



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 56
Ιούνιος 2021

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΕΡΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Ποιοι είναι οι παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης και η συχνότητα του OHSS;
- Πώς τίθεται η διάγνωση του OHSS;
- Ποιά είναι τα συνήθη συμπτώματα του OHSS;
- Πως γίνεται η κλινική εξέταση και η διερεύνηση του OHSS;
- Πώς ταξινομείται η βαρύτητα του OHSS;
- Πώς γίνεται η αξιολόγηση των ασθενών με OHSS;
- Πότε είναι δυνατή η εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση και ποιες είναι οι θεραπευτικές επιλογές των ασθενών με OHSS;
- Πως γίνεται η παρακολούθηση (follow-up) των εξωνοσοκομειακών ασθενών με OHSS;
- Πως γίνεται η εισαγωγή ασθενών με OHSS στο νοσοκομείο;
- Πώς πρέπει γίνεται η ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση ασθενών με OHSS;
- Ποια είναι η συμπτωματική αγωγή για την αντιμετώπιση των ενδονοσοκομειακών ασθενών με OHSS;
- Πως επιτυγχάνεται η ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών και οι επιπλοκές των ενδονοσοκομειακών ασθενών με OHSS;
- Πότε έχει ένδειξη η χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς με OHSS;
- Ποιοι είναι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την κύηση και OHSS;
- Πώς μπορεί να προληφθεί το OHSS;
- Επηρεάζει το πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών τον κίνδυνο για OHSS;
- Μπορεί η χορήγηση ασπιρίνης ή μετφορμίνης σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών να μειώσει τον κίνδυνο για OHSS;
- Μπορεί η πρακτική της απόσυρσης γοναδοτροπινών (coasting) να μειώσει τη συχνότητα του OHSS;
- Πώς πρέπει να γίνεται η τελική ωρίμανση των ωαρίων για να μειωθεί η πιθανότητα OHSS;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή.....	2
II. Μεθοδολογία.....	3
III. Παθοφυσιολογία OHSS	3
IV. Σύνοψη	13
V. Βιβλιογραφία.....	14



Επίπεδα Τεκμηρίωσης

1++ Υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με πολύ χαμηλό κίνδυνο σφάλματος

1+ Καλά οργανωμένες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με χαμηλό κίνδυνο σφάλματος

1- Μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με υψηλό κίνδυνο σφάλματος

2++ Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών case-control ή κοορτής ή υψηλής ποιότητας μελέτες case-control ή μελέτες κοορτής με πολύ χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης ή σφάλματος και υψηλή πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης

2+ Καλά οργανωμένες μελέτες case-control ή κοορτής με χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης ή σφάλματος και μέτριες πιθανότητες αιτιολογικής συσχέτισης

2- Μελέτες case-control ή κοορτής με υψηλό κίνδυνο συγχυτικών παραγόντων και σφάλματος και σημαντική πιθανότητα η συσχέτιση να μην είναι αιτιολογική

3 Μη αναλυτικές μελέτες, όπως αναφορές περιπτώσεων, σειρές περιπτώσεων κ.α.

4 Απόψεις ειδικών (expert opinion)

Βαθμίδες Σύστασης

A Τουλάχιστον μια μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη επιπέδου τεκμηρίωσης 1++ και άμεσα εφαρμοζόμενη στον πληθυσμό αναφοράς, ή μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών 1+ άμεσα εφαρμοζόμενη στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

B Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 2++ άμεσα εφαρμοζόμενες στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

C Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 2+ άμεσα εφαρμοζόμενες στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

D Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 3 ή 4

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS) είναι μια επιπλοκή στις θεραπείες υπογονιμότητας που χρησιμοποιούν φαρμακευτική ωοθηκική διέγερση για την αύξηση του αριθμού των ωαρίων και επομένως και των διαθέσιμων εμβρύων κατά τη διάρκεια μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Assisted Reproduction Techniques - ART). Σε μια μειονότητα των γυναικών που υποβάλλονται σε θεραπεία, η ωοθηκική απόκριση υπερβαίνει την αναμενόμενη, οδηγώντας σε κλινική κατάσταση με συγκεκριμένη παθοφυσιολογία. Το OHSS συνδέεται με σημαντική σωματική και ψυχοκοινωνική νοσηρότητα και έχει συσχετιστεί και με θάνατο [1]. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις το OHSS είναι αυτοπεριοριζόμενο και απαιτεί απλή υποστήριξη και στενή παρακολούθηση εν αναμονή της επίλυσης του, ενώ συνήθως αυτοιάται. Οι γυναίκες με πιο σοβαρό OHSS μπορεί να χρειαστούν νοσηλεία σε νοσοκομείο για να αντιμετωπιστούν τα συμπτώματα και να μειωθεί ο κίνδυνος περαιτέρω επιπλοκών. Έτσι, οι βασικές αρχές της διαχείρισης του OHSS περιλαμβάνουν την έγκαιρη αναγνώριση και την έγκαιρη αξιολόγηση και θεραπεία των γυναικών με μέτριο ή σοβαρό OHSS.

Ο παθογενετικός μηχανισμός του OHSS έχει λάβει μεγάλο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια και οι προ-φλεγμονώδεις μεσολαβητές φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του [2,3]. Ωστόσο, η εφαρμογή αυτής της βασικής επιστημονικής γνώσης στην κλινική πρακτική έχει μέχρι σήμερα αποδειχθεί δύσκολη. Υπάρχουν λίγες υψηλής ποιότητας μελέτες που ασχολούνται με τη διαχείριση του OHSS και το θέμα παραμένει πολύ σημαντικό όχι μόνο για τους κλινικούς ιατρούς που ασχολούνται με τις θεραπείες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά και για εκείνους που φροντίζουν τις γυναίκες που εισάγονται σε τμήματα επείγοντων περιστατικών και σε γυναικολογικές κλινικές. Πολύ συχνά δε, γυναίκες με OHSS χρειάζεται να αντιμετωπιστούν από κλινικούς ιατρούς που δεν είναι ειδικοί γονιμότητας και που δεν ασχολούνται με τις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες στοχεύουν στην αναθεώρηση της βιβλιογραφίας και στην παροχή συμβουλών με βάση τεκμηριωμένα στοιχεία για να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς στη διάγνωση και τη διαχείριση ασθενών με OHSS.

II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σε αρχική φάση ορίστηκαν τα ερευνητικά ερωτήματα και ακολούθησε η αναζήτηση της βιβλιογραφίας για καθένα από αυτά, είτε για να αναζητηθούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί περιγραφικά, είτε να διερευνηθεί η επίπτωση των παρεμβάσεων, βασιζόμενοι σε καλής ποιότητας μελέτες.

III. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΟΗSS

Η έκθεση των ωοθηκών σε ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) ή ωχρινोटρόπο ορμόνη (LH) μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών με θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις του ΟΗSS. Η έκθεση των υπερδιεγερμένων ωοθηκών στην hCG οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Ο κυρίαρχος μεταξύ αυτών είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) [4, 5, 6], αλλά μια ποικιλία κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-6, η ιντερλευκίνη-1β, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1), ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού TGF-β και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης που είναι πιθανό να εμπλέκονται στην παθογένεση και τα κλινικά χαρακτηριστικά του ΟΗSS [2, 7, 8, 9, 10].

Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από διόγκωση των ωοθηκών και μετατόπιση υγρών από το ενδοαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο λόγω αυξημένης τριχοειδούς διαπερατότητας. Αυτό οδηγεί στη συσσώρευση υγρών στην περιτοναϊκή, υπεζωκοτική και σπάνια στην περικαρδιακή κοιλότητα, με αποτέλεσμα την μείωση του ενδοαγγειακού όγκου και την αιμοσυμπύκνωση. Οι γυναίκες με σοβαρό ΟΗSS παρουσιάζουν υποογκαιμία, με μια τυπική απώλεια 20% του υπολογιζόμενου όγκου αίματος στην οξεία φάση του ΟΗSS [11].

Παρά τον αυξανόμενο αριθμό κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά και τις συντονισμένες προσπάθειες των υπεύθυνων φορέων σε Ευρώπη και Αμερική, η πραγματική επίπτωση του ΟΗSS παραμένει άγνωστη διεθνώς, επειδή δεν υπάρχουν υποχρεωτικές καταγραφές για τις ήπιες και μέτριες περιπτώσεις του συνδρόμου. Επιπλέον, η έλλειψη ενός διεθνώς συμφωνημένου συστήματος ταξινόμησης καθιστά δύσκολη τη σύγκριση δεδομένων από διαφορετικές μονάδες [12].

➤ Πόσο συχνό είναι το σύνδρομο ΟΗSS;

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να παραμείνουν σε εγρήγορση για την πιθανότητα ΟΗSS σε όλες τις γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και οι γυναίκες αυτές θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί ενυπόγραφα για τον κίνδυνο αυτό ανάλογα (βαθμίδα σύστασης D).

