion af tidlig OHSS, men har ingen effekt på sen OHSS	↑
Metformin forud for og under kontrolleret ovariel stimulation kan muligvis reducere forekomsten af OHSS hos patienter med PCOS i <i>GnRH-agonist-protokol</i>	↑

Baggrund og patogenese

Incidensen af OHSS har været faldende over en årrække vurderet ud fra indrapportering til ESHRE. OHSS-raten var i 1,2% i 2008. I 2019 var hyppigheden faldet til 0,16 % af alle stimulationscykli (Andersen et al., 2008, Gliozheni et al., 2023). Hvorvidt dette fald er reelt, er vanskeligt at afgøre pga. manglende standardisering af klassifikationssystemer og en høj grad af underreportering. Man må formode, at de foreliggende data er baseret på behandlingskrævende moderat, svær og kritisk OHSS, eftersom der er divergerende praksis internationalt og regionalt vedrørende indlæggelse eller ambulant håndtering af OHSS. Tallene fra ESHRE 2019 står i kontrast til de danske tal, hvor der fra 2001-2017 er rapporteret en incidens af OHSS på 1,2 %, og incidensen er ikke faldende op mod 2017 på trods af muligheden for GnRH-antagonistprotokol med agonist-trigger (Tomás C et al., 2021).

Høje hCG-niveauer, enten endogent produceret fra et implanterende embryo eller eksogent som led i IVF/ICSI-behandlingen, spiller en afgørende rolle i OHSS-patogenesen. En øget frigivelse af flere vasoaktive substanser fra ovarierne, specielt VEGF (vascular endothelial growth factor), som produceres i granulosa cellerne, menes at være ansvarlig for den øgede karpermeabilitet. Dette medfører, at plasmaproteiner og væske flyder fra det intravaskulære til det extravaskulære rum, med udvikling af ascites, pleura- og perikardieexudat. Dette kan igen lede til hypovolæmi, hæmokoncentration, og i de sværeste tilfælde nedsat organperfusion, respiratorisk distress syndrom og tromboemboli, specielt i overekstremiteter og trunkus (Humaidan et al., 2010).



(Humaidan et al., fertiil steril, 2010)

Klassifikationer

OHSS inddeles i 4 sværhedsgrader (Navot et al., 1992).

- **Mild:** ses ofte ved IVF-behandling. Forstørrede ovarier (<8 cm). Abdominalt ubehag.
- **Moderat:** Ascitesdannelse, kvalme, opkastning, abdominale smerter, diarré og vægtøgning (>1kg/dag). Ovarier 8-12 cm
- **Svær:** Hæmokoncentration >45 %, hypovolæmi, væskeophobning intraperitonealt, i pleura og pericardiet. Begyndende multi-organpåvirkning, Ovarier >12 cm
- **Kritisk:** Hæmokoncentration >55 %, Leukocytose >25 X 10⁹/l, multi-organsvigt (oligo/anuri, akut respiratorisk distress syndrom, leverpåvirkning, blødning fra ovarierne, tromboemboli og dissemineret intravaskulær koagulation (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 hvis ej gravid i samme cyklus.
- **Sen:** ≥10 dage efter ægudtagning. Tilstanden ses oftest ved graviditet, som følge af stigende endogent hCG. Sværere og længerevarende forløb ved normal graviditet og flerfoldsgraviditet.

Diagnose

Diagnosen stilles på anamnesen, symptomatologien, ultralydsfund og biokemi.

Symptomer:

Vægtøgning (op til ½ - 1 kg per døgn)

Abdominale smerter

Oppustethed

Kvalme og/eller opkastninger

Diarré

Søvnbesvær

Kortåndethed

Biokemiske fund:

Hæmokoncentration (erytrocytvolumenfraktion >45 %)

Hypoalbuminæmi

Leukocytose

Elektrolytforstyrrelser

Forhøjet kreatinin

Forhøjede leverparametre

Påvirket koagulationsstatus

Ultralydsfund:

Ascites
Forstørrede ovarier

Røntgen af thorax:

Pleuraexudat

Differentialdiagnoser:

Infektion efter oocyttaspiration
Subtorkveret/torkveret adnex
Cysteruptur
Intraperitoneal blødning

Behandling af OHSS

Behandlingen er symptomatisk og antitrombotisk. De fleste patienter kan behandles ambulant. Indlæggelse kan blive nødvendig pga. smerter, svær hæmokoncentration eller organpåvirkning. Behandlingen må i svære tilfælde varetages i et multidisciplinært samarbejde.

Smerter

Paracetamol og morfika.

NSAID anbefales ikke ved OHSS pga. risiko for nyrepåvirkning.

Kvalme

Antiemetika forenelig med evt. graviditet. Der henvises til DSOGs guideline vedrørende hyperemesis.

(<http://gynobsguideline.dk/sandbjerg/Hyperemesisgravidarum.pdf>)

Hæmokoncentration / IV væske

Intravenøs væske vurderet ud fra elektrolytstatus og graden af hæmokoncentration.

Det samlede væskebehov er 2 – 3 l/døgn.

Kan patienten indtage dette per os, er der oftest ikke behov for intravenøs behandling.

RCOG's Guideline om OHSS beskriver, at der er teoretiske fordele ved at rehydrere med kolloid, f.eks. humant albumin, i stedet for krystalloider. Det foreslås, at man giver humant albumin 25% i doser af 50–100 g over 4 timer med gentagelse hver 4.-12. time (*The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (Green-Top Guideline No. 5) | RCOG, n.d.*).

Antitrombose profylakse

Generelt har kvinder, som har opnået graviditet efter IVF, en signifikant øget risiko for venøs tromboemboli (VTE) sammenlignet med kvinder, der har opnået spontan graviditet. Hansen et al. (2014) 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) (Hansen et al., 2014). Af årsager, som endnu ikke helt er klarlagt, er VTE ved IVF-graviditet og OHSS oftest lokaliseret til overekstremiteterne og halsen, modsat hos spontant gravide kvinder, hvor VTE hyppigst er lokaliseret til venstre underekstremitet. Hos begge grupper ses progression til lungeemboli, som kan være fatal (Chan & Dixon, 2008; Hansen et al., 2014; Kasum et al., 2014). VTE indtræffer hyppigst sent i IVF-behandlingsforløbet. 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. (2012) rapporterer en risikoøgning på 100 gange for VTE ved OHSS og IVF-graviditet (99,7 95% CI 61,8 – 161,1) (Rova et al., 2012). Ved IVF-graviditet uden OHSS var der en 5 gange øget risiko for VTE i forhold til kvinder der havde opnået spontan graviditet (4,8 95% CI 2,7 – 8,7).

