

# OVARIEEL HYPERSTIMULATIESYNDROOM

Versie 2.0

Verantwoording

NVOG

# Omschrijving van het probleem

Het ovarieel hyperstimulatie syndroom (OHSS) is een iatrogene, potentieel levensbedreigende complicatie die kan ontstaan bij de behandeling van anovulatie door middel van ovulatie-inductie (OI), en bij de gecontroleerde ovariële hyperstimulatie (COH) als onderdeel van een techniek voor geassisteerde voortplanting. In 0,1-2% van die behandelingen treedt een ernstig OHSS op. Het OHSS ontstaat alleen in de luteale fase van de cyclus vooral na stimulatie met gonadotrofinen, met name in combinatie met een GnRH-agonist. Het syndroom treedt vrijwel alleen op als hCG wordt toegediend of door een zwangerschap wordt geproduceerd. Het OHSS wordt gekenmerkt door klachten van een opgezette buik, buikpijn, dyspneu en algehele malaise als gevolg van vergrote ovaria, ascites en verminderde orgaanperfusie.

Omdat de oorzaak van het OHSS nog niet bekend is en geen causale therapie kan worden ingesteld, is preventie nodig. Preventieve maatregelen kunnen zowel voor als tijdens ovulatie-inductie of gecontroleerde ovariële hyperstimulatie worden genomen.

Ondanks de beste voorzorgen is het OHSS niet altijd te vermijden. De behandeling van een OHSS bestaat uit symptoombestrijding. Treedt het syndroom op, dan moet men beducht zijn voor complicaties, met name trombo-embolische processen.

## Analyse van de beschikbare kennis

### Pathofysiologie van het OHSS: capillaire lekkages met intra- en extrava

Ovulatie-inductie en gecontroleerde ovariële hyperstimulatie die tot een OHSS hebben geleid, hebben met elkaar gemeen dat er multipole follikels zijn gegroeid die tot ovulatie werden aangezet. Naast de grootste follikel(s) is het waarschijnlijk vooral het grote aantal middelgrote follikels van 10-14 mm doorsnede op de dag van de ovulatie-inducerende hCG-injectie dat verantwoordelijk is voor het OHSS. De ontwikkeling van veel follikels gevolgd door de vorming van multipole corpora lutea gaat gepaard met ruime angiogenese in de ovaria. Deze nieuwgevormde vaten vertonen verhoogde permeabiliteit, waardoor water, kleine eiwitten (albumine) en elektrolyten uit het bloed naar de derde ruimte weglekken en de belangrijkste factor vormen in het ontstaan van OHSS. Afhankelijk van de omvang van deze verschuivingen ontstaat in meer of mindere mate een OHSS. Door het weglekken van water naar de derde ruimte (vooral de buikholte, en verder de pleuraholte, de weefselspleten en soms het pericard) ontstaat intravasculair een hypovolemie. Deze leidt tot hemoconcentratie, tachycardie en oligurie, en soms anurie.

De hemoconcentratie maakt het bloed viskeus. In combinatie met de verhoogde aanmaak van stollingsfactoren door de lever, onder invloed van hoge oestrogeenspiegels, ontstaat er een verhoogde stollingsneiging. Deze wordt nog eens versterkt door de reactie van het beenmerg, waardoor vaak een trombocytose ontstaat. Meestal is er ook een (hemoconcentratie-onafhankelijke) leukocytose die de indruk kan wekken dat er een infectie bestaat die, bij IVF, het gevolg van de follikelpunctie kan zijn.

De grootte van de capillaire lekkages bepaalt welke eiwitten weglekken. Het zijn vooral de kleine eiwitten die de vaatwanden passeren, o.a. albumine. De ascites die bij een OHSS ontstaat is dus een exsudaat. De ontstane hypoalbuminemie veroorzaakt een lagere colloïdosmotische druk met toenemend verlies van water en elektrolyten uit de circulatie en het ontstaan van oedemen.

#### • **Achtergrond**

Bij het ontstaan van de verhoogde capillaire permeabiliteit lijkt er een hoofdrol weggelegd voor het ovariële prorenine-renine-angiotensinesysteem met als gevolg de productie van allerlei vasoactieve stoffen (bv. cytokinen [interleukine 2], prostaglandinen) en de aanzet tot steroïdgenese, neovascularisatie en hyperpermeabiliteit. Onder invloed van hCG blijken geluteïniseerde granulosa-cellen vascular endothelial growth factor (VEGF) te produceren, een stof die de vasculaire permeabiliteit verhoogt.