Είναι γνωστό ότι η επίπτωση του ΟΗSS ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών τύπων θεραπείας γονιμότητας, με τις θεραπείες που συμπεριλαμβάνουν μεγαλύτερο βαθμό διέγερσης των ωοθηκών να συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο. Σε κύκλους συμβατικής εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), έχει εκτιμηθεί το ήπιο ΟΗSS να εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των κύκλων, ενώ η συνδυασμένη επίπτωση μέτριου ή σοβαρού ΟΗSS κυμαίνεται από 3,1% έως 8% [13]. Δεδομένα από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι το ΟΗSS είναι η συνηθέστερη επιπλοκή της θεραπείας της εξωσωματικής γονιμοποίησης [14], με συχνότητα εμφάνισης μέτριου ή σοβαρού ΟΗSS το 2011 1,1%. Στα στατιστικά της Εθνικής Αρχής Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής που παρουσιάστηκαν το 2018 στην ESHRE, σε συνολικό αριθμό κύκλων 30728 για την Ελλάδα (2015), καταγράφηκαν μόνο 13 περιπτώσεις ΟΗSS. Το ΟΗSS εμφανίζεται σπάνια μετά από πρόκληση ωορρηξίας με χρήση κλομιφαίνης ή μετά από μονοωοθυλακική επαγωγή ωορρηξίας με γοναδοτροπίνες, αλλά έχει επίσης αναφερθεί. Πολύ σπάνια, το ΟΗSS μπορεί να εμφανιστεί αυτόματα, σε συνδυασμό με κύηση [15] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του συνδρόμου είναι το προηγούμενο ιστορικό ΟΗSS, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ο αυξημένος αριθμός ωοθυλακίων άντρου (AFC) ή τα υψηλά επίπεδα της αντιμυλλέρειου ορμόνης (AMH). Στοιχεία από μετα-ανάλυση [16] δείχνουν μειωμένο κίνδυνο ΟΗSS σε κύκλους IVF που χρησιμοποιούν ανταγωνιστές της GnRH σε σύγκριση με κύκλους όπου χρησιμοποιούνται GnRH αγωνιστές για την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών. Ωστόσο, το ΟΗSS εξακολουθεί να συμβαίνει παρά τα προληπτικά αυτά μέτρα και μπορεί να συμβεί ακόμα και σε κύκλους εξωσωματικής που δεν πληρούν κανένα κριτήριο «υψηλού κινδύνου» για την ανάπτυξη του ΟΗSS. Το αποτέλεσμα της εξωσωματικής επίσης μπορεί να επηρεάσει την

επίπτωση του συνδρόμου, η οποία είναι υψηλότερη σε κύκλους όπου συμβαίνει τελικά σύλληψη, σε σύγκριση με κύκλους χωρίς σύλληψη και υψηλότερη ακόμη σε κύκλους που έχουν ως αποτέλεσμα πολύδυμη κύηση, υπογραμμίζοντας τον σημαντικό ρόλο της ενδογενούς hCG (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Πώς τίθεται η διάγνωση του OHSS;

Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν τα συμπτώματα του OHSS, καθώς η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά κριτήρια (βαθμίδα σύστασης D).

Σε γυναίκες που παρουσιάζουν σοβαρό κοιλιακό άλγος ή πυρετό, θα πρέπει να γίνεται διαφοροδιάγνωση από άλλες αιτίες των συμπτωμάτων του ασθενούς. Η συμβουλευτική των ειδικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που έχουν εμπειρία στη διαχείριση του OHSS πρέπει να λαμβάνεται σε τέτοιες περιπτώσεις (βαθμίδα σύστασης D).

Η διάγνωση του OHSS γίνεται με την κλινική συμπτωματολογία (Πίνακες 1 και 2). Ο τυπικός ασθενής παρουσιάζει κοιλιακή διάταση και δυσφορία μετά την ένεση που χρησιμοποιήθηκε για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης των ωοθυλακίων που χορηγήθηκε πριν από την ωοληψία. Μπορεί να υπάρχει ένα προηγούμενο ιστορικό OHSS, αλλά η απουσία ενός τέτοιου ιστορικού δεν αποκλείει τη διάγνωση. Ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης του

OHSS σε σχέση με την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης, οι ασθενείς διαιρούνται σε δύο ομάδες: το πρώιμο και όψιμο OHSS. Το πρώιμο OHSS εμφανίζεται συνήθως μέσα σε 7 ημέρες από την ένεση hCG και συνήθως συνδέεται με υπερβολική απόκριση των ωοθηκών. Το όψιμο OHSS που είναι πιο παρατεταμένο και σοβαρό από την πρώιμη μορφή του συνδρόμου, τυπικά εμφανίζεται 10 ή περισσότερες ημέρες μετά την ένεση hCG και είναι συνήθως αποτέλεσμα ενδογενούς αύξησης hCG στα πλαίσια επίτευξης εγκυμοσύνης [17] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Πίνακας 1: Συνήθη συμπτώματα συνδρόμου OHSS

Διάταση κοιλιάς
Κοιλιακό άλγος, ανάγκη για αναλγησία
Ναυτία ή/και έμετος
Δυσκολία αναπνοής, δύσπνοια στην κατάκλιση
Μειωμένη διούρηση
Οίδημα άκρων
Συμπτώματα από τη συνοσηρότητα, όπως για παράδειγμα εικόνα θρόμβωσης

Τα συμπτώματα του OHSS δεν είναι ειδικά και πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την εξαίρεση άλλων σοβαρών συνθηκών που μπορεί να εμφανιστούν με παρόμοιο τρόπο αλλά απαιτούν πολύ διαφορετική διαχείριση. Η επιμελής αξιολόγηση από έμπειρο κλινικό ιατρό μπορεί να χρειαστεί, μαζί με πλήρεις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, ηλεκτρολυτών ορού και οσμωτικότητας, υπερηχογράφηματος κάτω κοιλίας ή/ και διακολπικού.

Πίνακας 2: Κλινική εξέταση και διερεύνηση OHSS

Κλινική εξέταση	Παρακλινικός έλεγχος	Συμπληρωματικές εξετάσεις
<ul style="list-style-type: none"> Υπολογισμός αφυδάτωσης, οίδηματος, καταγραφή καρδιακού ρυθμού, αναπνευστικού ρυθμού, πίεσης, καταγραφή σωματικού βάρους Έλεγχος για ασκίτη, περιτοναϊσμό, ψηλαφητή μάζα Έλεγχος για υπεζωκοτική συλλογή, πνευμονία, πνευμονικό οίδημα 	<ul style="list-style-type: none"> Γενική αίματος CRP Ουρία και ηλεκτρολύτες (υπονατρίαιμία, υπερκαλιαιμία) Οσμωτικότητα ορού (μειωμένη) Ηπατικές δοκιμασίες (αύξηση ενζύμων και μείωση αλβουμίνης) Έλεγχος πήκτικότητας (αύξηση ινωδογόνου, μείωση αντιθρομβίνης) hCG υπερηχογραφικός έλεγχος (μέγεθος ωοθηκών, παρουσία ασκίτη, χρήση doppler για έλεγχο συστροφής) 	<ul style="list-style-type: none"> Αέρια αίματος D- dimers Ηλεκτροκαρδιογράφημα / υπερηχογράφημα καρδιάς Ακτινογραφία θώρακος CTPA ή σπινθηρογράφημα αερισμού αιμάτωσης

Ο συνδυασμός αυξημένου αιματοκρίτη και μειωμένης οσμωτικότητα ορού και νατρίου είναι ενδεικτικά του OHSS [11]. Συνήθως το OHSS από μόνο του δεν συσχετίζεται με σοβαρό κοιλιακό πόνο, πυρεξία ή σημεία περιτοναϊσμού. Η παρουσία αυτών των συμπτωμάτων θα πρέπει να οδηγήσει σε ενδελεχή κλινική εξέταση και διερεύνηση για να αποκλειστούν άλλες διαγνώσεις. Η διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει πυελική φλεγμονή, σαλπινγγοωθηκικό απόστημα, σκωληκοειδίτιδα, συστροφή ωοθηκών ή ρήξη κύστης, διάτρηση του εντέρου και έκτοπη εγκυμοσύνη [18]. Επομένως, το OHSS δεν πρέπει να είναι η «προεπιλεγμένη διάγνωση» για τις γυναίκες που παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος κατά τη διάρκεια κύκλου εξωσωματικής (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ **Πώς ταξινομείται η βαρύτητα του OHSS;**

Η σοβαρότητα του OHSS θα πρέπει να βαθμολογείται σύμφωνα με ένα τυποποιημένο σύστημα ταξινόμησης (βαθμίδα σύστασης D).

