

Interstitielle graviditeter – diagnostikk og behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Interstitiell graviditet er en sjelden form for ektopisk graviditet med signifikant økt morbiditet og mortalitet. Graviditeter implantert i den interstitielle del av egglederen byr på spesielle utfordringer vedrørende diagnostikk og behandling. Insidensen synes å være økende. Vi ønsker å dele vår erfaring innen diagnostikk og behandling av denne alvorlige tilstanden.

Materiale. Seks pasienter diagnostisert og behandlet fra august 2005 til september 2006 presenteres.

Resultater og fortolkning. I litteraturen er det beskrevet en rekke medisinske og kirurgiske behandlingsalternativer. I vårt materiale ble fire ulike primærbehandlinger valgt. To pasienter fikk medisinsk behandling med metotreksat og fire primærkirurgisk behandling.

I de tilfeller hvor pasienten fortsatt har ønske om barn, og det ennå ikke er tegn til ruptur av implantasjonsstedet, kan behandling med metotreksat velges. Medikamentell behandling av disse pasientene krever bedre oppfølging enn ved andre typer ektopiske graviditeter. Den optimale dosering og administrasjonsform er ukjent. Kirurgisk inngrep skal velges når pasienten er sirkulatorisk ustabil eller ved truende ruptur. Kirurgi bør også vurderes som primærbehandling ved langtkommen graviditet og hos pasienter uten barneønske.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Rune Svenningsen
rsvennin@online.no
Anton Langebrekke
Kvinneklinikken
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

Erik Qvigstad
Kvinneklinikken
Ullevål universitetssykehus
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Ektopiske graviditeter omfatter alle graviditeter implantert utenfor uterinhulen. Samlet insidens er 20 per 1 000 graviditeter (1), hvorav 97% lokaliseres i egglederne (2).

Den proksimale del av egglederen beliggende i den muskulære del av uterinveggen kalles den interstitielle del av egglederen. Den er 0,7 mm bred og 1–2 cm lang med et lett slynget forløp skrått utover og oppover fra uterinhulen (3). En graviditet implantert her kalles interstitiell og har en insidens på 2–4% av alle tubare graviditeter (4). Myometriet omkring den interstitielle delen av tuben kan tillate graviditeten å utvikle seg lenger enn i andre deler av tuben. Symptombegynnelse kan derfor inntreffe senere enn vanlig. Rupturer så sent som i svangerskapsuke 17 er beskrevet (5). Ruptur i dette godt vaskulariserte området gir mer alvorlig intraabdominal blødning med dødelighet på 2–2,5% (4). Ved andre tubare graviditeter kan dødeligheten være så lav som 0,14% (4).

Diagnostikken baserer seg på gynekologisk undersøkelse med transvaginal ultralyd. Ultralydfunnet kan oppsummeres til tom uterinkavitet, ikke-sentralt plassert svangerskapssekk (gestasjonssekk) > 1 cm fra den mest laterale delen av uterinkaviteten, tynt eller inkomplett myometrium rundt svangerskapssekken og tydelig myometrium mellom svangerskapssekken og uterinkaviteten (6–8). I visse situasjoner vil diagnosen først verifiseres under en diagnostisk laparoskopi for mistenkt ektopisk graviditet.

Det er beskrevet en rekke kirurgiske og medisinske behandlingsalternativer. Konvensjonell behandling har vært laparotomi med kilereseksjon av tubehjørnet (kornual reseksjon) eller hysterektomi (9). Senere har laparoskopiske teknikker med kornual reseksjon og kornuostomi fått økt anvendelse (4, 10, 11). Hysteroskopisk reseksjon er benyttet i utvalgte tilfeller (12). Den mest utprøvd og best dokumenterte medisinske behandlingen er metotreksat (4, 13, 14). Vi

ønsker med denne artikkelen å dele vår erfaring med diagnostikk og behandling av denne sjeldne tilstanden.

Materiale og metode

Kvinneklinikken ved Ullevål universitetssykehus har årlig ca. 6 400 fødsler, og det diagnostiseres rundt 120 ektopiske graviditeter i løpet av ett år. Andelen behandlet medikamentelt med metotreksat var 17% i 2006.

Vårt materiale består av seks pasienter med graviditeter i tubehjørnet diagnostisert og behandlet ved vår avdeling fra august 2005 til september 2006. Tubehjørnegraviditeter har ingen egen kode i ICD-10-systemet, og kilereseksjon av tubehjørnet har ingen egen prosedyrekode. Pasientene ble derfor identifisert ved manuell gjennomgang av operasjonsprotokoller og metotreksatprotokoller for den aktuelle perioden.