## Klinisch beeld en classificatie

Het OHSS kan vroeg en/of laat in de luteale fase optreden. De vroege vorm treedt 3-7 dagen en de late vorm 12-17 dagen na de hCG-injectie op. De late vorm treedt meestal op als er een zwangerschap is ontstaan. Een vroeg, mild OHSS kan soms, na aanvankelijke genezing, door de hCG-productie van een zwangerschap overgaan in een ernstig(er) OHSS. Bij een spontane of geïnduceerde abortus verdwijnt het OHSS snel<sup>1</sup>. Het klinische beeld wordt beheerst door vergrote ovaria en de gevolgen van de verhoogde vasculaire

permeabiliteit: hemoconcentratie, verhoogde stillingsneiging, verminderde orgaandoorstroming en ascitesvorming. Op basis van eerder beschreven indelingen werd de classificatie van tabel 1 opgesteld<sup>2</sup>.

**Tabel 1. Classificatie van OHSS: kliniek en laboratorium**

criteria	mild tot matig	ernstig	zeer ernstig
<b>kliniek</b>			
incidentie / cyclus (%)	8-23	1-7	0,1-2
opgezette buik*	+	++	+++
misselijk/braken/diarree	±	+	+
dyspnoe	-	±	+
dorst	+	+	
oligurie	±	++	++
vergrote ovaria**	5-12 cm	>12 cm	variabel
klinische ascites	-	+	++
abdom.echosc. ascites	+	+++	+++
hydrothorax	-	±	±
pericardvocht	-	±	±
ARDS	-	-	+
trombo-embolie	-	-	±
<b>laboratorium</b>			
hematocriet (%)	< 45	≥45	≥55
albumine	nl*** - -	-	-
leukocytose (x10 <sup>9</sup> )	< 15	≥15	≥25
nierfunctie	nl	nl - -	-
leverenzymen	nl	-	-

\* Follow-up d.m.v. standaardmeting omvang buik t.h.v. de navel.

\*\* De ovaria zijn bij een OHSS na ovulatie-inductie groter dan na IVF. Meting van ovariumgrootte is niet zinvol voor de prognose van OHSS noch ter bepaling van het stadium van de ziekte<sup>3</sup>.

\*\*\* nl = normaal.

## Preventie

Omdat een causale therapie ontbreekt, is preventie van groot belang. Deze bestaat in het onderkennen van de risicofactoren vooraf, het stimuleren met een aangepaste dosis gonadotrofinen, een adequate bewaking en desnoods het afbreken van de behandeling door de ovulatie-inducerende hCG-injectie te onthouden.

## Beleid

Het primaire doel van de behandeling van een OHSS is optimalisatie van de intravasculaire toestand. Hypovolemie en hemoconcentratie worden bestreden door de vochtinname te verhogen, hypoalbuminemie vereist waar nodig substitutie. De consequenties van dit beleid kunnen een toename van de ascites en eventueel een hydrothorax zijn. Klachten die hierdoor ontstaan kunnen via een (zo nodig herhaalde) ascitespunctie worden verholpen.

## Minimaal vereiste zorg

De minimaal vereiste zorg bij het OHSS bestaat uit preventie, voorlichting aan de patiënt, goede bereikbaarheid en beleidsregels bij OHSS.

## Preventie

- **Herkennen van risicofactoren vooraf**

1. Magere, jonge vrouwen (<35 jaar).
2. Polycysteuze ovaria: verhoogd risico voor OHSS (odds ratio 6,8 (95%-CI: 4,9-9,6) (bewijskracht niveau A1)<sup>4</sup>. Laparoscopische elektrocauterisatie van de ovaria (LEO) bij PCO voorafgaande aan IVF vermindert de kans op OHSS niet (bewijskracht niveau B)<sup>5</sup>.
3. Voorheen een (dreigend) OHSS.

- **Doseringschema's**

Bij *ovulatie-inductie* dient in de regel een 'low dose, step-up'-schema te worden gebruikt<sup>6</sup>.

Bij *gecontroleerde ovariële hyperstimulatie* moet bij een verhoogd risico voor een OHSS worden gestart met een aangepaste dosering FSH (< 150 IE). Verhoging van de dosis moet met kleine stapjes (bv. 25-37,5 E) gebeuren.