Angående generel tromboseprofylakse i graviditeten og puerperiet henvises til DSOG guideline; Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum: (http://www.dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/03_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775).

Hvis der ikke opnås graviditet i samme cyklus som OHSS opstår, er risikoen for VTE ikke øget, efter symptomerne på OHSS er aftaget, og bortfaldsblødningen er indtruffet (Hansen et al., 2014; Rova et al., 2012).

Arterielle tromber ved OHSS debuterer tidligere end VTE, oftest indenfor to uger efter transferering (Chan & Dixon, 2008; Kasum et al., 2014). Tromberne er oftest intracerebrale, og kan have fatal udgang, og ved overlevelse medføre svære neurologiske sequelae. I alt er der rapporteret 35 cases med OHSS og arteriel trombose (Chan & Dixon, 2008; Kasum et al., 2014).

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

Der er ikke beskrevet nogle blødningskomplikationer til tromboseprofylakse i den gennemgåede litteratur. LMWH passerer ikke placenta og er sikkert at anvende under graviditet.

Tromboseprofylakse anbefales til alle gravide med behandlingskrævende moderat, svær eller kritisk OHSS (ascitespunktur, hæmatokrit >45 eller pleuraexudat) i form af lavmolekylært heparin (LMWH) fra diagnostidspunkt indtil gestationsuge 11+6 (ESHRE Capri Workshop Group 2013).

Det anbefales, at der anvendes LMWH 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 trombose i graviditeten og postpartum.

Ascitesdrænage

Ascitesdrænage kan foretages ultralydsvejledt, enten transvaginalt eller transabdominalt, og oftest er der kun behov for at drænere én gang eller i sjældnere tilfælde to gange (Smith et al., 2009). Der er indikation for ascitesdrænage ved svært opdrejet abdomen, smerter, dyspnø, pleuraeksudat eller oliguri. Ascitesdrænage giver momentan lindring for patienten, og nyregennemblødningen bedres og urinproduktionen øges (Chen et al., 1998).

Transvaginal og transabdominal ascitesdrænage er ligeværdige.

Diagnostisk laparoskopi

Diagnostisk laparoskopi bør kun udføres ved tvingende indikation ved OHSS på grund af øget blødningsrisiko fra fragile, hyperstimulerede ovarier.

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

Prognose

OHSS er en potentielt livstruende tilstand, og mortaliteten er estimeret til at være mellem 1:45.000 og 1:500.000. Braat et al. (2010) rapporterede tre OHSS-relaterede dødsfald ud af ca. 100.000 IVF/ICSI cykli (Braat et al., 2010). De fleste dødsfald kan tilskrives tromboemboliske 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., 2002). Raziel et al. fandt, at risikoen for abort var 23 % ved OHSS vs. 15 % uden OHSS (Raziel et al., 2002).

Forebyggelse

Højrisiko patienter

Tidligere OHSS

Kvinder, der tidligere har udviklet OHSS har en øget risiko for OHSS ved næste IVF-cyklus (Delvigne, 2009).

PCOS

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

Anti-Müllersk hormon (AMH) og antral follicle count (AFC)

AMH-niveau på >20 pmol/l bedømt ved Elecsys® AMH øger risikoen for OHSS (Tremellen & Zander-Fox, 2015) og et tidligere studie beskrev en lignende tærskelværdi (Lee et al., 2008).

Sun et al. 2021 fandt en tærskel på AFC=24 for forhøjet OHSS risiko (Sun et al., 2021).

Lan et al. (2013) sammenlignede to algoritmer for FSH startdosis, hvor den ene 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).

Alder

Kvinder, der udvikler OHSS, er ofte yngre end kvinder som ikke udvikler OHSS, men alder er ikke en særlig god prædikator for OHSS (Delvigne, 2009). Lee et al. beregnede en cut-off værdi på 33 år, men med både lav sensitivitet 76 % og specificitet 56 % (Lee et al., 2008). *Alder må betegnes som uegnet til vurdering af risiko for OHSS.*

Vægt

Maheshwari et al. (2007) 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 (Maheshwari et al., 2007). BMI har ikke prognostisk værdi til forudsigelse af OHSS.

Østradiol på hCG dag

E₂ alene er ikke en god prædikator for OHSS, men kombineret med et højt follikelantal (≥ 18 follikler og/eller E₂ >5000 ng/L) er der signifikant Likelihood Ratio = 5,19 for svær OHSS med sensitivitet på 83 % og specificitet på 84 % (Papanikolaou et al., 2006).

Antal follikler på hCG-dagen Ifølge ESHREs guideline omhandlende ovariestimulation er ≥ 18 follikler på ≥ 11 mm på triggerdag forbundet med en signifikant risiko for OHSS (Bosch et al., 2020).

FSH/hMG dosis Der findes ingen lineær positiv korrelation mellem risikoen for OHSS og den totale mængde gonadotropin (FSH/hMG) anvendt til kontrolleret ovariel stimulation. Patienter, som udvikler OHSS, er oftest behandlet med en mindre mængde hormon sammenlignet med gruppen, som ikke udvikler OHSS, da hovedparten er patienter med PCOS/PCO (Delvinge & Rozenberg, 2002).

PICO-spørgsmål 1: GnRH-antagonist vs. GnRH-agonistprotokol

P: Kvinder som gennemgår kontrolleret ovariel stimulation (COS) og er i risiko for OHSS (normoresponders og high responders)

I: GnRH-antagonistprotokol

C: GnRH-agonistprotokol

O: OHSS

Resume af evidens	Gradering af evidens
Der ses signifikant lavere forekomst af OHSS ved brug af GnRH-antagonist-protokol sammenlignet med GnRH-agonist-protokol både for normoresponders og high responders (PCOS)	Moderat ⊕⊕⊕⊖

Resume af klinisk rekommandation	Styrke
GnRH-antagonist-protokol bør være førstevalg til patienter i risiko for OHSS, herunder kvinder med PCOS.	↑↑
GnRH-antagonist-protokol bør være førstevalg til "normoresponders"	↑↑

Kort gennemgang af evidens

Detaljer omkring de inkluderede studier fremgår af litteraturliste 1 i Appendix.

Det seneste Cochrane-review (Al-Inany et al., 2016) samt to senere metaanalyser (Kadoura et al., 2022; Lambalk et al., 2017) viser en signifikant lavere risiko for OHSS ved brug af GnRH-antagonistprotokol sammenlignet med GnRH-agonistprotokol. Alle inkluderede studier har brugt hCG som ovulationstrigger. Evidensen er graderet fra lav til moderat. I en subanalyse, som inkluderer kvinder med moderat/svær OHSS, findes ligeledes en signifikant lavere risiko for OHSS ved brug af GnRH-antagonistprotokol.