Resultater

Fire av seks pasienter med interstitiell graviditet fikk mistanken reist ved preoperativ transvaginal ultralyd. Kvinnenes alder var 28–40 år, og varighet av amenoré var 48–87 dager på diagnosetidspunktet (tab 1). I to tilfeller kunne ikke amenoré benyttes til beregning av svangerskapsvarighet. I det ene tilfellet (pasient 4) forelå sekundær amenoré etter seponering av p-piller. I det andre (pasient 6) oppga kvinnen å ha hatt månedlige blødninger til forventet tid, senest fire uker før innleggelse. Amenoré på 28 dager korresponderte ikke med ultralydfunnet eller serumnivået av humant choriongonadotropin (HCG). To av kvinnene var førstegangsgravide etter flere år med primær infertilitet. Den ene hadde ikke ønsket infertilitetsutredning, mens den andre var diagnostisert med endometriose som sannsynlig forklaring. Tubene var her funnet åpne ved pertubasjon.

Hovedbudskap

- Muligheten for interstitiell graviditet må alltid vurderes ved utredning av ektopiske graviditeter
- Medikamentell behandling med metotreksat kan overveies ved interstitielle graviditeter
- Kirurgisk behandling skal benyttes ved ruptur og truende ruptur av implantasjonsstedet

En var tidligere operert for ektopisk graviditet med salpingektomi på samme side som den senere påviste interstitielle graviditet (pasient 3). To av de seks kvinnene hadde barn fra før. Nivået av HCG i serum ved diagnosetidspunkt varierte fra 2 489 til 34 540 mIU/ml (tab 1). Hos én pasient forelå ruptur av tubehjørnet på diagnosetidspunktet med massiv intraabdominal blødning.

Behandling med metotreksat ble valgt hos to, mens de resterende fikk primærkirurgisk behandling. De fire pasientene med kirurgisk primærbehandling fikk først verifisert diagnosen ved laparoskopisk teknikk. Det ble utført salpingektomi og kilereseksjon av det affiserte tubehjørnet i tre tilfeller. I to ble prosedyren konvertert til laparotomi. Hos den fjerde pasienten planla man kilereseksjon ved laparoskopisk teknikk, men graviditetsproduktene tømte seg inn i uterinhulen under instilleringen av vasopressin (20 IE fortynt i 40 ml saltvann) i vevet omkring graviditeten. Det kunne i stedet gjøres forsiktig laparoskopiasistert transcervikal vakuumaspirasjon.

For kvinnene med primær medikamentell behandling ble ulike administrering av metotreksat valgt. I det ene tilfellet ble det gitt kombinert lokal og systemisk behandling: 70 mg metotreksat (1 mg/kg) instillert laparoskopiveiledet i graviditeten og deretter 50 mg intramuskulært tre dager senere. HCG-nivået normaliserte seg i løpet av de neste fire ukene. Den andre kvinnen fikk kun systemisk behandling: to injeksjoner 75 mg metotreksat (1 mg/kg) intramuskulært med en ukes mellomrom. Til tross for et tilnærmet lineært fall av HCG-verdiene i serum fra andre dose, ble denne pasienten reinnlagt tre ganger med kraftig vaginalblødning. Det ble forsøkt hysteroskopisk reseksjon åtte uker etter andre metotreksatdose. Dette var mislykket, og ved ny reinnleggelse på grunn av

kraftig vaginalblødning fire uker senere, valgte man laparoskopisk salpingektomi og kilereseksjon av affisert tubehjørne.

Diskusjon

Graviditeter i tubehjørnet byr på helt spesielle utfordringer. Diagnostisering og behandling kan være vanskelig. Det er viktig å tenke på tilstanden under utredning av ektopiske graviditeter. Insidensen er økende pga. eldre førstegangsfødende og økende bruk av assistert befruktning (3, 4).

Vi diagnostiserte og behandlet seks pasienter over en periode på 13 måneder i vår avdeling, hvilket er i samsvar med publisert litteratur (4). Graviditeter i den intramurale delen av tuben kan deles inn i rene interstitielle og angulære (9, 15, 16). Angulær graviditet beskriver implantasjon i det indre segment nær tubeostiet i det laterale hjørnet av uterinkaviteten (15). Graviditeten vil her kunne buke inn i eller befinne seg delvis inne i uterinkaviteten. Skillet er trolig viktig fordi normalutvikling er beskrevet ved angulære graviditeter, mens interstitielle så godt som alltid rumper (15, 16). Begrepet kornual graviditet brukes ofte som samlebetegnelse for alle typer graviditeter i tubehjørnet, men betegner egentlig en graviditet i det ene hornet av en tohornet uterus (uterus bicornis) (15).