De gonadotrofinepreparaten (hMG, urinair (hoog gezuiverd) FSH, of rec-FSH) verschillen niet ten aanzien van de preventie van OHSS (bewijskracht niveau A1)<sup>7-8</sup>. Het gebruik van GnRH-antagonisten in plaats van GnRH-agonisten verlaagt de incidentie van OHSS niet significant (bewijskracht niveau A1)<sup>9</sup>.

- **Bewaking van de stimulatiefase**

*Ovulatie-inductie* en *gecontroleerde ovariële hyperstimulatie* kunnen succesvol worden uitgevoerd door bij de bewaking alleen gebruik te maken van vaginale echoscopie<sup>10</sup>. Snelle oestradiol (E2)-metingen geven tijdens een behandeling aanvullende informatie die dient om patiënten met een verhoogd risico voor een OHSS op te sporen (zie voor ovulatie-inductie ook de NVOG-richtlijn [Anovulatie en kinderwens](#))<sup>6</sup>. Het met slechts weinig hMG/FSH snel ontstaan van veel follikels en dientengevolge snel bereiken van een hoge estradiolspiegel is tekenend voor een high risk-situatie. Lage serum-E2-spiegels tijdens stimulatie met rec-FSH bij tegelijkertijd gebruik van een GnRH-agonist, sluiten het ontstaan van OHSS niet uit<sup>11</sup>.

- **Preventie periovulatoir**

**A Stop de behandeling: geef géén hCG**

Het staken van de stimulatie en het onthouden van de ovulatie-inducerende hCG-toediening is de enige manier om tijdens OI of COH een OHSS te voorkomen. Het gebruik van de GnRH-agonist kan ook worden gestaakt omdat hierna nog 10-14 dagen een hypogonadotrope toestand ontstaat<sup>12</sup>.

Bij *ovulatie-inductie* zou geen ovulatoire hCG-dosis mogen worden gegeven wanneer er te veel middelgrote of grote follikels (4 of meer follikels >12 mm) zijn ontstaan; dan geldt tevens een coïtusverbod<sup>6</sup>.

Voor *gecontroleerde ovariële hyperstimulatie* gaf de ESHRE Capri Workshop aan dat een serum-E2 >12,8 nmol/l (4000 pg/ml) en/of meer dan 35 follikels met multipole kleine antrale follikels op het moment van de toediening van hCG een hoog risico op een ernstig OHSS geeft<sup>13</sup>.

**B Continueer de behandeling met secundair preventieve maatregelen**

*Ter overweging: coasten*

Coasten heeft tot doel de kans op een zwangerschap te behouden en tegelijkertijd de kans op een ernstig OHSS sterk te reduceren. Bij coasten wordt de stimulatie gestaakt, de GnRH-analoog gecontinueerd tot de hCG-gift, en de hCG-gift uitgesteld tot de E2-spiegel tot in of net boven het veilige gebied (<10 nmol/l = 2500 pg/ml) is gedaald<sup>14</sup>. Door het onthouden van FSH stagneert de ontwikkeling van FSH-afhankelijke kleine follikels, vermindert de granulosaacelproliferatie en daalt de E2-productie<sup>13 14</sup>. De literatuur is niet eenduidig ten aanzien van de E2-spiegel (> 3000-10.055 pg/ml; 11-36 nmol/l) of ten aanzien van het aantal dominante follikels (> 15-20 follikels met een doorsnede van >17 mm) waarop tot coasten kan worden besloten<sup>14</sup>. Er bestaat geen RCT waarbij coasten wordt vergeleken met een controlegroep. Er bestaat onvoldoende bewijs dat coasten effect heeft op de incidentie van matig-ernstig OHSS<sup>15</sup>. De kans op een zwangerschap lijkt door coasten niet te worden beïnvloed<sup>16</sup>.

*Ter overweging: hCG-dosis verlagen*

De minimaal effectieve dosis van 3300 IE hCG lijkt geen effect te hebben op het resultaat van IVF vergeleken met de gebruikelijke 5000 of 10.000 IE, maar sluit het ontstaan van OHSS niet uit (bewijskracht niveau B)<sup>17</sup>.

