

Een ectopische zwangerschap?

R.S. Kuipers, E.S.A. van den Akker, J.J.H.M. Erwich, H.R. Verhoeve, B. Torrenga, J.L.G. Blaauwgeers

Een interstitiële zwangerschap is een zeldzame vorm van een extra-uteriene zwangerschap (EUG), met in Nederland een jaarlijkse incidentie van ongeveer 115 gevallen. De mortaliteit van een interstitiële zwangerschap ligt met één op de 40 bijna vijftien keer hoger dan de mortaliteit van een tubaire zwangerschap. Uitstel van consultatie van gespecialiseerde centra bij de lastige differentiatie tussen intra-uteriene, interstitiële en andere vormen van ectopische graviditeit kan ertoe leiden dat een EUG onnodig laat wordt behandeld, hetgeen kan resulteren in onnodige chirurgische interventies bij de behandeling van de verschillende typen ectopische graviditeit.

Inleiding

Een extra-uteriene of ectopische graviditeit (EUG) is een zich buiten de baarmoederholte innestelend zwangerschapsproduct⁽¹⁾. In Nederland is een EUG een frequent voorkomende aandoening met een historisch stabiele incidentie van rond de 1 per 100 levendgeborenen^(1,2), welke met de introductie van transvaginale echo's met hoge resolutie, vroege zwangerschapsscreening en de toepassing van geassisteerde conceptie recent is gestegen tot 2%^(3,4). Daarbij is het waarschijnlijk dat nog steeds een onbekend aantal EUG's zich onttrekt aan de waarneming van de huisarts en/of gynaecoloog. Van de extra-uteriene zwangerschappen bevindt zich naar schatting 84% in de tuba, 6.2% ter plaatse van een sectiollitteken, 5.6% interstitieel, 2.8% cervicaal, 0.8% cornuaal,

0.3% ovarieel en 0.2% abdominaal (figuur 1.)⁽⁵⁾. Het adequaat vaststellen van de locatie van de EUG kan lastig zijn. De ervaring in gespecialiseerde centra leert dat de meerderheid van de doorverwezen vermoede EUG's in feite intra-uteriene zwangerschappen zijn, die gemist zijn bij echografische controle of welke foutief zijn geïnterpreteerd als extra-uterien. In sommige gevallen leidde dit zelfs tot het verlies van gewenste normale intra-uteriene zwangerschappen, na toedienen van het chemotherapeutikum methotrexaat (MTX) voorafgaande aan de verwijzing⁽⁶⁾. De diagnose EUG mag volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) gesteld worden bij een leeg cavum en humaan choriongonadotrofine (β -hCG) boven de 1500 IU/l, indien een ectopische massa en/of vrij vocht wordt gezien. Wanneer geen ectopische massa en/of vrij vocht wordt gezien mag de diagnose bij een β -hCG boven de 2000 IU/l worden gesteld. De therapiekeuze bij de behandeling van een EUG varieert afhankelijk van de precieze diagnose, de klinische informatie, de wensen van de patiënt en de ervaring van de behandelaar, van een afwachtend beleid naar medicamenteus tot operatief. Een afwachtend beleid is een optie voor patiënten met symptoomarme EUG's en initiële lage serum-hCG-concentraties die spontaan dalen. Laparoscopische chirurgie is eerste keus, waarbij tubaspurende chirurgie de voorkeur heeft bij kinderwens en contralaterale tubapathologie. Na tubaspurende chirurgie is β -hCG monitoring nodig (tot β -hCG < 2 IU/l) in verband met de kans op een persisterende trofoblast. Voor medicamenteuze behandeling met MTX kan worden gekozen bij een β -hCG kleiner dan 3000 IU/l, tenzij sprake is van een positieve hartactie, nier- of leverfunctiestoornissen of beenmergsuppressie (bron: www.nvog.nl).