Al-Inany et al. (2016) finder ingen signifikant forskel i Live Birth Rate (LBR) mellem de to behandlingsregimer (Al-Inany et al., 2016). De præsenterer en sub-analyse for moderat/svær OHSS, som ligeledes finder signifikant lavere risiko for OHSS ved brug af antagonistprotokol. Der er primært brugt hCG som trigger i GnRH-antagonistprotokollen, fraset et studie hvor trigger type ikke er angivet.

Kadoura et al. (2022) inkluderer kun kvinder med PCOS og finder en lavere forekomst af OHSS ved brug af GnRH-antagonist- vs. GnRH-agonistprotokol (Kadoura et al., 2022). Ved subanalyser af mild og moderat/svær OHSS ses der kun signifikant lavere forekomst af OHSS ved brug af GnRH-antagonistprotokol for moderat/svær OHSS. Man finder ingen forskel i klinisk graviditetsrate, ongoing pregnancy rate (OPR) eller LBR.

I metaanalysen fra Lambalk et al. er det primære outcome ongoing pregnancy rate, og risikoen for OHSS er et sekundært outcome (Lambalk et al., 2017). Patientpopulationen opdeles i normoresponders og PCOS. For begge grupper finder man en signifikant lavere risiko for OHSS ved brug af GnRH-antagonistprotokol.

PICO 2: Risiko for OHSS ved hCG-trigger vs. GnRH agonist-trigger

P: Kvinder som gennemgår kontrolleret ovariel stimulation (COS) og er i risiko for OHSS (normoresponders, high responders)

I: GnRH agonisttrigger

C: hCG-trigger

O: OHSS

Resume af evidens	Gradering af evidens
GnRH-agonist som ovulationstrigger er forbundet med en signifikant reduceret risiko for OHSS	Moderat ⊕⊕⊕⊖

Resume af klinisk rekommendation	Styrke
GnRH-agonist som ovulationstrigger bør, efter individuel, vurdering anvendes til kvinder ved risiko for OHSS.	↑↑

Baggrund

Detaljer omkring de inkluderede studier fremgår af litteraturliste 2 i Appendix.

Ved stimulationsbehandling med gonadotropiner forud for IVF/ICSI gives normalt en enkelt dosis humant choriongonadotropin (hCG) som *ovulationstrigger* for at inducere follikelmodning forud for ægudtagning. Den langvarige effekt af hCG er dog forbundet med en øget risiko for OHSS. Kvinder med en høj ovariereserve og særligt yngre kvinder med PCOS er i øget risiko for at udvikle OHSS efter hCG-trigger. Anvendelse af GnRH-agonister som ovulationstrigger kan reducere risikoen for OHSS, da LH og FSH frigives med en kort halveringstid, som svarer til den naturlige LH-peak. Hermed afkortes varigheden af stimulation af corpora lutea, hvilket bidrager til at sænke østrogenniveauet og reducere niveauet af *vascular endothelial growth factor* (VEGF), som er involveret i udvikling af øget karpermeabilitet ved OHSS (Casper, 2015).

GnRH-agonist kan ikke anvendes som trigger i lang GnRH-agonistprotokol, hvor GnRH-agonister anvendes til nedregulering forud for og under COS, men kan anvendes i den korte GnRH-antagonistprotokol for at forebygge OHSS.

Ved hypogonadotrop hypogonadisme kan GnRH-trigger ikke anvendes.

GnRH-agonist som trigger er også egnet til kvinder, som vælger at undgå frisk transferering, kvinder som donerer æg, kvinder som anvender *social freezing* eller ved nedfrysning af æg på medicinsk indikation.

PICO 3: Freeze all vs. frisk transferering ved risiko for OHSS

P: Kvinder som gennemgår kontrolleret ovariel stimulation (COS) og er i risiko for OHSS (normoresponders, high responders).

I: Freeze all

C: Transferering i frisk cyklus

O: OHSS

Resume af evidens	Gradering af evidens
Totalfrys nedsætter forekomsten af OHSS hos high responders og normoresponders.	Moderat ⊕⊕⊕⊖

Resume af klinisk rekommendation	Styrke
Hos patienter med risiko for OHSS anbefales totalfrys.	↑↑
Planlagt totalfrys anbefales ikke som standard	↑

Baggrund

I litteraturliste 3 i Appendix kan man læse en uddybende litteraturgennemgang.

Ved øget risiko for OHSS er totalfrys med efterfølgende transferering af optøet blastocyst et alternativ til frisk transferering. Herved kan den sene OHSS, som skyldes endogen hCG-produktion, undgås i tilfælde af graviditet. Hvis der opstår tidlig OHSS, vil dette være selvlimiterende og ofte klinge af i løbet af 7-10 dage efter ægudtagning.

Gennemgang af evidens

Hos normoresponders ses samme graviditetsrater efter frys og frisk transferering og lavere forekomst af OHSS (Bosdou et al., 2019; Maheshwari et al., 2022; Roque et al., 2013, 2019; Stormlund et al., 2020; Zaat et al., 2021). Hos high responders ses ligeledes reduceret forekomst af OHSS ved totalfrys, og hos high responders kan graviditetsraten være højere ved frys end ved transferering i den friske cyklus (Bosdou et al., 2019; Roque et al., 2019).

Der ses en øget forekomst af hypertensive lidelser i graviditeten efter programmeret frysecyklus (Opdahl et al., 2015; Von Versen-Hoynck, Narasimhan, et al., 2019; Von Versen-Hoynck, Schaub, et al., 2019), dvs. at graviditeter opnået uden et corpus luteum er forbundet med en øget maternal risiko for hypertension, præeklampsi og postpartum blødning. Børn født efter vitrifikation af blastocyster har øget forekomst af large for gestational age (LGA) (Terho et al., 2021). Disse helbredsrelevante aspekter, samt de højere behandlingsudgifter ved en strategi med totalfrys, gør at elektiv totalfrys ikke anbefales til alle. Totalfrys skal bruges hos patienter med øget risiko for OHSS.

PICO 4: Kan adjuverende behandling med Metformin før/under kontrolleret ovariel stimulation (COS) mhp. IVF/ICSI reducere risikoen for OHSS hos kvinder med PCOS?