Δεν υπάρχει σαφής συμφωνία μεταξύ των ερευνητών για την ταξινόμηση της σοβαρότητας του OHSS [16, 19-21]. Το σχήμα του Πίνακα 3 βασίζεται στην ταξινόμηση του OHSS της RCOG (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Πίνακας 3: Ταξινόμηση βαρύτητας OHSS

Βαθμός OHSS	Χαρακτηριστικά
Ήπιος	<ul style="list-style-type: none"> • Κοιλιακή διάταση • Ήπιο κοιλιακό άλγος • Μέγεθος ωοθήκης < 8 εκ.
Μέτριος	<ul style="list-style-type: none"> • Μέτριο κοιλιακό άλγος • Ναυτία +/- έμετοι • Υπερηχογραφική ένδειξη ασκίτη • Μέγεθος ωοθήκης 8-12 εκ.
Σοβαρός	<ul style="list-style-type: none"> • Κλινικός ασκίτης (+/- υδροθώρακας) • Ολιγουρία (<300ml/ημέρα ή < 30ml/ώρα) • Αιμοσυμπύκνωση (Hct>45) • Υπονατρίαμια (Na < 135 mmol/l) • Υπερκαλιαιμία (K > 5 mmol/l) • Υπολευκωματιναιμία (albumin < 35 gr/l) • Υπο-οσμωτικότητα (osm < 282 mOsm/kg) • Μέγεθος ωοθήκης > 12 εκ.
Κρίσιμος	<ul style="list-style-type: none"> • Ασκίτης υπό τάση / υδροθώρακας • Αιματοκρίτης > 55 • Λευκά αιμοσφαίρια > 25.000/ml • Ολιγουρία ή ανουρία • Θρομβοεμβολικά επεισόδια • Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS)

Σπάνια, το OHSS μπορεί να σχετίζεται με απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής ανεπάρκειας, του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS), της αιμορραγίας από ρήξη των ωοθηκών και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων [1,2,22-24]. Ο ακριβής κίνδυνος θνησιμότητας από το OHSS είναι άγνωστος, επειδή υπάρχει υποχρεωτική φόρμα καταγραφής για τέτοιες περιπτώσεις σε διεθνές επίπεδο. Έχουν αναφερθεί τρεις θάνατοι από OHSS σε 100.000 κύκλους IVF μεταξύ 1984 και 2008 στην Ολλανδία [1]. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι σε 209 περιπτώσεις σοβαρού ή κρίσιμου OHSS σε 73 492 κύκλους IVF που διεξήχθησαν μεταξύ 1987 και 1996 στο Ισραήλ [25]. Δεν αναφέρθηκε κανένας θάνατος από OHSS σε 119.000 κύκλους IVF κατά την περίοδο 2006-2008 στο Ηνωμένο Βασίλειο [26] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ **Πώς γίνεται η αξιολόγηση ασθενών με OHSS;**

Οι γυναίκες που εμφανίζουν συμπτώματα ενδεικτικά OHSS θα πρέπει να αξιολογούνται από κλινικό ιατρό εάν υπάρχει κάποια αμφιβολία σχετικά με τη διάγνωση ή εάν η βαρύτητα του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη από ήπια (βαθμίδα σύστασης D).

Ο στόχος της αρχικής αξιολόγησης είναι η διάγνωση και η αξιολόγηση της σοβαρότητας του ΟΗSS. Οι γυναίκες με ήπια συμπτώματα ΟΗSS μπορούν σε πρώτη φάση να αξιολογηθούν μέσω τηλεφώνου. Είναι σημαντικό για το προσωπικό που επικοινωνεί με τις γυναίκες μέσω τηλεφώνου να έχει σαφή εικόνα των συμπτωμάτων για να κρίνει τις γυναίκες που θα απαιτούν κλινική εξέταση. Σημαντικά σημεία που θα πρέπει να σημειωθούν στο ιστορικό καθορίζονται στον Πίνακα 1. Θα πρέπει να γίνει ειδική έρευνα για σημαντικό κοιλιακό άλγος, δύσπνοια ή υποκειμενική εντύπωση μειωμένης παραγωγής ούρων γιατί αυτά τα συμπτώματα μπορεί να υποδεικνύουν σοβαρό ΟΗSS και εμφάνιση συγκεκριμένων αναπνευστικών, νεφρικών ή άλλων επιπλοκών από τις ωσθήκες [23,24,27] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Η κλινική αξιολόγηση επιτρέπει την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις (Πίνακας 2) που θα διευκρινίσουν τη διάγνωση και τη σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ **Πότε είναι δυνατή η εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των ασθενών με ΟΗSS;**

Η διαχείριση εξωτερικών ασθενών είναι κατάλληλη για γυναίκες με ήπιο ή μέτριο ΟΗSS και σε εξαιρετικά επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις με σοβαρό ΟΗSS (βαθμίδα σύστασης D).

Ορισμένες αναδρομικές μελέτες [28-30] έχουν περιγράψει την αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρό ΟΗSS σε εξωτερική βάση. Σε σειρά 48 γυναικών με μέτριο έως σοβαρό ΟΗSS που αντιμετωπίστηκε σε εξωτερικό ιατρείο με διακοπική εκκενωτική παρακέντηση και ενυδάτωση, ο μέσος αριθμός επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία ήταν $3,4 \pm 0,45$ με απαραίτητη τελικά νοσηλεία στο 8,4% των γυναικών [29]. Όμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν και σε αναδρομική σειρά 146 διακοπικών εκκενωτικών παρακεντήσεων σε εξωτερική βάση σε 96 γυναίκες με ΟΗSS, χωρίς αναφερόμενες επιπλοκές που να σχετίζονται με τη διαδικασία [30]. Από αναδρομική σειρά 99 γυναικών με κίνδυνο για ΟΗSS στο Ηνωμένο Βασίλειο, τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια [31]. Οι γυναίκες έλαβαν καθημερινή τηλεφωνική κλήση από νοσοκόμα και η παραπομπή τους σε γιατρό γινόταν όπου ήταν απαραίτητο. Οι γυναίκες παρακολούθησαν για ένα μέσο όρο 8 ημερών μετά την

ωληψία και καμία γυναίκα δεν είχε επιπλοκές που σχετίζονταν με το ΟΗSS. Παρακέντηση διεξήχθη σε 7,1% των γυναικών ενώ η εισαγωγή στο νοσοκομείο τελικά χρειάστηκε στο 4% των γυναικών, με μέσο όρο εισαγωγής 2 ημερών (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ **Ποιες είναι οι θεραπευτικές επιλογές για την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των ασθενών με ΟΗSS;**

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση του ΟΗSS θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα σχετικά με την παρακολούθηση του ισοζυγίου προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών. Επιπλέον, πρέπει να παρέχονται στοιχεία επικοινωνίας με ειδικό για παροχή συμβουλευτικής (βαθμίδα σύστασης D).

Για αναλγησία μπορεί να χρησιμοποιηθεί παρακεταμόλη ή κωδεΐνη. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη πρέπει να αποφεύγονται, καθώς μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τη νεφρική λειτουργία (βαθμίδα σύστασης D).

Οι γυναίκες με σοβαρό ΟΗSS που αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη [33]. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξατομικευθεί, λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου της ασθενούς και την επίτευξη κύησης (βαθμίδα σύστασης D).

Η παρακέντηση του ασκτικού υγρού μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερικό ιατρείο υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση (βαθμίδα σύστασης D).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση ανταγωνιστών GnRH ή αγωνιστών ντοπαμίνης στη θεραπεία του ήδη εγκατεστημένου ΟΗSS (βαθμίδα σύστασης D).

Στις γυναίκες με ΟΗSS θα πρέπει να παρέχονται σαφείς προφορικές και γραπτές οδηγίες για την κατάσταση αυτή. Δεν υπάρχουν ειδικές μελέτες για την καθοδήγηση σχετικά με την πρόσληψη υγρών. Ωστόσο, αυτό που φαίνεται λογικό είναι να ενθαρρύνουμε τους ασθενείς να καταναλώνουν υγρά μόνο επί δίψας [32]. Πρέπει να συνιστάται η πρόσληψη τουλάχιστον 1 λίτρου την ημέρα. Η καταγραφή του ισοζυγίου προσλαμβανόμενων – αποβαλλόμενων από τους ίδιους τους

ασθενείς μπορεί να βοηθήσει. Σε περίπτωση παραγωγής ούρων μικρότερης από 1000 ml ανά 24 ώρες ή θετικού ισοζυγίου υγρών, μεγαλύτερου από 1000 ml σε διάστημα 24 ωρών θα πρέπει να επανεκτιμάται η βαρύτητα της κατάστασης (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Ορισμένες σειρές αναδρομικών περιπτώσεων περιγράφουν εκκενωτική παρακέντηση εξωτερικών ασθενών σε γυναίκες με σοβαρή μορφή OHSS [29-31].

Μια μελέτη παρατήρησης [33] έχει προτείνει ότι η χορήγηση GnRH ανταγωνιστή μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερη υποχώρηση του συνδρόμου. Μικρές μελέτες παρατήρησης [34, 35] δείχνουν επίσης ότι οι αγωνιστές της ντοπαμίνης μπορεί να έχουν ευεργετικό ρόλο στην θεραπεία του εγκατεστημένου OHSS.

➤ **Πως γίνεται η παρακολούθηση (follow-up) των εξωνοσοκομειακών ασθενών με OHSS;**

Οι γυναίκες με OHSS που αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση θα πρέπει να επανεξετάζονται επειγόντως εάν αναπτυχθούν συμπτώματα ή σημεία επιδείνωσης του συνδρόμου. Ελλείψει αυτών, επανεξέταση κάθε 2-3 ημέρες είναι επαρκής.

Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να επαναληφθούν αν θεωρηθεί ότι η σοβαρότητα του OHSS επιδεινώνεται. Ο αιματοκρίτης είναι ένας χρήσιμος οδηγός για το βαθμό ελάττωσης του ενδοαγγειακού όγκου (βαθμίδα σύστασης D).