Ziektegeschiedenis

Een 34-jarige vrouw van West Afrikaanse komaf, gravida 3, para 0, met twee maal een abortus provocatus lege artis (APLA) in de voorgeschiedenis, werd bij een amenorroe-duur van 11 weken (AD 11+0) voor termijnbepaling gezien bij een verloskundig centrum. Echografisch werd een intacte intra-uteriene zwangerschap gezien conform de termijn, maar nauwelijks vruchtwater. De echoscopist liet de patiënte bij een AD van 12+3 terugkomen. Ditmaal werd een intacte graviditeit bij een ernstige oligohydramnion en een 'forse uterus myomatosus' geconstateerd. In verband met onzekerheid over het

R.S. Kuipers is MD-PhD-student Junior Scientific Masterclass, Universitair Medisch Centrum Groningen, destijds co-assistent Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam;

E.S.A. van den Akker en H.R. Verhoeve zijn gynaecoloog, J.L.G. Blaauwgeers is patholoog B. Torrenga is Aios gynaecologie en obstetrie, allen verbonden aan het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam;

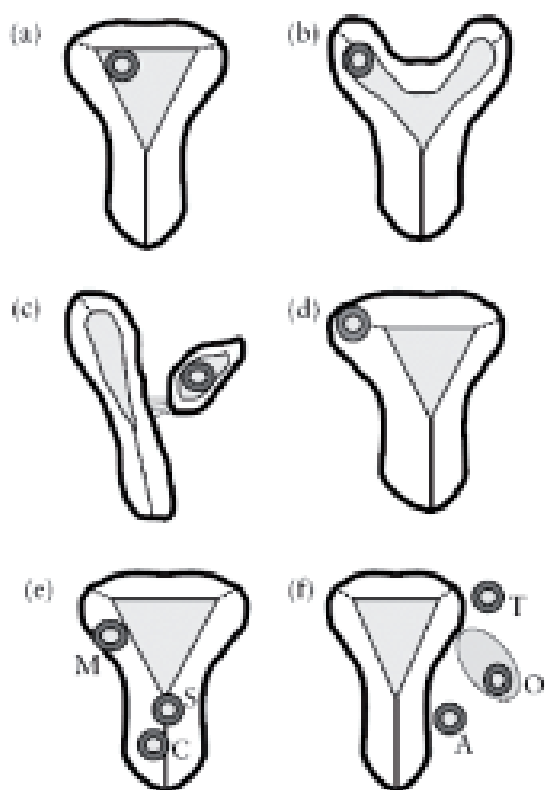
J.J.H.M. Erwich is als gynaecoloog verbonden aan Universitair Medisch Centrum, Groningen

Correspondentie

Remko S. Kuipers, MD, PharmD.
Laboratorium Centrum, CMC-V, Kamer Y3.181
Universitair Medisch Centrum Groningen
Postbus 30.001, 9700 RB Groningen
kuipers.rs@gmail.com

echobeeld en de ernst van het oligohydramnion werd zij met spoed doorgestuurd naar ons ziekenhuis. Diezelfde dag nog werd zij gezien door een der gynaecologen en deze constateerde een leeg cavum en een mogelijke intacte interstitiële zwangerschap ter plaatse van de rechter tuba (fig. 2a). Ondanks uitleg omtrent het gevaar van een dergelijke zwangerschap weigerde de patiënte te blijven en pas na drie dagen meldde zij zich weer op de polikliniek. Ditmaal beschreef een tweede gynaecoloog de hernieuwde echografische opname als verdacht voor een intacte cornuale zwangerschap. Ook ditmaal wilde zij niet worden opgenomen en ondanks uitleg over de risico's vertrok zij. Ditmaal kwam zij echter, na overleg

Figuur 1. Schematische weergave van de intra- en extra-uteriene zwangerschap.



- a) Normale intra-uteriene ('angulaire') zwangerschap, lateraal gelokaliseerd in een normale baarmoederholte.
- b) Intra-uteriene zwangerschap in de cornus van een uterus bicornis.
- c) Extra-uteriene cornuale zwangerschap in de niet communicerende rudimentaire cornus van een uterus unicornis.
- d) extra-uteriene interstitiële zwangerschap.
- e) extra-uteriene zwangerschap: intramuraal (M), sectiolitteken (S) en cervicaal (C).
- f) extra-uteriene zwangerschap: tubair (T), ovarieel (O) en abdominaal (A).