P: Kvinder med PCOS, som gennemgår kontrolleret ovariel stimulation (COS) forud for IVF/ICSI

I: Behandling med Metformin før/under COS

C: Ingen Metformin

O: OHSS

Resumé af evidens

Resumé af evidens	Gradering af evidens
Metformin har overordnet ikke forebyggende effekt på OHSS. I subanalyser ses dog en mulig effekt af Metformin på forebyggelse af OHSS ved anvendelse af GnRH-agonistprotokol	Lav ⊕⊕⊖⊖

Klinisk rekommandation	Styrke
Metformin bør ikke anvendes rutinemæssigt som adjuverende behandling før/under kontrolleret ovariel stimulation mhp. forebyggelse af OHSS	↑

Baggrund

Detaljer omkring de inkluderede studier fremgår af litteraturliste 4 i Appendix.

Kvinder med PCOS er i høj risiko for at udvikle OHSS i forbindelse med COS pga. det høje antal antrale follikler, som er følsomme for FSH og hCG. Udover polycystiske ovarier er PCOS kendetegnet ved anovulatorisk infertilitet og klinisk og/eller biokemisk hyperandrogenisme. En høj andel af kvinder med PCOS har insulinresistens og dermed overproduktion af insulin, hvorfor behandling med Metformin kan være et supplement til livsstilsændringer, særligt hos kvinder med PCOS, der har BMI > 25 og metaboliske risikofaktorer (Teede et al., 2023). Metformin er også blevet foreslået som forebyggende behandling af OHSS. Virkningsmekanismen er ikke klarlagt, men Metformin har muligvis en hæmmende virkning på *vascular endothelial growth factor* (VEGF), som spiller en vigtig rolle for udvikling af OHSS (Di Pietro et al., 2020). Metformin er et vandopløseligt biguanid med antihyperglykæmisk virkning, som øger insulinfølsomheden både i leveren ved at nedsætte den hepatiske glucoseproduktion og i muskelvæv, hvor det fører til øget glukoseoptagelse (Nardo & Rai, 2001). Der ses muligvis også en direkte virkning på thecacellerne i de antrale follikler, som resulterer i en reduceret androgenproduktion (Palomba et al., 2010).

I den opdaterede internationale ESHRE guideline for PCOS fra 2023 (Teede et al., 2023) indgår 7 studier i en metaanalyse af effekten af Metformin før/under COS hos kvinder med PCOS. Analysen viser ingen signifikant effekt af Metformin i forebyggelse af OHSS. I subanalyser stratificeret efter stimulationsprotokol ses dog en mulig effekt af Metformin på forebyggelse af OHSS i GnRH agonist-protokol. God klinisk praksis er anvendelse af GnRH antagonist-protokol ved PCOS.

Det seneste Cochrane-review (Tso et al., 2020) inkluderer 13 RCT (n=1132), hvoraf 11 RCT (n=1091) rapporterer forekomst af OHSS. Man finder en mulig reduktion i forekomst af OHSS ved samtidig brug af adjuverende Metformin i lang protokol i forbindelse med COS. For GnRH-antagonistprotokol finder man ingen forskel i risiko for OHSS ved Metformin, men en mulig reduktion i LBR, dog med lav evidens. Man rapporterer også en øget risiko for gastrointestinale gener ved samtidig brug af Metformin.

Wu. et al. 2020 rapporterer en mulig reduktion i OHSS ved samtidig Metforminbehandling for kvinder med PCOS. Studiet præsenterer en subanalyse, hvor man differentierer i BMI over eller under 26 (Wu et al., 2020). Analysen bekræfter en reduceret risiko for OHSS for kvinder med BMI > 26, men ingen forskel i gruppen med BMI < 26. Studiet er ikke stratificeret efter protokol type.

PICO 5: Risiko for OHSS ved ovariel stimulation med antiøstrogener (Klomifencitrat (CC) eller Letrozol (LTZ)) + FSH vs. ren FSH stimulation

P: Kvinder som gennemgår kontrolleret ovariel stimulation (COS) og er i risiko for OHSS (normoresponders, high responders)

I: CC eller LTZ + FSH stimulation

C: FSH stimulation

O: OHSS

Resume af evidens	Gradering af evidens
CC eller LTZ kan muligvis nedsætte graden af OHSS hos high responders	Lav ⊕⊕⊖⊖

Resume af klinisk rekommendation	Styrke
Brug af CC eller LTZ kan ikke anbefales som eneste forebyggelsesstrategi mod OHSS	↑↑

Baggrund

Detaljer omkring de inkluderede studier fremgår af litteraturliste 5 i Appendix.

Klomifencitrat (CC) er et syntetisk non-steroid med antiøstrogenvirkning, hvilket fører til øget frigivelse af gonadotropiner fra hypofysen. CC er udgået fra det danske marked, men kan rekvireres på særlig udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Letrozol (LTZ) er en non-steroidal oral aromatasehæmmer, som hæmmer omdannelsen af androgener til østrogener i granulosa-cellerne. Den reducerede mængde østrogen medfører via negativ feedback (i hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen) øget frigørelse af gonadotropiner fra hypofysen. LTZ nedsætter østrogenniveauet ved COS. Letrozol til fertilitetsbehandling betragtes som off-label brug.

Det er vist, at graden af OHSS hænger sammen med østrogenniveauet (D'Angelo et al., 2004). LTZ er vist at nedsætte både niveauet af østrogen og VEGF pga. den aromatasehæmmende effekt (Garcia-Velasco et al., 2009). Derfor er det nærliggende at forestille sig, at man kan nedsætte graden af OHSS ved at sænke østrogenniveauet, såvel i stimulationsfasen som i lutealfasen.

Kort gennemgang af evidens

Vi har i vores litteratursøgning inkluderet tre metaanalyser/ systematiske reviews (Bülow et al., 2022; Kamath et al., 2017; Zhao et al., 2020). De tre metaanalyser finder en lavere forekomst af OHSS ved brug af CC eller LTZ, enten i stimulationsfasen (Bülow et al., 2022; Kamath et al., 2017) eller i lutealfasen (Zhao et al., 2020). Evidensen er dog gennemgående graderet som lav.

Derudover har vi inddraget 2 små RCTs (Tehrani et al., 2022; Tshzmachyan & Hambartsoumian, 2020), som omhandler stimulation med LTZ + FSH vs. FSH alene hos high responders. Begge studier finder en signifikant lavere OHSS-forekomst i LTZ + FSH gruppen.