Στην πλειοψηφία των γυναικών με OHSS, η κατάσταση είναι αυτοπεριοριζόμενη σε μια περίοδο 7-10 ημερών. Η ενδογενής αύξηση της hCG αν επιτευχθεί κύηση, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση του OHSS (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Οι κλινικοί ιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να προσέχουν για σημεία επιδείνωσης της βαρύτητας του OHSS (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Αυτά περιλαμβάνουν:

- αύξηση της κοιλιακής διάτασης και του πόνου
- δύσπνοια
- ταχυκαρδία ή υπόταση
- μειωμένη παραγωγή ούρων (μικρότερη από 1000 ml / 24 ώρες) ή θετικό ισοζύγιο υγρών (περισσότερο από 1000 ml / 24 ώρες)
- αύξηση βάρους και της κοιλιακής περιφέρειας
- αύξηση του αιματοκρίτη (μεγαλύτερη από 45) [36,37]

➤ **Πότε κρίνεται απαραίτητη η εισαγωγή ασθενών με OHSS στο νοσοκομείο;**

Η εισαγωγή στο νοσοκομείο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες που:

- Δεν είναι σε θέση να επιτύχουν ικανοποιητικό έλεγχο του πόνου.
- Δεν μπορούν να διατηρήσουν επαρκή πρόσληψη υγρών λόγω ναυτίας.
- Παρουσιάζουν σημεία επιδείνωσης του OHSS παρά τους εξωνοσοκομειακούς θεραπευτικούς χειρισμούς.
- Δεν είναι σε θέση να προσέρχονται για τακτική παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία.
- Έχουν OHSS κρίσιμης βαρύτητας (βαθμίδα σύστασης D).

Η αξία της εισαγωγής έγκειται στη δυνατότητα στενότερης παρακολούθησης, και ευκολότερης παρέμβασης. Αυτό είναι ζωτικής σημασίας για τη φροντίδα των γυναικών με κρίσιμο OHSS, οι οποίες ενδέχεται να βρίσκονται σε άμεσο κίνδυνο για επιπλοκές ή που έχουν ήδη αναπτύξει επιπλοκές που μπορεί να απαιτούν εντατική θεραπεία. Ωστόσο, κάθε περίπτωση πρέπει να εξετάζεται εξατομικευμένα.

Η ανάγκη παρακέντησης δεν είναι από μόνη της απόλυτος λόγος για εισαγωγή σε νοσοκομείο, αν και σε πολλά νοσοκομεία μπορεί να μην είναι εύκολη η πρόσβαση σε εκκενωτική παρακέντηση και αντικατάσταση όγκου σε επίπεδο εξωτερικών ιατρείων (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

➤ **Ποιοι πρέπει να μεριμνούν για την αντιμετώπιση ασθενών με OHSS στο νοσοκομείο;**

Θα πρέπει να αναζητηθεί πολυεπιστημονική βοήθεια για τη φροντίδα γυναικών με κρίσιμο OHSS και σοβαρό OHSS που έχουν εμμένουσα αιμοσυμπύκνωση και αφυδάτωση. Ένας κλινικός ιατρός με εμπειρία στη διαχείριση του OHSS θα πρέπει να φέρει τη γενική ευθύνη της ασθενούς και το συντονισμό με τους υπόλοιπους ειδικούς. Επί ύπαρξης χαρακτηριστικών κρίσιμου OHSS υπάρχει ανάγκη για εντατική φροντίδα (βαθμίδα σύστασης D).

Ασθενείς με σοβαρό OHSS όπου η αφυδάτωση και η αιμοσυμπύκνωση παραμένουν παρά την επαρκή αναπλήρωση υγρών μπορεί να χρειαστούν στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση, για την

οποία απαιτείται η συνδρομή αναισθησιολόγων ή/ και εντατικολόγων. Συγκεκριμένες επιπλοκές όπως θρομβοεμβολικά συμβάματα, το ARDS και η νεφρική ανεπάρκεια απαιτούν συνδρομή από τις σχετικές ειδικότητες [36] (επίπεδο τεκμηρίωσης 4). Τα κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θα πρέπει να διατηρούν στενή επαφή με τις μονάδες επειγόντων περιστατικών, έτσι ώστε να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη εμπειρογνωμοσύνη για τη φροντίδα των γυναικών που έχουν εισαχθεί με OHSS.

➤ **Πώς πρέπει γίνεται η ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση ασθενών με OHSS;**

Οι γυναίκες που γίνονται δεκτές νοσηλεύονται με OHSS θα πρέπει να αξιολογούνται τουλάχιστον μία φορά την ημέρα. Η συχνότερη αξιολόγηση απαιτείται για γυναίκες με κρίσιμο OHSS και για εκείνες με επιπλοκές από το σύνδρομο (βαθμίδα σύστασης D).

Η ενδονοσοκομειακή παρακολούθηση των ασθενών με OHSS στοχεύει στην παρακολούθηση των αλλαγών στη βαρύτητα της νόσου και στην αντίχνευση τυχόν επιπλοκών σε πρώιμο στάδιο. Το σωματικό βάρος, η περίμετρος της κοιλίας και το ισοζύγιο υγρών θα πρέπει να μετριοούνται σε καθημερινή βάση, μαζί με πλήρη αιματολογικό έλεγχο που περιλαμβάνει έλεγχο αιματοκρίτη, λευκών αιμοσφαιρίων, ηλεκτρολυτών ορού, ωσμωτικότητας και ηπατικών δοκιμασιών. Ανάλογα με τα κλινικά χαρακτηριστικά, μπορεί να ζητηθούν αέρια αίματος, ΗΚΓ, ακτινογραφία θώρακα και άλλες απεικονίσεις.

Η αύξηση της κοιλιακής περιμέτρου, η αύξηση βάρους, η ολιγουρία με θετικό ισοζύγιο και αυξημένο αιματοκρίτη αποτελούν σημεία επιδείνωσης του OHSS. Αντιθέτως, η διούρηση, η ομαλοποίηση του αιματοκρίτη, η μείωση της κοιλιακής περιμέτρου και του σωματικού βάρους, σηματοδοτούν την ύφεση του OHSS [36, 37]. Τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης έχειδειχθεί ότι συσχετίζονται με άλλους δείκτες του OHSS, όπως η κοιλιακή περίμετρος και το βάρος, και μπορεί να έχουν κάποιο ρόλο στην παρακολούθηση της σοβαρότητας του συνδρόμου [38] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ **Ποια είναι η συμπτωματική αγωγή για την αντιμετώπιση των ενδονοσοκομειακών ασθενών με OHSS;**

Αναλγητικά και αντιεμετικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε γυναίκες με OHSS, αποφεύγοντας τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα φάρμακα που αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (βαθμίδα σύστασης D).

Η ανακούφιση από κοιλιακό πόνο και ναυτία αποτελεί σημαντικό μέρος της υποστηρικτικής φροντίδας των γυναικών με OHSS. Η αναλγησία με παρακεταμόλη και οπιούχα, αν απαιτείται, είναι κατάλληλη, ενώ τα ΜΣΑΦ θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς ενδέχεται να θέσουν σε κίνδυνο τη νεφρική λειτουργία [27]. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο έντονος πόνος μπορεί να σηματοδοτεί μία επιπλοκή όπως συστροφή ή ρήξη των ωοθηκών, έκτοπη κύηση ή πυελική φλεγμονή (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ **Πως επιτυγχάνεται η ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών των ενδονοσοκομειακών ασθενών με OHSS;**

Η αντικατάσταση των υγρών per os, καθοδηγούμενη από τη δίψα, είναι η πιο ασφαλής προσέγγιση στη διόρθωση της μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου (βαθμίδα σύστασης D). Γυναίκες με επίμονη αιμοσυμπύκνωση παρά την αντικατάσταση όγκου με ενδοφλέβια κολοειδή μπορεί να χρειαστούν επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση με τη συνδρομή αναισθησιολόγου (βαθμίδα σύστασης D).

Τα διουρητικά θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς εξαντλούν περαιτέρω τον ενδοαγγειακό όγκο, αλλά μπορεί να βοηθήσουν εάν η ολιγουρία επιμένει παρά την επαρκή αντικατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου και την παρακέντηση του ασκίτη.

Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με το βέλτιστο τρόπο για τη ρύθμιση του ισοζυγίου των υγρών σε γυναίκες με OHSS. Η απότομη προσπάθεια ενδοφλέβιας θεραπείας με κρυσταλλοειδή μπορεί να επιδεινώνει τον ασκίτη λόγω της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας. Ως εκ τούτου, η στοματική οδός πρέπει να χρησιμοποιηθεί για ενυδάτωση όπου είναι εφικτό [32]. Μερικοί ασθενείς μπορεί να χρειαστούν αποτελεσματική χορήγηση αναλγησίας και αντιεμετικών προκειμένου να διατηρηθεί επαρκής ισορροπία υγρών (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Οι έντονα αφυδατωμένες γυναίκες μπορεί να χρειαστούν αρχικά θεραπεία με ενδοφλέβια

κρυσταλλοειδή για να διορθώσουν την ισορροπία υγρών, ακολουθούμενη από λήψη υγρών από στόματος για τη διατήρηση της ενυδάτωσης. Η χρήση κολλοειδών διαλυμάτων έχει θεωρητικά πλεονεκτήματα για την αρχική επανυδάτωση. Το διάλυμα ανθρώπινης αλβουμίνης 25% μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διογκωτής όγκου πλάσματος σε δόσεις 50-100 g, εγχύεται σε 4 ώρες και επαναλαμβάνεται ανά 4 έως 12 ώρες [36]. Αυστηρή καταγραφή ισοζυγίου υγρών θα πρέπει να ακολουθείται για αυτούς τους ασθενείς (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Η έντονη αιμοσυμπύκνωση ή η χαμηλή παραγωγή ούρων παρά την επαρκή αποκατάσταση από κολλοειδή αποτελεί ένδειξη για την αναζήτηση βοήθειας από ειδικό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η συνεχής καταγραφή της παραγωγής ούρων και η επεμβατική αιμοδυναμική παρακολούθηση μπορεί να βοηθήσει στην ρύθμιση της χορήγησης υγρών με μεγαλύτερη ακρίβεια. Η ολιγουρία παρά την επαρκή αντικατάσταση υγρών μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να ανταποκριθεί σε εκκενωτική παρακέντηση [39]. Μικρές μη τυχαιοποιημένες μελέτες [40,41] περιγράφουν τη χρήση ενδοφλέβιας ντοπαμίνης ή από του στόματος δοκαρπαμίνης στη θεραπεία σοβαρού OHSS. Οι παρεμβάσεις αυτές που είναι περιορισμένης αξίας, λόγω έλλειψης επαρκών μελετών θα πρέπει να διεξάγονται μόνο υπό στενή παρακολούθηση από ειδικούς (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Τα διουρητικά έχουν χρησιμοποιηθεί στη ρύθμιση του ισοζυγίου υγρών σε γυναίκες με OHSS, αλλά η χρήση τους ενέχει τον κίνδυνο επιδείνωσης της υποογκαιμίας, εάν τα διουρητικά χορηγούνται χωρίς προηγουμένως την διόρθωση της αφυδάτωσης. Ωστόσο, η προσεκτική χρήση των διουρητικών μπορεί να είναι κατάλληλη σε γυναίκες που συνεχίζουν να εμφανίζουν ολιγουρία παρά την επαρκή αντικατάσταση υγρών, ιδιαίτερα εάν έχει γίνει εκκενωτική παρακέντηση του ασκίτη που μπορεί να συνέβαλε στην ολιγουρία [36,42] (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

➤ Πως επιτυγχάνεται η αντιμετώπιση του ασκίτη σε ασθενείς με OHSS;

Η παρακέντηση ενδείκνυται σε:

- σοβαρή κοιλιακή διάταση και κοιλιακό άλγος λόγω ασκίτη
- δυσκολία στην αναπνοή που είναι δευτεροπαθής λόγω ασκίτη και αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης

- ολιγουρία παρά την επαρκή αποκατάσταση του όγκου, δευτερογενής στην αύξηση της αύξησης ενδοκοιλιακής πίεσης που προκαλεί μειωμένη νεφρική αιμάτωση (βαθμίδα σύστασης D).

Η παρακέντηση πρέπει να γίνεται υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση και μπορεί να πραγματοποιείται κοιλιακά ή κοιλικά (βαθμίδα σύστασης C).

Η ενδοφλέβια θεραπεία με κολλοειδή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες στις οποίες αφαιρούνται μεγάλοι όγκοι υγρών με παρακέντηση (βαθμίδα σύστασης D).

Η παρακέντηση πρέπει να γίνεται με υπερηχογραφική καθοδήγηση για να αποφευχθεί ο τραυματισμός στις αυξημένου μεγέθους και αγγειώσης ωοθήκες. Η παρακέντηση από την κοιλιακή χώρα επιτρέπει και την εισαγωγή ενός καθετήρα παροχέτευσης και αυτό μπορεί να ελαχιστοποιήσει την ανάγκη για επανάληψη της παρακέντησης (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία στη βιβλιογραφία όσον αφορά στη βέλτιστη ποσότητα ασκίτικου υγρού που πρέπει να αφαιρεθεί, στο ρυθμό με τον οποίο πρέπει γίνεται η εκκένωση ή στην οδό προσπέλασης. Οι ασθενείς με OHSS είναι νεότερης ηλικιακής ομάδας και είναι πιθανό να προσαρμόζονται ευκολότερα στην απομάκρυνση μεγάλων όγκων ασκίτη από τους ηλικιωμένους ασθενείς με κακοήγη ασκίτη που μπορεί να παρουσιάσουν σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές σε τέτοιες καταστάσεις [36,43]. Σε μια σειρά 146 εκκενωτικών παρακεντήσεων που πραγματοποιήθηκαν για τη διαχείριση του OHSS σε 96 ασθενείς, ο μέσος όγκος υγρού που αφαιρέθηκε ήταν 2155 ml χωρίς καμία επιπλοκή [30], ενώ έχει περιγραφεί ακόμα και εκκένωση 7,5 λίτρων ασκίτη μέσα σε 3 ώρες και 45 συνολικών λίτρων σε σειριακές κοιλιακές παρακεντήσεις με υποστηρικτική αντικατάσταση υγρών χωρίς καμία επιπλοκή [44] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Έχει προταθεί ότι η πρόωγη παροχέτευση ασκίτη για τη μείωση της ενδοκοιλιακής πίεσης σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό OHSS μπορεί να προλάβει την πρόοδο της νόσου και να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών που σχετίζονται με αυτή την κατάσταση [45] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Πως θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με OHSS;

Οι γυναίκες με σοβαρό ή κρίσιμο ΟΗSS και εκείνες που νοσηλεύονται με ΟΗSS θα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (XMBH) (βαθμίδα σύστασης C). Η διάρκεια της χορήγησης XMBH θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και το αποτέλεσμα της θεραπείας (βαθμίδα σύστασης D).

Οι γυναίκες με μέτριο ΟΗSS θα πρέπει να αξιολογούνται για προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση και επί ενδείξεων να συστήνεται χρήση αντιθρομβωτικών ελαστικών καλτσών ή XMBH.

Εκτός από τα συνηθισμένα συμπτώματα και σημεία θρομβοεμβολικών επεισοδίων, θα πρέπει να τίθεται η υποψία και σε γυναίκες με ΟΗSS που εμφανίζουν ασυνήθιστα νευρολογικά συμπτώματα, ακόμη και αν τα παρουσιάζουν αρκετές εβδομάδες μετά την ύφεση του ΟΗSS (βαθμίδα σύστασης D).

Το σοβαρό ΟΗSS είναι μια δυνητικά θρομβογόνο κατάσταση λόγω της αιμοσυμπύκνωσης και της δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου. Η επίπτωση της θρόμβωσης εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 0,7% και 10% των περιπτώσεων του ΟΗSS. Σε αναδρομική μελέτη 964.532 τοκετών στη Σουηδία κατά την περίοδο 1999-2008 η επίπτωση φλεβοθρόμβωσης κατά το πρώτο τρίμηνο στις μη-IVF εγκυμοσύνες ήταν 0,2 ανά 1000 γυναίκες, ενώ η επίπτωση στις εγκυμοσύνες με εξωσωματική γονιμοποίηση χωρίς ΟΗSS ήταν 0,8 ανά 1000 γυναίκες σε σύγκριση με τα 16,8 συμβάντα φλεβοθρόμβωσης ανά 1000 γυναίκες για τις ασθενείς που εμφάνισαν ΟΗSS (OR 99,7, 95% CI 61.6-161.1) [46] (επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες σχετικά με την αξία της θρομβοπροφύλαξης σε γυναίκες με σοβαρό ΟΗSS. Ωστόσο, η επίπτωση αυτής της επιπλοκής και η πιθανώς απειλητική για τη ζωή φύση της επιπλοκής αυτής σημαίνει ότι η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με σοβαρό ΟΗSS και εκείνες με παράγοντες κινδύνου όπως μειωμένη κινητικότητα, παχυσαρκία ή προϋπάρχουσα θρομβοφιλία. Οι αντιθρομβωτικές κάλτσες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που νοσηλεύονται με ΟΗSS για τις οποίες η χημική θρομβοπροφύλαξη αντενδείκνυται, καθώς ενδέχεται να έχουν μειωμένη κινητικότητα [47] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Δεν υπάρχει συμφωνία για τη διάρκεια χορήγησης της θρομβοπροφύλαξης σε γυναίκες με ΟΗSS.

Αρκετές αναφορές περιπτώσεων περιγράφουν θρομβοεμβολικά επεισόδια που εμφανίζονται εβδομάδες μετά την ύφεση του ΟΗSS, ιδιαίτερα σε σχέση με την εγκυμοσύνη. Η πλειονότητα των όψιμων αυτών επεισοδίων φαίνεται να εμφανίζονται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, σε γυναίκες με σοβαρό ΟΗSS και επίτευξη κύησης, η XMBH πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέχρι το τέλος του πρώτου τριμήνου [47,48] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Η θρόμβωση στις γυναίκες με ΟΗSS συχνά μπορεί να περιλαμβάνει και το αρτηριακό σύστημα. Συνεπώς, οι κλινικοί ιατροί πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για ασθενείς που παρουσιάζουν ασυνήθιστα συμπτώματα όπως ζάλη, απώλεια όρασης και πόνο στον αυχένα ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά την ύφεση του ΟΗSS [13,48].

➤ *Πότε έχει ένδειξη η χειρουργική θεραπεία σε ασθενείς με ΟΗSS;*

Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με ΟΗSS εάν υπάρχει συστροφή ή ρήξη ωοθήκης ή έκτοπη κύηση και θα πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρο χειρουργό (βαθμίδα σύστασης D).