Fordi graviditeter i tubehjørnet er sjeldne, foreligger det ingen klare retningslinjer for håndteringen. Tilstanden er potensielt mer risikabel enn andre tubare graviditeter og må derfor vurderes og behandles mer individuelt. Dette gjenspeiles tydelig i vårt materiale hvor fire ulike primærbehandlinger ble valgt. Litteraturen på området gir ikke klare svar. Det er publisert resultater ved bruk av et utall ulike kirurgiske og medikamentelle behandlingsalternativer hvor de fleste baserer seg på små materialer (ramme 1).

Ramme 1

Behandlingsalternativer ved interstitielle graviditeter

Medisinsk

- Systemisk metotreksat enkelt dose
- Systemisk metotreksat repeterende doser
- Ultralydveiledet lokal instillering av metotreksat
- Ultralydveiledet lokal instillering av kaliumklorid
- Laparoskopiveiledet lokal instillering av metotreksat
- Hysteroskopiveiledet lokal instillering av metotreksat

Kirurgisk

- Hysterektomi
- Kornual reseksjon (kilereseksjon) ved laparotomi
- Kornual reseksjon (kilereseksjon) ved laparoskopi
- Laparoskopisk kornuostomi
- Hysteroskopisk reseksjon
- Kombinert hysteroskopi og laparoskopi

I flere publiserte arbeider anbefales konservativ medikamentell behandling ved interstitielle graviditeter uten tegn til truende ruptur av implantasjonsstedet (4, 14). Kirurgisk behandling medfører større morbiditet (14), og konsekvensene for senere graviditeter er uklare. Det er ved kilereseksjon av tubehjørnet beskrevet økt risiko for ruptur av uterus ved senere graviditeter (17). Reseksjon av tubehjørnet vil kunne medføre økt bruk av keisersnitt for å redusere denne risikoen. En annen viktig ulempe ved salpingektomi og kilereseksjon av tubehjørnet er redusert fertilitetsrate (18).

Tabell 1 Pasienter med interstitiell graviditet i perioden august 2005 til september 2006

	Pasient 1	Pasient 2	Pasient 3	Pasient 4	Pasient 5	Pasient 6	Median (spredning)
Alder (år)	29	33	33	28	35	40	33 [28–40]
S-HCG (mIU/ml) ved diagnosetidspunkt	25 049	34 540	2 489	3 925	23 936	3 399	13 931 [2 489–34 540]
Gravida	1	1	2	2	4	8	2 [1–8]
Paritet	0	0	0	0	1	4	0 [0–4]
Amenoré ved diagnosetidspunkt (dager)	59	48	53	Usikker	87	Usikker	56 [48–87]
Tid fra kontakt til diagnose (dager)	0	6	16	0	2	0	1 [0–16]
Ultralydfunn på diagnosetiden	Tom kavitet. Vital graviditet i tubehjørnet, CRL 17 mm	Tom kavitet. 2 cm oppklaring i tubehjørnet	Tom kavitet. Rikelig med væske og koagler i fossa Douglasi	Tom kavitet. 3 cm oppklaring i tubehjørnet	Tom kavitet. Oppklaring 3,7 × 4,7 cm i tubehjørnet	Tom kavitet. Oppklaring 2,5 × 1 cm i tubehjørnet	
Tidligere adnekskirurgi	Nei	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	
Rumpert ved diagnosetidspunkt	Nei	Nei	Ja. 1 500 ml blødning	Nei	Nei	Nei	

De to kvinnene som ble behandlet medikamentelt i vårt materiale hadde begge langvarig primær infertilitet. Dette bidro sterkt til valg av behandling. Metotreksat ble benyttet fordi dette medikamentet er mest utprøvd. Den samlede suksesseraten ved lokal, systemisk og kombinasjonsbehandling med metotreksat er i litteraturen oppgitt til 65–83 % (1, 4). Ulik administrasjonsform ble valgt, og man kan i litteraturen finne støtte for begge. Systemisk administrering er mindre invasiv og mindre operatørvhengig. Ved lokal injeksjon i svangerskapssekken er det derimot bedre bivirkningsprofil (19), og i noen arbeider anføres det større suksesserate med raskere fall av HCG-nivå (4). Laparoskopiviledet administrering vil også med sikkerhet verifisere tilstanden. I vårt materiale var kombinasjonsbehandlingen vellykket, mens repeterende systemisk administrering ikke førte frem. Flere forhold som lokalisering, hjerteaktivitet, størrelse og HCG-nivå kan tenkes å ha hatt betydning.

Det ble ikke gjort systematisk forsøk på å differensiere noen av pasientenes graviditeter til rene interstitielle eller angulære. Dette kan være vanskelig ved ultralyd alene (4). Av våre seks beskrevne tilfeller er det trolig én angulær graviditet, nemlig der graviditetsproduktene tømte seg inn i uterinkaviteten etter injeksjon av vasopressin. Ved angulær lokalisering sitter graviditeten så nær tubeostiet at svangerskapssekken buker inn i kaviteten. Slike graviditeter innebærer høy risiko for spontanabort (38,5 %) ved eksperterende behandling, og rupturfaren er anslått til 13,6 % (15). Ved rene interstitielle graviditeter regnes rupturfaren nær 100 % (15, 16).