Endelig har vi inkluderet et retrospektivt kohortestudie (Yanagihara et al., 2021), der sammenligner forekomsten af OHSS hos high responders ved modificeret COS: Kort antagonistprotokol, stimulation med FSH + LTZ, agonist-trigger samt LTZ, cabergolin og GnRH antagonist i lutealfasen. Der blev lavet totalfrys. Ved denne modificerede kontrollerede ovarielle stimulation så man ingen OHSS vs. en forekomst på hhv. 80 % i lang GnRH-agonistprotokol, 50 % i kort GnRH antagonistprotokol med hCG trigger og 22 % i kort GnRH antagonistprotokol med agonisttrigger.

PICO 6: Behandling af OHSS med dopamin-agonist

P: Kvinder som er i risiko for OHSS/ har udviklet OHSS

I: Dopamin-agonist

C: Ingen dopamin-agonist

O: OHSS-sværhedsgrad

Resume af evidens	Gradering af evidens
Dopamin-agonister fra triggerdag kan nedsætte forekomst og sværhedsgrad af tidlig OHSS	Moderat ⊕⊕⊕⊖

Resume af klinisk rekommendation	Styrke
Hos kvinder i høj risiko for OHSS, eller kvinder som har udviklet OHSS, kan dopamin agonist bruges til at undgå eller dæmpe sværhedsgraden af tidlig OHSS. Dopamin-agonist har ikke effekt på sen OHSS. Hvis man planlægger at anvende dopamin-agonist bør man planlægge totalfrys.	↑

Baggrund

Detaljer fremgår af litteraturliste 6 i Appendix.

Patofysiologisk er OHSS en tilstand karakteriseret af øget vaskulær permeabilitet. Indgift af hCG øger ekspressionen af VEGF og VEGF receptor-2. Dopamin-agonister hæmmer aktivering af VEGF-2 receptoren og kan dermed reducere den øgede kar-permeabilitet induceret af VEGF (Soares 2012).

Dosisregimer

Der findes flere forskellige dopamin agonister og adskillige behandlingsregimer. De studier der indgår i denne guideline har benyttet cabergoline, quinagolide og bromocriptin.

Cabergoline er det mest velundersøgte præparat i relation til OHSS. Cabergoline 0,25 mg – 0,5 mg i 7-21 dage med start fra hCG dagen har vist at kunne reducere forekomst og sværhedsgrad af OHSS (Tang et al., 2021).

For quinagolid er behandlingsregimet 50 µg – 200 µg dagligt startende fra hCG dagen og i 7-15-21 dage frem (Busso et al., 2010).

For bromocriptin er der beskrevet en non-signifikant reduktion af OHSS ved dosis på 2,5 mg dagligt fra hCG-dagen og 14 dage frem (OHSS hos 4/23 i Bromocriptin gruppen vs. 10/24 i placebo-gruppen) (Beltrame et al., 2013).

Kort Gennemgang af evidens

Denne guideline baserer sig på et nyligt opdateret Cochrane systematisk review/ meta-analyse (Tang et al., 2021).

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

Der er ikke evidens for at anbefale en dopamin-agonist fremfor en anden. Cabergoline er det mest velundersøgte sammenlignet med placebo/ ingen intervention (Tang et al., 2021).

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

Dopamin-agonister nedsætter hyppigheden og sværhedsgraden af tidlig OHSS hos patienter der ikke opnår graviditet, men reducerer ikke forekomst af sen OHSS hos gravide. (Busso et al., 2010; Carizza et al., 2008).

Dopamin-agonister i ovenstående dosisregimer nedsætter ikke LBR (Tang et al., 2021). Dog ville man i de fleste tilfælde vælge totalfrys fremfor transferering ved risiko for OHSS.

PICO 7 Hvordan skal ascites ved OHSS behandles?

P: Kvinder som i forbindelse med kontrolleret ovariel stimulation (COS) udvikler ascites pga. OHSS

I: Ascitespunktur

C: Ingen intervention

O: OHSS

Resume af evidens	Gradering af evidens
Der er sparsom evidens for, hvor stor mængde ascitesvæske, der bør dræneres, og hvor ofte, men ud fra retrospektive studier kan det overvejes at udtømme 2-3000 ml ad gangen.	Meget lav ⊕⊖⊖⊖
<i>Ascitesdrænage kan lindre symptomer ved moderat til svær OHSS</i>	Meget lav ⊕⊖⊖⊖
<i>Ascitesdrænage er en procedure med relativt få komplikationer</i>	Meget lav ⊕⊖⊖⊖

Resume af klinisk rekommandation	Styrke
Man bør overveje ascitesdrænage ved svært opdrejet abdomen, mavesmerter eller dyspnø, som skyldes ascites, samt ved oliguri på trods af relevant væskebehandling.	√
Ascitespunktur bør foretages ultralydsvejledt.	√
Transvaginal eller abdominal ascitesdrænage er ligeværdig.	√
Pleuracentese kan overvejes ved symptomgivende udtalte bilaterale pleuraeksudater, der ikke lindres efter ascitesdrænage	√
<i>Iht. lokale instrukser overvejes måling af INR og trombocytter samt pausering af blodfortyndende behandling før ascitespunktur.</i>	√

Baggrund

Ved moderat til svær OHSS ses der øget vaskulær permeabilitet med tab af proteinrig væske fra det intravaskulære rum til det tredje rum. Klinisk kan denne væskeforskydning vise sig som ascites, pleuravæske, hæmokoncentration, elektrolytforskydning og oliguri. Ansamling af væske i pleura opstår gennem den semipermeable diaphragma ved større mængder ascites. Ved tiltagende mængder ascites og eventuelt pleuravæske opstår tiltagende symptomer som udspilet abdomen, smerter, kvalme, dyspnø og takypnø.

Behandling af OHSS omfatter væsketerapi, tromboseprofylakse, smertestillende medicin og evt. ascitesdrænage, sjældnere pleuracentese. Ultralydsvejledt ascitesdrænage kan udføres transabdominalt eller transvaginalt i lokalbedøvelse. Ascitesdrænage vil ofte medføre væsentlig symptomlindring. Pleuracentese kan overvejes ved udtalte og vedvarende bilaterale pleuraeksudater.

Hos ældre patienter med malign ascites kan hurtig drænage af større mængder ascites medføre farlige og hurtige væskeforskydninger, men risikoen for dette hos yngre og i øvrigt raske kvinder er generelt lav. Ikke

desto mindre er det klogt at dræne ascites i et kontrolleret tempo, indtil den ønskede effekt er opnået, mens man nøje overvåger patientens respons.