Ο κίνδυνος συστροφής ή ρήξης των ωοθηκών φαίνεται να είναι αυξημένος στις γυναίκες με ΟΗSS, ιδιαίτερα επί επίτευξης εγκυμοσύνης [24,49]. Η χρήση doppler είναι χρήσιμη για τη διάγνωση και η αντιμετώπιση είναι λύση της συστροφής ωοθηκών με λαπαροσκόπηση ή λαπαροτομία (επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

➤ *Ποιοι είναι οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την κύηση και ΟΗSS;*

Οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται ότι οι εγκυμοσύνες που επιπλέκονται από το ΟΗSS μπορεί να εμφανίσουν αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού (βαθμίδα σύστασης C).

Δεν έχει φανεί από μελέτες αύξηση του κινδύνου αποβολής κατά την εμφάνιση κύησης από κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που επιπλέκονται με ΟΗSS σε σύγκριση με κύκλους χωρίς ΟΗSS [50-52], αν και ορισμένες αναφορές περιστατικών υποδεικνύουν αυξημένο ποσοστό απώλειας κύησης στις γυναίκες με πρόωμο, αλλά όχι όψιμο, ΟΗSS [51].

Τα δεδομένα σχετικά με τις μεταγενέστερες επιπλοκές σε κησίες που επιπλέκονται από το OHSS είναι περιορισμένα, με αναφορές για υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας (21,2% έναντι 9,2%) και προωρότητας (36% έναντι 10,7%) σε κησίες OHSS σε σύγκριση με κησίες από IVF χωρίς OHSS [52], αλλά και αναφορές για αυξημένο κίνδυνο προωρότητας μόνο στις μονήρεις, αλλά όχι στις πολύδυμες κησίες, με OHSS συγκριτικά με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου IVF κησεων χωρίς OHSS [53] (επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

➤ Πώς μπορεί να προληφθεί το OHSS;

Η πρόληψη του OHSS αποτελεί προτεραιότητα και καλή ιατρική πρακτική στην τρέχουσα πρακτική της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η πρόληψη μπορεί να βελτιστοποιηθεί αναγνωρίζοντας αρχικά τους παράγοντες κινδύνου και εξατομικεύοντας τα σχήματα πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, χρησιμοποιώντας την ελάχιστη απαιτούμενη δόση και διάρκεια θεραπείας με γοναδοτροπίνες, αλλά κυρίως με την επιλογή του πρωτοκόλλου και τέλος με την αναστολή χορήγησης χοριακής γοναδοτροπίνης για την ωρίμανση των ωαρίων πριν την ωοληψία.

➤ Επηρεάζει το πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών τον κίνδυνο για OHSS;

Το πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή συνιστάται για τις γυναίκες με αναμενόμενη υψηλή απάντηση στη διέγερση, όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βαθμίδα σύστασης C).

Δεν υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία ότι η χορήγηση κλομιφαίνης ανεξάρτητα μειώνει τον κίνδυνο OHSS.

Πολλές μελέτες αποδεικνύουν ότι πρωτόκολλα GnRH ανταγωνιστή σχετίζονται με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης OHSS σε σύγκριση με πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν GnRH αγωνιστή. Ο μηχανισμός θεωρείται ότι σχετίζεται με μείωση στα επίπεδα της κυκλοφορούσας οιστραδιόλης που παρατηρήθηκε στα πρωτόκολλα GnRH ανταγωνιστή. Σε τυχαioποιημένη μελέτη 1.050 ασθενών η επίπτωση του σοβαρού OHSS ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα GnRH ανταγωνιστή σε σύγκριση με την ομάδα του GnRH αγωνιστή (5,1% έναντι 8,9%) χωρίς να υπάρχει

διαφορά στη γέννηση ζώντων νεογνών ανάμεσα στις 2 ομάδες [54]. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνονται και από μικρότερες τυχαioποιημένες μελέτες [55-58] (επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

Δεν είναι σαφές εάν η προσθήκη της κλομιφαίνης ως μέρος ενός πρωτοκόλλου διέγερσης με ανταγωνιστή GnRH μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης OHSS, καθώς οι μελέτες είναι λίγες [59,60], ωστόσο αυτή η μείωση του κινδύνου μπορεί να είναι αποτέλεσμα του διαφορετικού πρωτοκόλλου διέγερσης (επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

➤ Μπορεί η χορήγηση ασπιρίνης να μειώσει τον κίνδυνο για OHSS;

Η χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης OHSS (βαθμίδα σύστασης D).

Σε δύο τυχαioποιημένες μελέτες σχετικά με τη χρήση της ασπιρίνης για την πρόληψη του OHSS, οι ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη μόνη ή σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη από την πρώτη ημέρα του εμμηνορρυσιακού κύκλου, όταν έγινε η εξωσωματική γονιμοποίηση ως την επόμενη έμμηνο ρύση, το αρνητικό τεστ κύησης ή την υπερηχογραφική ανίχνευση εμβρυϊκής καρδιακής λειτουργίας είχαν χαμηλότερη επίπτωση σοβαρού OHSS (1,7% έναντι 6,5%) [61,62] (επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

➤ Μπορεί η χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) να μειώσει τον κίνδυνο για OHSS;

Η χορήγηση μετφορμίνης μειώνει τον κίνδυνο OHSS σε ασθενείς με PCOS. (βαθμίδα σύστασης A).

Η μετφορμίνη είναι ένα φάρμακο ευαισθητοποιητικό της ινσουλίνης που έχει μελετηθεί ευρέως σε ασθενείς με PCOS και μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης OHSS σε ασθενείς με PCOS χωρίς διαφορές στα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης, στα ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών και στις αυτόματες αποβολές μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν μετφορμίνη σε σχέση με αυτούς που δε λαμβάνουν [63, 64] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1-).

➤ Μπορεί η πρακτική της απόσυρσης γοναδοτροπινών (coasting) να μειώσει τη συχνότητα του OHSS;

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για τη χρήση του coasting στην πρόληψη του OHSS.

Η αρχή πίσω από την απόσυρση των γοναδοτροπινών είναι η μείωση του αριθμού των μικρών θυλακίων και της δεξαμενής των κοκκιωδών κυττάρων με απόπτωση ως αποτέλεσμα της παρακράτησης της διέγερσης από γοναδοτροπίνες. Κατά τη διάρκεια του coasting, τα επίπεδα οιστραδιόλης αρχικά αυξάνονται και στη συνέχεια πέφτουν, υποδηλώνοντας ότι τα κυρίαρχα ωοθυλάκια είναι ικανά να συνεχίσουν να αναπτύσσονται παρά την έλλειψη διέγερσης εξωγενούς γοναδοτροπίνης, ενώ τα ενδιάμεσα μεγέθη παθαίνουν ατρησία. Ο αριθμός των υποδοχέων LH / hCG στα υπόλοιπα κοκκώδη κύτταρα μειώνεται μειώνοντας έτσι την ποσότητα ωχρινοποίησης και της ενεργοποίησης των αγγειοδραστικών διεγερτικών παραγόντων όπως ο VEGF.

Η πρακτική του coasting συγκριτικά με κρυσυντήρηση [65], χορήγηση αλβουμίνης [66] ή με αναρρόφηση ωοθυλακίων [67], δεν έχει φανεί να υπερέχει έναντι των άλλων μεθόδων στη μείωση του κινδύνου για OHSS, γεγονός που υποστηρίζεται και από μετά-ανάλυση της Cochrane [68], που κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το coasting σχετίζεται μόνο με ανάκτηση λιγότερων ωαρίων στην ωοληψία (επίπεδο τεκμηρίωσης 2++).

➤ **Μπορεί η χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης στο χρονικό στάδιο της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης OHSS;**

Η έναρξη χορήγησης αγωνιστών ντοπαμίνης την ημέρα της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων και για διάστημα κάποιων ημερών μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης OHSS (επίπεδο τεκμηρίωσης 1).

Η παθοφυσιολογία του συνδρόμου OHSS είναι αποτέλεσμα της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας ωοθηκικών και περιτοναϊκών τριχοειδών αγγείων λόγω της υπερέκκρισης του παράγοντα VEGF από τις ωοθήκες. Έχει προταθεί πως η χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης, όπως η καμπεργολίνη, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS, λόγω μείωσης της έκκρισης του παράγοντα VEGF. Συστηματική ανασκόπηση μελετών που συνέκριναν την καμπεργκολίνη με τη μη χορήγηση κάποιου σκευάσματος κατέδειξε μείωση OHSS (RR 0.38 (C.I. 0.29-0.51, P<.00001),

χωρίς επίπτωση στα ποσοστά κύησης (RR 1.02, 95% CI 0.78-1.34).

- Leitao VM, Moroni RM, Seko LM, Nastro CO, Martins WP. Cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2014;101: 664–75. Level III.

➤ **Μπορεί η κρυσυντήρηση να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης OHSS;**

Η κρυσυντήρηση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης OHSS (επίπεδο τεκμηρίωσης Grade B: fair evidence to support recommendations).