*Ter overweging: inductie ovulatie met een bolus GnRH-agonist i.p.v. hCG*

Bij hyperstimulatie voor IVF onder het gebruik van een GnRH-antagonist kan de ovulatie worden geïnduceerd met een GnRH-agonist-bolus die een endogene LH-piek doet ontstaan. De kans op een doorgaande zwangerschap is hierna significant lager dan met een standaard hCG-injectie (bewijskracht niveau A1). Er

bestaan geen gegevens over de incidentie van OHSS na inductie van de ovulatie met een GnRH-agonist<sup>18</sup>.

*Bij follikelpuncties altijd alle follikels, ook de kleine, leegzuigen*

Wanneer alle follikels, ook de kleine, worden leeggezogen wordt de hoeveelheid vasoactieve stoffen verminderd en mogelijk daardoor de kans op een OHSS verlaagd.

*Bij follikelpuncties profylactisch intraveneus albumine geven*

Op basis van de bestaande literatuur, hoewel heterogeen, moet worden geconcludeerd dat het toedienen van intraveneus albumine aan high risk-patiënten tijdens de punctie de incidentie van OHSS niet vermindert (bewijskracht niveau A1)<sup>19 20</sup>.

*Advies aan de patiënt*

Ruim drinken en letten op de kleur van de urine; elke ochtend wegen en bij een gewichtsstijging >1 kg/dag contact opnemen en de polikliniek bezoeken voor echoscopie en bloedonderzoek.

- **Preventie in de luteale fase**

- A Luteale ondersteuning**

Bij gebruik van een GnRH-analoog is luteale fase support noodzakelijk<sup>21</sup>. In high risk-situaties is progesteron als luteale support eerste keuze<sup>22</sup>.

- B Cryopreservatie van embryo's**

Als er op de dag van de embryotransfer bij IVF al klachten zijn die op een OHSS wijzen, kan worden besloten om verder geen luteale support te geven, de embryo's te cryopreserveren en de terugplaatsing uit te stellen. Hiermee zou een late-onset OHSS kunnen worden voorkomen.

De doelmatigheid van routinematige cryopreservatie van embryo's ter preventie van OHSS, als er meer dan 15 eicellen werden verkregen en bij E2 > 13 nmol/l, is niet aangetoond (bewijskracht niveau A1)<sup>23</sup>.

## Voorlichting aan de patiënt

Alle patiënten die ovulatie-inductie of ovariële hyperstimulatie ondergaan dienen voor hun behandeling over OHSS te worden geïnformeerd. De alarmsignalen van het OHSS worden bij het afspreken van de hCG-injectie (en bij IVF ook aansluitend aan de punctie en de transfer) nogmaals besproken, tevens wordt de bereikbaarheid van het behandelteam meegedeeld. Met high risk-patiënten kan ook bij voorbaat een controleafspraak worden gemaakt. Ruim drinken is een standaardadvies. Alle patiënten die ovulatie-inductie of ovariële hyperstimulatie ondergaan dienen voor hun behandeling over OHSS te worden geïnformeerd. De alarmsignalen van het OHSS worden bij het afspreken van de hCG-injectie (en bij IVF ook aansluitend aan de punctie en de transfer) nogmaals besproken, tevens wordt de bereikbaarheid van het behandelteam meegedeeld. Met high risk-patiënten kan ook bij voorbaat een controleafspraak worden gemaakt. Ruim drinken is een standaardadvies.

## Bereikbaarheid

Patiënten moeten altijd direct zonder drempel contact met hun behandelaar of het behandelteam kunnen krijgen.

## Beleid

- **Een licht tot matig OHSS Advies aan de patiënt**
  - Rusten en ruim drinken (water, vruchtensappen).
  - Letten op hoeveelheid en concentratie (kleur) van de urine.
  - Dagelijks wegen: bij gewichtsstijging >1 kg/dag: bellen.
  - Bij toename klachten: bellen.

*Bij hCG als luteale support*

- Stoppen en overstappen op vaginaal toe te dienen progesteron.

#### *Zo nodig pijnstilling*

- (Paracetamol), bij rusten veelal niet meer nodig; NSAID's verlagen de nierperfusie!

#### *Zo nodig anti-emeticum*

- Cave hypotensie en anurie bij fenothiazinederivaten.

#### *Frequente tot dagelijkse poliklinische controle met bloedonderzoek*

- Tot verbetering optreedt: Ht, leukocyten, trombocyten, albumine, Na, K, ASAT, ALAT.