Lokale instrukser kan foreskrive, at der skal foreligge normal INR og trombocytter før ascitespunktur. Derudover bør evt. blodfortyndende behandling pauseres. Perioden afhænger af præparat, men f.eks. anbefales ofte 12 timers pause ved behandling med Innohep 4500 IE. Iht. Up To Date er forhøjet INR eller trombocytopeni ikke en kontraindikation for ascitespunktur (*Diagnostic and Therapeutic Abdominal Paracentesis - UpToDate*, n.d.).

Udtalt forøget intraabdominalt tryk kaldes abdominalt kompartmentsyndrom og refererer til organdysfunktion forårsaget af intraabdominal hypertension (Maslovitz et al., 2004). Nogle studier beskriver det forhøjede intraabdominale tryk ved OHSS med ascites som muligt overset abdominalt kompartmentsyndrom (Grossman et al., 2010; T et al., 2000). Litteratur om abdominal kompartmentsyndrom og forhøjet intraabdominalt tryk finder dekompression nødvendig ved intraabdominalt tryk > 20 mmHg pga risiko for organskade (Malbrain et al., 2006). Ascitespunktur kan derfor have en vigtig rolle i at reducere det intraabdominale tryk og forebygge organskade og dermed ikke kun være symptomlindrende ved OHSS.

Gennemgang af evidens

Der foreligger ikke randomiserede prospektive studier, hvor man sammenligner outcome hos patienter, der har fået udført ascitesdrænage, med patienter, der ikke har fået udført ascitesdrænage, ved moderat til svær OHSS.

Flere studier foreslår ascitesdrænage ved udtalte symptomer, såsom udtalt mængde ascites, der forårsager udspilet abdomen, mavesmerter, takykardi og/eller påvirket vejrtrækning (Smith et al., 2009; *The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (Green-Top Guideline No. 5) | RCOG*, n.d.; Whelan & Vlahos, 2000).

Smith et al. (Smith et al., 2009) beskriver retrospektivt 146 tilfælde af ascitespunktur foretaget hos 96 patienter med OHSS i ambulant regi. Her var det gennemsnitlige udtømte volumen 2155 ml (500-4500 ml), og der blev ikke rapporteret komplikationer. Der blev ikke givet humant albumin i forbindelse med ascitespunktur, og forfatterne angiver at humant albumin vurderes obsolet.

Ved oliguri trods relevant væskebehandling kan ascitesdrænage forbedre urin-output ved at sænke det abdominale tryk og dermed modstand i renalarterierne (Maslovitz et al., 2004). I et retrospektivt studie beskriver Levin et al. (Levin et al., 2002), at ascitesdrænage forbedrer nyrefunktionen afspejlet i signifikant øget diurese dagen efter ascitespunktur. Der var ikke signifikant forskel i mængden af i.v. væske givet til patienter, der havde fået foretaget eller ikke havde fået foretaget ascitesdrænage.

Referenceliste

- Abramov, Y., Fatum, M., Abrahamov, D., & Schenker, J. G. (2001). Hydroxyethylstarch versus human albumin for the treatment of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a preliminary report. *Fertility and Sterility*, 75(6), 1228–1230. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)01784-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01784-8)
- Al-Inany, H. G., Youssef, M. A., Ayeleke, R. O., Brown, J., Lam, W. S., & Broekmans, F. J. (2016). Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001750.PUB4>
- Andersen, A. N., Goossens, V., Ferraretti, A. P., Bhattacharya, S., Felberbaum, R., de Mouzon, J., & Nygren, K. G. (2008). Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 23(4), 756–771. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEN014>
- Beltrame, A. L., Serafini, P., Motta, E. L. A., Soares Júnior, J. M., & Baracat, E. C. (2013). The effects of bromocriptine on VEGF, kidney function and ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization patients: a pilot study. *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 29(3), 201–204. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.736554>
- Bosch, E., Broer, S., Griesinger, G., Grynberg, M., Humaidan, P., Kolibianakis, E., Kunicki, M., La Marca, A., Lainas, G., Le Clef, N., Massin, N., Mastenbroek, S., Polyzos, N., Sunkara, S. K., Timeva, T., Töyli, M., Urbancsek, J., Vermeulen, N., & Broekmans, F. (2020). ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Human Reproduction Open*, 2020(2). <https://doi.org/10.1093/HROPEN/HOAA009>
- Bosdou, J. K., Venetis, C. A., Tarlatzis, B. C., Grimbizis, G. F., & Kolibianakis, E. M. (2019). Higher probability of live-birth in high, but not normal, responders after first frozen-embryo transfer in a freeze-only cycle strategy compared to fresh-embryo transfer: a meta-analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 34(3), 491–505. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEY388>
- Braat, D. D. M., Schutte, J. M., Bernardus, R. E., Mooij, T. M., & Van Leeuwen, F. E. (2010). Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984-2008. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 25(7), 1782–1786. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEQ080>
- Bülöw, N. S., Dreyer Holt, M., Skouby, S. O., Birch Petersen, K., Englund, A. L. M., Pinborg, A., & Macklon, N. S. (2022). Co-treatment with letrozole during ovarian stimulation for IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 44(4), 717–736. <https://doi.org/10.1016/J.RBMO.2021.12.006>
- Busso, C., Fernández-Sánchez, M., García-Velasco, J. A., Landeras, J., Ballesteros, A., Muñoz, E., González, S., Simón, C., Arce, J. C., & Pellicer, A. (2010). The non-ergot derived dopamine agonist quinagolide in prevention of early ovarian hyperstimulation syndrome in IVF patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 25(4), 995–1004. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEQ005>
- Carizza, C., Abdelmassih, V., Abdelmassih, S., Ravizzini, P., Salgueiro, L., Salgueiro, P. T., Jine, L. T., Nagy, P., & Abdelmassih, R. (2008). Cabergoline reduces the early onset of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Reproductive Biomedicine Online*, 17(6), 751–755. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60401-4](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60401-4)