Hjerteaktivitet har av noen forfattere vært eksklusjonskriterium for bruk av metotreksat (13). Dette har vist seg uten betydning i annen litteratur (3, 14). I vårt materiale forelå hjerteaktivitet i embryoet hos pasienten vellykket behandlet med metotreksat. Størrelsen på graviditeten har heller ikke vist å kunne predikere suksess ved bruk av metotreksat (3).

Pasienten med behandlingssvikt i vårt materiale hadde den desidert høyeste HCG-verdi i serum (48 864 mIU/ml) en uke etter første intramuskulære dose. Vi antok at dette kunne ha hatt betydning for behandlingssvikten. I litteraturen har derimot ikke HCG-nivå i serum vist seg som brukbar markør for suksess ved metotreksatbruk (3, 4). Interstitielle graviditeter med serumverdier opp til 81 000 er blitt vellykket behandlet med systemisk metotreksat (20).

Ved ultralydkontroll etter fire måneder hadde fortsatt vår pasient med vellykket konservativ behandling en ekkotom struktur på 2 cm i høyre tubehjørne. Slike forandringer er beskrevet opp til halvannet år etter normalisering av HCG-nivået (20).

Konklusjon

Det er viktig å vurdere muligheten for interstitiell graviditet ved utredning av ektopiske graviditeter. Dersom pasienten ikke har tegn til ruptur på diagnosetidspunktet og fortsatt har ønske om barn, kan behandling med metotreksat vurderes. Den optimale dosering og administrasjonsform er derimot ukjent.

Kirurgi er eneste behandling når pasienten er sirkulatorisk ustabil eller truende ruptur mistenkes og bør trolig også velges ved langtkommen graviditet og der pasienten ikke lenger har barneønske. Hvorvidt kilereksksjonen bør utføres ved laparoskopi eller åpen teknikk, avhenger av de kirurgiske ferdigheter hos operatør.

Litteratur

- Ross R, Lindheim SR, Olive DL et al. Cornual gestation: a systematic literature review and two case reports of a novel treatment regimen. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13: 74–8.
- Della-Giustina D, Denny M. Ectopic pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21: 565–84.
- Tulandi T, Al-Jaroudi D. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 47–50.
- Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72: 207–15.

- Attia M, Karuppaswamy J, Griffith H. Management of interstitial (cornual) pregnancy at 17 weeks' gestation: conservation of a ruptured uterus. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 722–3.
- de Boer CN, van Dongen PWJ, Willemsen WNP et al. Ultrasound diagnosis of interstitial pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47: 164–6.
- Wilkinson C, Petrucco O, Pachulicz M et al. Interstitial ectopic pregnancy-management with laparoscopically-guided local methotrexate infiltration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 434–7.
- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Matera C et al. Sonographic evolution of cornual pregnancies treated without surgery. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 1044–9.
- Felmus LB, Pedowitz P. Interstitial pregnancy. A survey of 45 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1271–9.
- Reich H, Johns DA, DeCaprio J et al. Laparoscopic treatment of 109 consecutive ectopic pregnancies. *J Reprod Med* 1988; 33: 885–90.
- Bremner T, Cela V, Luciano AA. Surgical management of interstitial pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7: 387–9.
- Pal B, Akinfenwa O, Harrington K. Hysteroscopic management of cornual ectopic pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 879–80.
- Dilbaz S, Katas B, Demir B et al. Treating cornual pregnancy with a single Methotrexate injection. *J Reprod Med* 2005; 50: 141–4.
- Jermy K, Thomas J, Doo A et al. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004; 111: 1283–8.
- Jansen RPS, Elliott PM. Angular intrauterine pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 167–75.
- Lancet M, Bin-Nun I, Kessler I. Angular and interstitial pregnancy. *Int Surg* 1977; 62: 107–9.
- Weissman A, Fishman A. Uterine rupture following conservative surgery for interstitial pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 237–9.
- Tahseen S, Wylde M. A comparative case-controlled study of laparoscopic vs laparotomy management of ectopic pregnancy: an evaluation of reproductive performance after radical vs conservative treatment of tubal ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23: 189–90.
- Hafner T, Aslam N, Ross JA et al. The effectiveness of non-surgical management of early interstitial pregnancy: a report of ten cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 131–6.
- Hajenius PJ, Voigt RR, Engelsbel S et al. Serum human chorionic gonadotropin clearance curves in patients with interstitial pregnancy treated with systemic methotrexate. *Fertil Steril* 1996; 66: 723–8.

Manuskriptet ble mottatt 17.11. 2006 og godkjent 4.6. 2007. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.