Η προγραμματισμένη κρυσυντήρηση όλων των εμβρύων και η μετάθεση της εμβρυομεταφοράς σε δεύτερο χρόνο μπορεί να εφαρμοστεί για να αποφευχθεί η ενδογενής παραγωγή χοριακής γοναδοτροπίνης, η οποία ενδέχεται να επιδεινώσει τα συμπτώματα και τη διάρκεια ενός όψιμου OHSS.

- Shaker AG, Zosmer A, Dean N, Bekir JS, Jacobs HS, Tan SL. Comparison of intravenous albumin and transfer of fresh embryos with cryopreservation of all embryos for subsequent transfer in prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996;65:992–6. Level I.
- Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli C, Fortini D, Selman HA, Feliciani E. Elective cryopreservation of all pronucleate embryos in women at risk of ovarian hyperstimulation syndrome: efficiency and safety. *Hum Reprod* 1999;14:1457–60. Level I.

➤ **Μπορεί η χορήγηση αλβουμίνης να μειώσει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS;**

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση αλβουμίνης μειώνει την πιθανότητα εκδήλωσης OHSS (grade C: there is insufficient evidence to support the recommendation).

Η αλβουμίνη έχει χαμηλό μοριακό βάρος με μέση ημίσεια ζωή 20 ημέρες. Καθώς αυξάνει την ογκοτική πίεση του πλάσματος ενδέχεται να ανταγωνίζεται τη δράση της αγγειοτενσίνης II στην αγγειακή διαπερατότητα. Επιπλέον, η αλβουμίνη μπορεί να δεσμεύει αγγειοδραστικές ουσίες που σχετίζονται με το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης, όπως και τον παράγοντα VEGF. Ωστόσο, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενα

όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της αλβουμίνης στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης OHSS. Επιπλέον, η αλβουμίνη είναι προϊόν αίματος και ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις, αναφυλακτικές αντιδράσεις, όπως και να οδηγήσει σε μετάδοση ιογενών νόσων.

- Jee BC, Suh CS, Kim YB, Kim SH, Choi YM, Kim JG, et al. Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2010;70:47-54. Level III.
- Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC. Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011;95:188-96, 196 e1-3. Level III.

➤ **Πώς πρέπει να γίνεται η τελική ωρίμανση των ωαρίων για να μειωθεί η πιθανότητα OHSS;**

Για την τελική ωρίμανση ωοκυττάρων συνιστάται η χορήγηση GnRH αγωνιστή σε γυναίκες που διατρέχουν κίνδυνο OHSS (βαθμίδα σύστασης A).

Η στρατηγική freeze all (κατάψυξη όλων των εμβρύων) συνιστάται για την εξάλειψη του κινδύνου όψιμου OHSS και είναι εφαρμόσιμη τόσο στα πρωτόκολλα GnRH αγωνιστή όσο και σε πρωτόκολλα με ανταγωνιστές GnRH (βαθμίδα σύστασης D).

Εάν δεν χρησιμοποιείται ή δεν προτιμάται η στρατηγική freeze - all σε ασθενείς με κίνδυνο OHSS, η χρήση μειωμένης δόσης hCG ή αγωνιστή GnRH για την τελική ωρίμανση των ωαρίων συνιστάται εξίσου σε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή (βαθμίδα σύστασης D).

Η χρήση GnRH αγωνιστή έχει φανεί να υπερέχει της χρήσης hCG για την τελική ωρίμανση όσον αφορά στον κίνδυνο μέτριου / σοβαρού OHSS σύμφωνα με μετα-ανάλυση της Cochrane [69] (επίπεδο τεκμηρίωσης 1+), σε αυτά δε τα περιστατικά δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στη συχνότητα του συνδρόμου με ή χωρίς την κατάψυξη όλων των εμβρύων [70, 71]. Παρ' όλα αυτά δεν έχει διαπιστωθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στο OHSS αν χρησιμοποιηθεί μειωμένη δόση hCG σε πρωτόκολλα ανταγωνιστή για την τελική ωρίμανση [72] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2-).

IV. ΣΥΝΟΨΗ

- Το σύνδρομο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (Ovarian hyperstimulation syndrome - OHSS) είναι μια επιπλοκή στις θεραπείες υπογονιμότητας που χρησιμοποιούν φαρμακευτική ωοθηκική διέγερση για την αύξηση του αριθμού των ωαρίων κατά τη διάρκεια μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
- Το OHSS χαρακτηρίζεται από διόγκωση των ωοθηκών και μετατόπιση υγρών από το ενδοαγγειακό στον εξωαγγειακό χώρο λόγω αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας.
- Τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν διάταση κοιλιάς, κοιλιακό άλγος, ανάγκη για αναλγησία, ναυτία ή/και έμετος, δυσκολία αναπνοής, δύσπνοια στην κατάκλιση, μειωμένη διούρηση και οίδημα άκρων.
- Η σοβαρότητα του OHSS θα πρέπει να βαθμολογείται σύμφωνα με ένα τυποποιημένο σύστημα ταξινόμησης.
- Οι γυναίκες που εμφανίζουν συμπτώματα ενδεικτικά OHSS θα πρέπει να αξιολογούνται από κλινικό ιατρό εάν υπάρχει κάποια αμφιβολία σχετικά με τη διάγνωση ή εάν η βαρύτητα του συνδρόμου είναι μεγαλύτερη από ήπια.
- Το πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή συνιστάται για τις γυναίκες με αναμενόμενη υψηλή απάντηση στη διέγερση.
- Για την τελική ωρίμανση ωοκυττάρων συνιστάται η χορήγηση GnRH αγωνιστή.
- Η στρατηγική freeze all (κατάψυξη όλων των εμβρύων) συνιστάται για την εξάλειψη του κινδύνου όψιμου OHSS και είναι εφαρμόσιμη τόσο στα πρωτόκολλα GnRH αγωνιστή όσο και ανταγωνιστές.
- Η διαχείριση εξωτερικών ασθενών είναι κατάλληλη για γυναίκες με ήπιο ή μέτριο OHSS και σε εξαιρετικά επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις με σοβαρό OHSS.
- Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση του OHSS θα πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα σχετικά με την παρακολούθηση του ισοζυγίου προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών.
- Οι γυναίκες με σοβαρό OHSS που αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη.

- Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση ανταγωνιστών GnRH ή αγωνιστών ντοπαμίνης στη θεραπεία του ήδη εγκατεστημένου OHSS.
- Οι γυναίκες με OHSS που αντιμετωπίζονται σε εξωτερική βάση θα πρέπει να επανεξετάζονται επειγόντως εάν αναπτυχθούν συμπτώματα ή σημεία επιδείνωσης του συνδρόμου. Ελλείψει αυτών, επανεξέταση κάθε 2-3 ημέρες είναι επαρκής.
- Οι βασικές εργαστηριακές εξετάσεις πρέπει να επαναληφθούν αν θεωρηθεί ότι η σοβαρότητα του OHSS επιδεινώνεται. Ο αιματοκρίτης είναι ένας χρήσιμος οδηγός για το βαθμό ελάττωσης του ενδοαγγειακού όγκου.
- Η εισαγωγή στο νοσοκομείο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες βάσει προκαθορισμένων πρωτοκόλλων κάθε Κλινικής.
- Θα πρέπει να αναζητηθεί πολυεπιστημονική βοήθεια για τη φροντίδα γυναικών με κρίσιμο OHSS και σοβαρό OHSS που έχουν εμμένουσα αιμοσυμπύκνωση και αφυδάτωση. Ένας κλινικός ιατρός με εμπειρία στη διαχείριση του OHSS θα πρέπει να φέρει τη γενική ευθύνη της ασθενούς και το συντονισμό με τους υπόλοιπους ειδικούς.
- Αναλγητικά και αντιεμετικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε γυναίκες με OHSS, αποφεύγοντας τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα φάρμακα που αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη.
- Η αντικατάσταση των υγρών per os, καθοδηγούμενη από τη δίψα, είναι η πιο ασφαλής προσέγγιση στη διόρθωση της μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου.
- Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με OHSS εάν υπάρχει συστροφή ή ρήξη ωοθήκης ή έκτοπη κύηση και θα πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρο χειρουργό.

Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας

Συριστατίδης Χαράλαμπος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Αθήνα

Ρήγος Ιωάννης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Αθήνα

Σαλαμαλέκης Γεώργιος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Αθήνα

Χριστοφορίδης Νικόλαος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Θεσσαλονίκη

Αντωνάκης Γεώργιος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Πάτρα

Μακρυγιαννάκης Αντώνιος

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Κρήτη

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Αθήνα

Περγιαλιώτης Βασίλης

Μαιευτήρας Γυναικολόγος Αθήνα

V. Βιβλιογραφία

1. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008. *Hum Reprod* 2010;25:1782–6.
2. Whelan JG 3rd, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:883–96.
3. Ata B, Tulandi T. Pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome and strategies for its prevention and treatment. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009;4:299–311.
4. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000;74:429–38. Level III.
5. Levin ER, Rosen GF, Cassidenti DL, Yee B, Meldrum D, Wisot A, et al. Role of vascular endothelial cell growth factor in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Invest* 1998;102:1978–85.
6. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keek C, Weich HA, et al. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1967–71.
7. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1b, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999;71:482–9.
8. Revel A, Barak V, Lavy Y, Anteby E, Abramov Y, Schenker JJ, et al. Characterization of intraperitoneal cytokines and nitrites in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1996;66:66–71.
9. Delbaere A, Bergmann PJM, Gervy-Decoster C, Deschodt-Lanckman M, de Maertelaer V, Staroukine M, et al. Increased angiotensin II in ascites during

- severe ovarian hyperstimulation syndrome: role of early pregnancy and ovarian gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1997;67: 1038-45.
10. Morris RS, Wong IL, Kirkman E, Gentschein E, Paulson RJ. Inhibition of ovarian-derived prorenin to angiotensin cascade in the treatment of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1995;10: 1355-8.
 11. Evbuomwan IO, Davison JM, Murdoch AP. Coexistent hemo concentration and hypoosmolality during superovulation and in severe ovarian hyperstimulation syndrome: a volume homeostasis paradox. *Fertil Steril* 2000;74:67-72.
 12. Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2005. *Fertil Steril* 2014;101:366-78.e14.
 13. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002;8:559-77.
 14. Kawwass JF, Kissin DM, Kulkarni AD, Creanga AA, Session DR, Callaghan WM, et al.; National ART Surveillance System (NASS) Group. Safety of assisted reproductive technology in the United States, 2000-2011. *JAMA* 2015;313:88-90.
 15. Sridev S, Barathan S. Case report on spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome following natural conception associated with primary hypothyroidism. *J Hum Reprod Sci* 2013;6:158-61.
 16. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978;30:255-68.
 17. Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:901-7.
 18. Memarzadeh MT. A fatal case of ovarian hyperstimulation syndrome with perforated duodenal ulcer. *Hum Reprod* 2010;25:808-9.
 19. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430-40.
 20. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992;58:249-61.
 21. Mathur R, Evbuomwan I, Jenkins J. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15:132-8.
 22. Zosmer A, Katz Z, Lancet M, Konichezky S, Schwartz-Shoham Z. Adult respiratory distress syndrome complicating ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987;47:524-6.
 23. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999;71:645-51.
 24. Al Omari W, Ghazal-Aswad S, Sidky IH, Al Bassam MK. Ovarian salvage in bilaterally complicated severe ovarian hyper stimulation syndrome. *Fertil Steril* 2011;96:e77-9.
 25. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Severe OHSS: An 'epidemic' of severe OHSS: a price we have to pay? *Hum Reprod* 1999;14:2181-3.
 26. Human Fertilisation and Embryology Authority [http://www.hfea.gov.uk/docs/Latest_long_term_data_analysis_report_91-06.pdf.pdf]. Accessed 2015 Oct 23.
 27. Balasch J, Carmona F, Llach J, Arroyo V, Jové I, Vanel JA. Acute prerenal failure and liver dysfunction in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1990;5:348-51.
 28. Shrivastav P, Nadkarni P, Craft I. Day care management of severe ovarian hyperstimulation syndrome avoids hospitalization and morbidity. *Hum Reprod* 1994;9:812-4.
 29. Lincoln SR, Opsahl MS, Blauer KL, Black SH, Schulman JD. Aggressive outpatient treatment of ovarian hyper stimulation syndrome with ascites using transvaginal culdocentesis and intravenous albumin minimizes hospitalization. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:159-63.
 30. Smith LP, Hacker MR, Alper MM. Patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome can be managed safely with aggressive outpatient transvaginal paracentesis. *Fertil Steril* 2009;92:1953-9.
 31. Shukla U, Deval B, Hamoda H, Savvas M, Narvekar N. A programme of outpatient surveillance for women at risk of severe OHSS following IVF: a prospective follow-up review of 99 cases. *Hum Fertil (Camb)* 2011;14 Suppl 1:7.
 32. Evbuomwan I. The role of osmoregulation in the pathophysiology and management of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Fertil (Camb)* 2013; 16:162-7.
 33. Lainas GT, Kolibianakis EM, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Tarlatzi TB, et al. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:69.
 34. Rollene NL, Amols MH, Hudson SB, Coddington CC. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome using a dopamine agonist and gonadotropin releasing hormone antagonist: a case series. *Fertil Steril* 2009;92:1169.e15-17.

35. 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;16:168–74.
36. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90 Suppl 5:S188–93.
37. Fábregues F, Balasch J, Manau D, Jiménez W, Arroyo V, Creus M, et al. Haematocrit, leukocyte and platelet counts and the severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998;13:2406–10.
38. Nowicka MA, Fritz-Rdzanek A, Grzybowski W, Walecka I, Niemiec KT, Jakimiuk AJ. C-reactive protein as the indicator of severity in ovarian hyperstimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:399–403.
39. Maslovitz S, Jaffa A, Eytan O, Wolman I, Many A, Lessing JB, et al. Renal blood flow alteration after paracentesis in women with ovarian hyperstimulation. *Obstet Gynecol* 2004;104:321–6.
40. Ferraretti AP, Gianaroli L, Diotallevi L, Festi C, Trounson A. Dopamine treatment for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:180–3.
41. Tsunoda T, Shibahara H, Hirano Y, Suzuki T, Fujiwara H, Takamizawa S, et al. Treatment for ovarian hyper stimulation syndrome using an oral dopamine prodrug, docarpamine. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:281–6.
42. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update* 2003;9:77–96.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Ascites in Ovarian Cancer Patients. Scientific Impact Paper No. 45. London: RCOG; 2014.
44. Ozgun MT, Batukan C, Oner G, Uludag S, Aygen EM, Sahin Y. Removal of ascites up to 7.5 liters on one occasion and 45 liters in total may be safe in patients with severe ovarian hyper stimulation syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:656–8.
45. Grossman LC, Michalakis KG, Browne H, Payson MD, Segars JH. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. *Fertil Steril* 2010;94:1392–8.
46. Rova K, P assmark 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.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015.
48. ESHRE Capri Workshop Group. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update* 2013;19:471–82.
49. Gelbaya TA. Short and long-term risks to women who conceive through in vitro fertilization. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13:19–27.
50. Mathur RS, Jenkins JM. Is ovarian hyperstimulation syndrome associated with a poor obstetric outcome? *BJOG* 2000;107:943–6.
51. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005;20:636–41.
52. Courbiere B, Oborski V, Braunstein D, Desparoir A, Noizet A, Gamberre M. Obstetric outcome of women with in vitro fertilization pregnancies hospitalized for ovarian hyper stimulation syndrome: a case-control study. *Fertil Steril* 2011;95:1629–32.
53. Haas J, Yinon Y, Meridor K, Hershko-Klement A, Orvieto R, Schiff E, et al. Is severe ovarian hyperstimulation syndrome associated with adverse pregnancy outcome? Evidence from a large case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210 Suppl 1:S329–30.
54. Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2016.
55. Ludwig M, Felberbaum RE, Devroey P, Albano C, Riethmuller-Winzen H, Schuler A, et al. Significant reduction of the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by using the LHRH antagonist Cetrorelix (Cetrotide) in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:29–32.
56. Qiao J, Lu G, Zhang HW, Chen H, Ma C, Olofsson JI, et al. A randomized controlled trial of the GnRH antagonist ganirelix in Chinese normal responders: high efficacy and pregnancy rates. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28:800–4.
57. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. *Hum Reprod* 2000;15:1490–8.

58. Borges E Jr, Braga DP, Setti AS, Vingris LS, Figueira RC, Iaconelli A Jr. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-all cycles. *JBRA Assist Reprod* 2016;20:8-12.
59. Weigert M, Krischker U, Pohl M, Poschalko G, Kindermann C, Feichtinger W. Comparison of stimulation with clomiphene citrate in combination with recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone to stimulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist protocol: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2002;78:34-9.
60. Karimzadeh MA, Ahmadi S, Oskouian H, Rahmani E. Comparison of mild stimulation and conventional stimulation in ART outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:741-6.
61. Revelli A, Dolfin E, Gennarelli G, Lantieri T, Masobrio M, Holte JG, et al. Low-dose acetylsalicylic acid plus prednisolone as an adjuvant treatment in IVF: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2008;90:1685-91.
62. Varnagy A, Bodis J, Manfai Z, Wilhelm F, Busznyak C, Koppan M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2010;93:2281-4.
63. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2013; 120:267-76.
64. Huang X, Wang P, Tal R, Lv F, Li Y, Zhang X. A systematic review and metaanalysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131:111-6.
65. Gera PS, Tatpati LL, Allemand MC, Wentworth MA, Coddington CC. Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome. *Fertil Steril* 2010;94:173- 8.
66. Chen CD, Chao KH, Yang JH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Comparison of coasting and intravenous albumin in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2003;80:86-90.
67. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 1999;14:1421-5.
68. D' Angelo A, Brown J, Amso NN. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002811.
69. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: Cd008046.
70. Aflatoonian A, Mansoori-Torshizi M, Farid Mojta-hedi M, Aflatoonian B, Khalili MA, Amir-Arjmand MH, Soleimani M, Aflatoonian N, Oskouian H, Tabibnejad N et al. Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: A randomized, multi-center study. *International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)* 2018;16: 9-18.
71. Karacan M, Erdem E, Usta A, Arvas A, Cebi Z, Camlibel T. Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering with concomitant administration of low doses of human chorionic gonadotropin or a freeze-all strategy in high responders. *Saudi Med J* 2017;38: 586-591.
72. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikelsen 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. *Human reproduction (Oxford, England)* 2013;28: 2511-2521.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.