- Casper, R. F. (2015). Reducing the Risk of OHSS by GnRH Agonist Triggering. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *100*(12), 4396–4398. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-3676>
- Chan, W. S., & Dixon, M. E. (2008). The “ART” of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thrombosis Research*, *121*(6), 713–726. <https://doi.org/10.1016/J.THROMRES.2007.05.023>
- Chen, C. Der, Yang, J. H., Chao, K. H., Chen, S. U., Ho, H. N., & Yang, Y. S. (1998). Effects of repeated abdominal paracentesis on uterine and intraovarian haemodynamics and pregnancy outcome in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *13*(8), 2077–2081. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/13.8.2077>
- D’Angelo, A., Davies, R., Salah, E., Nix, B. A., & Amso, N. N. (2004). Value of the serum estradiol level for preventing ovarian hyperstimulation syndrome: A retrospective case control study. *Fertility and Sterility*, *81*(2), 332–336. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.06.016>
- Delvigne, A. (2009). Symposium: Update on prediction and management of OHSS. *Epidemiology of OHSS. Reproductive Biomedicine Online*, *19*(1), 8–13. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60040-5](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60040-5)
- Delvinge, A., & Rozenberg, S. (2002). Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Human Reproduction Update*, *8*(6), 559–577. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/8.6.559>
- Di Pietro, M., Velazquez, C., Matzkin, M. E., Frungieri, M. B., Peña, M. G., de Zúñiga, I., Pascuali, N., Irusta, G., Bianchi, M. S., Parborell, F., & Abramovich, D. (2020). Metformin has a direct effect on ovarian cells that is dependent on organic cation transporters. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *499*. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2019.110591>
- Diagnostic and therapeutic abdominal paracentesis - UpToDate*. (n.d.). Retrieved November 29, 2023, from <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-and-therapeutic-abdominal-paracentesis>
- Garcia-Velasco, J. A., Quea, G., Piró, M., Mayoral, M., Ruiz, M., Toribio, M., & Requena, A. (2009). Letrozole administration during the luteal phase after ovarian stimulation impacts corpus luteum function: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility*, *92*(1), 222–225. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2008.04.042>
- Gliozheni, O., Hambartsoumian, E., Strohmer, H., Petrovskaya, E., Tishkevich, O., De Neubourg, D., Bogaerts, K., Balic, D., Antonova, I., Cvetkova, E., Rezabek, K., Kirk, J., Söritsa, D., Gissler, M., Pelkonen, S., Mansouri, I., de Mouzon, J., Tandler-Schneider, A., Kimmel, M., ... Goossens, V. (2023). ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE†. *Human Reproduction (Oxford, England)*. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEAD197>
- Grossman, L. C., Michalakis, K. G., Browne, H., Payson, M. D., & Segars, J. H. (2010). The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertility and Sterility*, *94*(4), 1392–1398. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2009.07.1662>
- Hansen, A. T., Kesmodel, U. S., Juul, S., & Hvas, A. M. (2014). Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *29*(3), 611–617. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DET458>

- Humaidan, P., Quartarolo, J., & Papanikolaou, E. G. (2010). Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertility and Sterility*, *94*(2), 389–400. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2010.03.028>
- Kadoura, S., Alhalabi, M., & Nattouf, A. H. (2022). Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, *12*(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-022-08400-Z>
- Kamath, M. S., Maheshwari, A., Bhattacharya, S., Lor, K. Y., & Gibreel, A. (2017). Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing in vitro fertilisation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008528.PUB3>
- Kasum, M., Danolić, D., Orešković, S., Ježek, D., Beketić-Orešković, L., & Pekez, M. (2014). Thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, *30*(11), 764–768. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.927858>
- Lambalk, C. B., Banga, F. R., Huirne, J. A., Toftager, M., Pinborg, A., Homburg, R., van der Veen, F., & van Wely, M. (2017). GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human Reproduction Update*, *23*(5), 560–579. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMX017>
- Lan, V. T. N., Linh, N. K., Tuong, H. M., Wong, P. C., & Howles, C. M. (2013). Anti-Müllerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH. *Reproductive Biomedicine Online*, *27*(4), 390–399. <https://doi.org/10.1016/J.RBMO.2013.07.008>
- Lee, T. H., Liu, C. H., Huang, C. C., Wu, Y. L., Shih, Y. T., Ho, H. N., Yang, Y. S., & Lee, M. S. (2008). Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Human Reproduction (Oxford, England)*, *23*(1), 160–167. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEM254>
- Levin, I., Almog, B., Avni, A., Baram, A., Lessing, J. B., & Gamzu, R. (2002). Effect of paracentesis of ascitic fluids on urinary output and blood indices in patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*, *77*(5), 986–988. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02973-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02973-4)
- Maheshwari, A., Bell, J. L., Bhide, P., Brison, D., Child, T., Chong, H. Y., Cheong, Y., Cole, C., Coomarasamy, A., Cutting, R., Hardy, P., Hamoda, H., Juszczak, E., Khalaf, Y., Kurinczuk, J. J., Lavery, S., Linsell, L., MacKlon, N., Mathur, R., ... Bhattacharya, S. (2022). Elective freezing of embryos versus fresh embryo transfer in IVF: a multicentre randomized controlled trial in the UK (E-Freeze). *Human Reproduction (Oxford, England)*, *37*(3), 476–487. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEAB279>
- Maheshwari, A., Stofberg, L., & Bhattacharya, S. (2007). Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Human Reproduction Update*, *13*(5), 433–444. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMM017>
- Malbrain, M. L. N. G., Cheatham, M. L., Kirkpatrick, A., Sugrue, M., Parr, M., De Waele, J., Balogh, Z., Leppäniemi, A., Olvera, C., Ivatury, R., D'Amours, S., Wendon, J., Hillman, K., Johansson, K., Kolkman, K., & Wilmer, A. (2006). Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal

Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Medicine*, 32(11), 1722–1732. <https://doi.org/10.1007/S00134-006-0349-5>

- Maslovitz, S., Jaffa, A., Eytan, O., Wolman, I., Many, A., Lessing, J. B., & Gamzu, R. (2004). Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstetrics and Gynecology*, 104(2), 321–326. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000129956.97012.0D>
- Nardo, L. G., & Rai, R. (2001). Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects. *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 15(5), 373–380. <https://doi.org/10.1080/GYE.15.5.373.380>
- Navot, D., Bergh, P. A., & Laufer, N. (1992). Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertility and Sterility*, 58(2), 249–261. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55188-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55188-7)
- Opdahl, S., Henningsen, A. A., Tiitinen, A., Bergh, C., Pinborg, A., Romundstad, P. R., Wennerholm, U. B., Gissler, M., Skjærven, R., & Romundstad, L. B. (2015). Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 30(7), 1724–1731. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEV090>
- Palomba, S., Falbo, A., Russo, T., Orio, F., Tolino, A., & Zullo, F. (2010). Systemic and local effects of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): relationship to the ovulatory response. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 25(4), 1005–1013. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEP466>
- Papanikolaou, E. G., Pozzobon, C., Kolibianakis, E. M., Camus, M., Tournaye, H., Fatemi, H. M., Van Steirteghem, A., & Devroey, P. (2006). Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*, 85(1), 112–120. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2005.07.1292>
- Papanikolaou, E. G., Tournaye, H., Verpoest, W., Camus, M., Vernaev, V., Van Steirteghem, A., & Devroey, P. (2005). Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 20(3), 636–641. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEH638>
- Raziel, A., Friedler, S., Schachter, M., Strassburger, D., Mordechai, E., & Ron-El, R. (2002). Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 17(1), 107–110. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/17.1.107>
- Roque, M., Haahr, T., Geber, S., Esteves, S. C., & Humaidan, P. (2019). Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human Reproduction Update*, 25(1), 2–14. <https://doi.org/10.1093/HUMUPD/DMY033>
- Roque, M., Lattes, K., Serra, S., Solà, I., Geber, S., Carreras, R., & Checa, M. A. (2013). Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 99(1), 156–162. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2012.09.003>
- Rova, K., Passmark, H., & Lindqvist, P. G. (2012). Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertility and Sterility*, 97(1), 95–100. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2011.10.038>