#### *Opname bij hemoconcentratie (Ht <sup>3</sup> 45)*

##### • **Een ernstig OHSS**

Gezien de zeldzaamheid van een ernstig OHSS en het daarmee veelal ontbreken van ervaring in de optimale behandeling daarvan wordt sterk aangeraden over zulke patiënten in een vroege fase te overleggen en hen samen met of in een (IVF-) centrum te behandelen.

#### *Opname*

- Nauwkeurige vochtbalans, gewicht, buikomtrek, pols en tensie.

#### *Infuus*

NaCl 0,9% 2-2,5 liter per 24 uur; géén glucose-zout of andere combinatiezoutoplossingen geven omdat de natrium-input hiermee te gering is en hyponatriëmie dreigt (cave hersenoedeem); de Ht en de urineproductie bepalen het vochtbeleid; tracht de Ht snel onder 40% te laten zakken.

#### *Albuminesuppletie: 20%-oplossing*

Al bij opname kan het serumalbumine sterk verlaagd zijn. Als gevolg van de hemodilutie door het NaCl-infuus, het verder weglekken van kleine eiwitten en mogelijk ontoereikende albumineproductie daalt het serum albumine soms verder tot gevaarlijk lage waarden. Dit geeft een verlaagde colloïdosmotische druk waardoor oedemen ontstaan (bv. vulva-oedeem).

Ter overweging: houd het serum-albumine <sup>3</sup>28-30 g/l (normaal 34-47 g/l).

#### *Ascites- en pleurapunctie*

Bij klinische ascites met tachypneu, kortademigheid, benauwdheid en veelal verminderde nierfunctie is een ascitespunctie aangewezen. Bij blijvende dyspneu nadien en (echoscopisch) aangetoonde hydrothorax valt een pleurapunctie te overwegen.

#### *Trombose- en embolieprofyaxe*

Bij opname starten met een laagmoleculair heparinepreparaat. Dit continueren tot er een stabiele toestand met voldoende hemodilutie is bereikt en de patiënt weer is gemobiliseerd.

NB Denk bij ernstige hoofdpijn en/of verwardheid aan een sinus-sagitalstrombose.

NB Trombofilie of trombo-embolie in de familie geeft een verhoogde kans op trombo-embolie; overweeg bij opname voor OHSS trombofilie-onderzoek in te zetten<sup>24</sup>.

#### *Traumapreventie*

Rusten ter preventie van een bloeding in ovariumcyste of een torsie van een vergroot multicysteus ovarium; een vaginaal toucher is gecontra-indiceerd.

#### *Pijnbestrijding*

Zo nodig paracetamol; cave anurie ten gevolge van prerenale vasoconstrictie als gevolg van het gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers bij ondervulling.

#### *Anti-emeticum*

Zo nodig; cave hypotensie en anurie bij fenothiazinederivaten.

#### *Diureticum*

Alleen bij een dreigende decompensatio cordis t.g.v. een doorgesloten correctie van de homeostase (te ruime hemodilutie).

#### *ACE-remmers*

Deze zouden op theoretische gronden kunnen worden aangewend; gezien hun teratogeniteit en de mogelijkheid van een zwangerschap zijn zij gecontra-indiceerd.

NB Gezien de vrij grote kans op de aanwezigheid van een zwangerschap is in geval van een OHSS voorzichtigheid met medicatie en röntgendiagnostiek geboden; een thorax- of een buikoverzichtsfoto is doorgaans niet nodig.

#### • **Complicaties van het OHSS**

Complicaties die als gevolg van een OHSS ontstaan (bv. trombo-embolieën) dienen lege artis te worden behandeld.

## Vuistregels

1. Primaire preventie van OHSS dient op de voorgrond te staan: herkennen van de high risk-patiënt, gebruik van een voorzichtig stimulatieschema, adequate en frequente controles.
2. Een laagdrempelige 24-uurs bereikbaarheid van het behandelteam is een noodzaak om geen patient's delay te krijgen en bijtijds de behandeling te kunnen inzetten.
3. Het herstellen en stabiliseren van het intravasculaire milieu met betrekking tot bloedsamenstelling en bloedvolume is het eerste doel bij de behandeling van een ernstig OHSS. Hierbij moet worden gestreefd naar een hemodilutie tot Ht £ 40% met behoud van albumine <sup>3</sup> 28-30 g/l. Het gevolg van dit beleid kan een toename van ascites zijn. Deze dient eventueel bij herhaling te worden gedraineerd.
4. Voor de therapieleidraad zie [figuur 1](#).

## Colofon

*Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 594e ledenvergadering d.d.19 maart te Utrecht.*

*De Commissie dankt de Werkgroep Voortplantings-endocrinologie en Fertiliteit (VEF) en in het bijzonder A.H.M.Simons voor het opstellen van de richtlijn.*

*NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.*

*Dagtekening 19 maart 2008.*

NEDERLANDSE VERENIGING  
VOOR OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE  
Postbus 20075, 3502 LB Utrecht  
<http://www.nvog.nl>



# Referenties

## 1 - Dahl Lyons CA

Dahl Lyons CA, Weehler CA, Frishman GN, et al. Early and late presentation of the ovarian hyperstimulation syndrome: two distinct entities with different risk factors. Hum Reprod 1994;9:792-9.

## 2 - Navot D

Navot D, Bergh PA. Ovarian hyperstimulation syndrome: a practical approach. In: Ovarian endocrinopathies. The proceedings of the 8th Reinier de Graaf Symposium, Amsterdam, 2-4 september 1993;215-25.

## 3 - Whelan JG

Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril 2000;73:883-96.

## 4 - Tummon I

Tummon I, Gravilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:611-6.

## 5 - Rimington MR

Rimington MR, Walker SM, Shaw RW. The use of laparoscopic ovarian electrocautery in preventing cancellation of in-vitro fertilization treatment cycles due to risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovaries. Hum Reprod 1997;12:1443-7.

## 6 - NVOG Richtlijn 2

NVOG Richtlijn 2, Anovulatie en kinderwens. Utrecht: NVOG, november 2004.

## 7 - Wely M van

Wely M van, Westergaard LG, Bossuyt PM, Veen F van der. Human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD003973.

## 8 - Bayram N

Bayram N, Wely M van, Veen F van der. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2001;(2):CD002121.

## 9 - Al-Inany H

Al-Inany H, Alboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD001750.

## 10 - Ellenbogen A

Ellenbogen A, Rosenberg R, Shulman A, et al. A follicular scoring system for monitoring ovulation induction in polycystic ovary syndrome patients based solely on ultrasonographic estimation of follicular development. Fertil Steril 1996;65:1175-7.

## 11 - Fauser BCJM

Fauser BCJM. Follicular development and oocyte maturation in hypogonadotrophic women employing recombinant follicle-stimulating hormone: the role of oestradiol. Hum Reprod Update 1997;3:101-8.

## 12 - Simons AHM

Simons AHM, Roelofs HJM, Schmoutziguer APE, Roozenburg BJ, Hof-van den Brink EP van 't, Schoonderwoerd SA. Early cessation of triptorelin in in vitro fertilization: a double-blind, randomized study. Fertil Steril 2005;83:889-96.

## 13 - ESHRE

The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. Risks of ovarian stimulation. Hum Reprod 1996;11:1785-7.

## 14 - García-Velasco JA

García-Velasco JA, Isaza V, Quea G, Pellicer A. Coasting for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: much ado about nothing. Fertil Steril 2006;85:547-54.

**15 - D'Angelo A**

D'Angelo A, Amso N. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome (Review). Cochrane Database Syst Rev 2002;(3): CD002811.

**16 - Kovács P**

Kovács P, Mátyás S, Kaali SG. Effect of coasting on cycle outcome during in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles in hyper-responders. Fertil Steril 2006;85:913-7.

**17 - Schmidt DW**

Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. Fertil Steril 2004;82:841-6.

**18 - Griesinger G**

Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006;12:159-68.

**19 - Aboughar M**

Aboughar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome (Review). Cochrane Database Syst Rev 2002;(2): CD001302.

**20 - Bellver J**

Bellver J, Munoz EA, Ballesteros A, Reis Soares S, Bosch E, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Intravenous albumin does not prevent moderate-severe ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk IVF patients: a randomized controlled study. Hum Reprod 2003;18:2283-8.

**21 - Beckers NGM**

Beckers NGM. Follicular and luteal phase aspects of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Proefschrift, Erasmus Universiteit Rotterdam, 24 mei 2006.

**22 - Daya S**

Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2004;(3):CD004830.

**23 - Angelo A**

Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome (Review). Cochrane Database Syst Rev 2002;(2):CD002806.

**24 - Mara M**

Mara M, Koryntova D, Rezabek K, Kapral A, Drbohlav P, Jirsova S, Zivny J. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study. Ceska Gynekol 2004;69:312-6.

## **Disclaimer**

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).