- Smith, L. P., Hacker, M. R., & Alper, M. M. (2009). Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertility and Sterility*, 92(6), 1953–1959. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2008.09.011>
- Stormlund, S., Sopa, N., Zedeler, A., Bogstad, J., Prætorius, L., Nielsen, H. S., Kitlinski, M. L., Skouby, S. O., Mikkelsen, A. L., Spangmose, A. L., Jeppesen, J. V., Khatibi, A., La Cour Freiesleben, N., Ziebe, S., Polyzos, N. P., Bergh, C., Humaidan, P., Andersen, A. N., Løssl, K., & Pinborg, A. (2020). Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilisation in women with regular menstrual cycles: multicentre randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 370. <https://doi.org/10.1136/BMJ.M2519>
- Sun, B., Ma, Y., Li, L., Hu, L., Wang, F., Zhang, Y., Dai, S., Sun, Y., Johan Bungum, L., Kovacic, B., & Michael Weiss, J. (2021). *Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI*. 11, 1. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615957>
- T, C., IS, T., AA, H., B, T., G, H., J, F., R, R., & M, C. (2000). A tale of two syndromes: ovarian hyperstimulation and abdominal compartment. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 15(5), 1058–1060. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/15.5.1058>
- Tang, H., Mourad, S. M., Wang, A., Zhai, S. Di, & Hart, R. J. (2021). Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008605.PUB4>
- Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J. J. E., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., Redman, L. M., Boyle, J. A., Norman, R. J., Mousa, A., & Joham, A. E. (2023). Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(10), 2447–2469. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAD463>
- Tehrani, H. G., Aasasi, K., Mardanian, F., Mehrabian, F., Movahedi, M., & Naghshineh, E. (2022). Evaluation of The Effect of Letrozole in the Ovarian Hyperstimulation Syndrome Prevention in Participants at Risk of Treatment with Ovulation-Stimulating Drugs:A Randomized Controlled Trial. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 11(3), 386–393. <https://doi.org/10.52547/RBMB.11.3.386>
- Terho, A. M., Pelkonen, S., Opdahl, S., Romundstad, L. B., Bergh, C., Wennerholm, U. B., Henningsen, A. A., Pinborg, A., Gissler, M., & Tiitinen, A. (2021). High birth weight and large-for-gestational-age in singletons born after frozen compared to fresh embryo transfer, by gestational week: a Nordic register study from the CoNARTaS group. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 36(4), 1083–1092. <https://doi.org/10.1093/HUMREP/DEAA304>
- The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (Green-top Guideline No. 5) | RCOG*. (n.d.). Retrieved November 19, 2023, from <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/the-management-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome-green-top-guideline-no-5/>
- Tomás C, Colmorn L, Rasmussen S, Lidegaard Ø, Pinborg A, & Andersen AN. (2021). Annual incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome. . *Dan Med J.*, 2, 68–70.

- Tremellen, K., & Zander-Fox, D. (2015). Serum anti-Mullerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *55*(4), 384–389. <https://doi.org/10.1111/AJO.12366>
- Tshzmachyan, R., & Hambartsoumian, E. (2020). The role of Letrozole (LE) in controlled ovarian stimulation (COS) in patients at high risk to develop ovarian hyper stimulation syndrome (OHSS). A prospective randomized controlled pilot study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, *49*(2). <https://doi.org/10.1016/J.JOGO.2019.101643>
- Tso, L. O., Costello, M. F., Albuquerque, L. E. T., Andriolo, R. B., & Macedo, C. R. (2020). Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *12*(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006105.PUB4>
- Tummon, I., Gavrilova-Jordan, L., Allemand, M. C., & Session, D. (2005). Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *84*(7), 611–616. <https://doi.org/10.1111/J.0001-6349.2005.00788.X>
- Von Versen-Hoÿnck, F., Narasimhan, P., Selamet Tierney, E. S., Martinez, N., Conrad, K. P., Baker, V. L., & Winn, V. D. (2019). Absent or Excessive Corpus Luteum Number Is Associated With Altered Maternal Vascular Health in Early Pregnancy. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *73*(3), 680–690. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12046>
- Von Versen-Hoÿnck, F., Schaub, A. M., Chi, Y. Y., Chiu, K. H., Liu, J., Lingis, M., Stan Williams, R., Rhoton-Vlasak, A., Nichols, W. W., Fleischmann, R. R., Zhang, W., Winn, V. D., Segal, M. S., Conrad, K. P., & Baker, V. L. (2019). Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, *73*(3), 640–649. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12043>
- Whelan, J. G., & Vlahos, N. F. (2000). The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*, *73*(5), 883–896. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00491-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00491-X)
- Wu, Y., Tu, M., Huang, Y., Liu, Y., & Zhang, D. (2020). Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, *3*(8), e2011995. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.11995>
- Yanagihara, Y., Tanaka, A., Nagayoshi, M., Tanaka, I., Shinohara, R., Fukushima, F., Tanaka, A., Ohno, M., Yamaguchi, T., & Itakura, A. (2021). A modified GnRH antagonist method in combination with letrozole, cabergoline, and GnRH antagonist for PCOS: Safe and effective ovarian stimulation to treat PCOS and prevent OHSS. *Reproductive Medicine and Biology*, *21*(1). <https://doi.org/10.1002/RMB2.12429>
- Zaat, T., Zagers, M., Mol, F., Goddijn, M., van Wely, M., & Mastenbroek, S. (2021). Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.PUB3>
- Zhao, J., Xu, B., Huang, X., Yan, Y., & Li, Y. (2020). Whether Letrozole could reduce the incidence of early ovary hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technology? A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Health*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/S12978-020-01042-2>