met haar partner, spoedig terug, waarbij zij instemde om te worden opgenomen. Bij opname had zij een bloeddruk van 120/80 mmHg, een pols van 80 en geen koorts. Haar buik was niet geprikkeld en er was geen sprake van vaginaal bloedverlies. Oriënterend laboratoriumonderzoek toonde een β -hCG van 97.400 IU/l, een hemoglobine van 7.2 mmol/l, hematocriet 33%, leukocyten $6.3 \times 10^9/l$ en een rhesus-negatieve bloedgroep B. Het lege cavum en het hoge β -hCG waren volgens de richtlijnen der NVOG bewijzend voor een EUG. Gezien de waarschijnlijkheidsdiagnose met naast een cornuale en tubaire zwangerschap bovenaan een interstitiële zwangerschap, de termijn, het hoge β -hCG (>3.000 IU/l), de positieve hartactie en de twijfel over de compliance van de patiënte werd afgezien van behandeling met systemisch MTX en werd a priori gestart met een diagnostische laparoscopie. Bij laparoscopische inspectie werd een 9 centimeter grote, sterk gevasculariseerde tumor gezien ter plaatse van de rechter tuba, overeenkomend met de diagnose interstitiële zwangerschap (fig. 2b). In verband met de grootte, de sterke vascularisatie en de huidige termijn werd eveneens afgezien van lokaal MTX en werd, in overleg met een collega, besloten te converteren naar laparotomie volgens Pfannenstiel (fig. 2c). Peroperatief kon het proces ongecompliceerd worden verwijderd zonder dat het cavum geopend werd. PA bevestigde een interstitiële zwangerschap ter plaatse van de rechter uterushoek (fig. 2d en fig. 3). In verband met haar rhesus-negatieve bloedgroep kreeg de patiënte na de operatie direct 375 IE anti-D toegediend. Op de vierde dag post-operatief was het β -hCG gedaald tot 4.537 IU/l en na zes dagen kon zij in goede conditie het ziekenhuis verlaten. In de follow-up was na 1 week het β -hCG doorgedaald tot 319 IU/l, na 14 dagen tot 64 IU/l en na 4 weken was het β -hCG kleiner dan 2 IU/l en werd zij uit de controle ontslagen.

Beschouwing

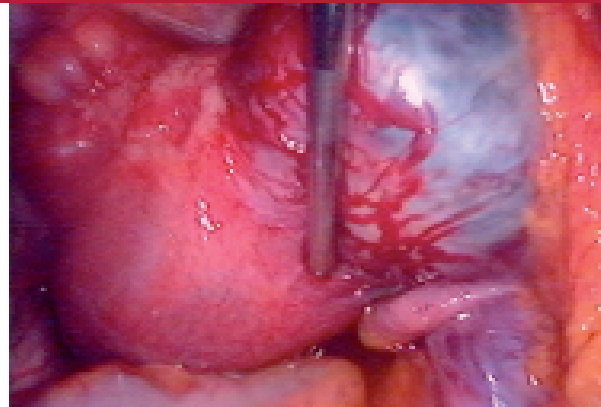
Presentatie. Sinds de introductie van de transvaginale echografie presenteert een EUG zich nog maar zelden met bleekheid en shock gevolgd door een spoedlaparotomie. Vaak presenteert een patiënte zich tussen de 6 en 12 weken amenorroeduur met anamnestic pijn in de buik of licht bloedverlies en een positieve zwangerschapstest. Een negatieve zwangerschapstest in urine sluit met grote zekerheid een (ectopische) zwangerschap uit⁽³⁾. Bij een positieve test is echografie het vervolgonderzoek van eerste keus.

Nomenclatuur. Het volgende discussiepunt is semantisch. In de beschreven casus, maar ook in de internationale literatuur⁽⁷⁻⁹⁾, worden de termen cornuale, interstitiële en zelfs angulaire (normale intra-uteriene) zwangerschap soms synoniem gebruikt. Deze termen beschrijven echter

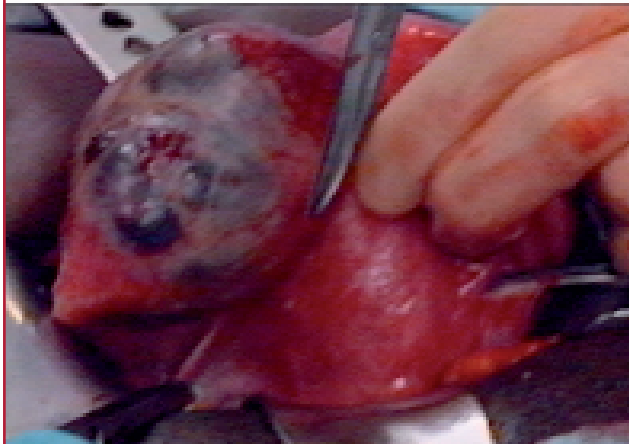
Figuur 2



a) Echografische opname van links de interstitiële zwangerschap, rechts een leeg cavum (met myoom).



b) Laparoscopische opname van de uterus links, rechtsboven het EUG en daaronder de tuba.

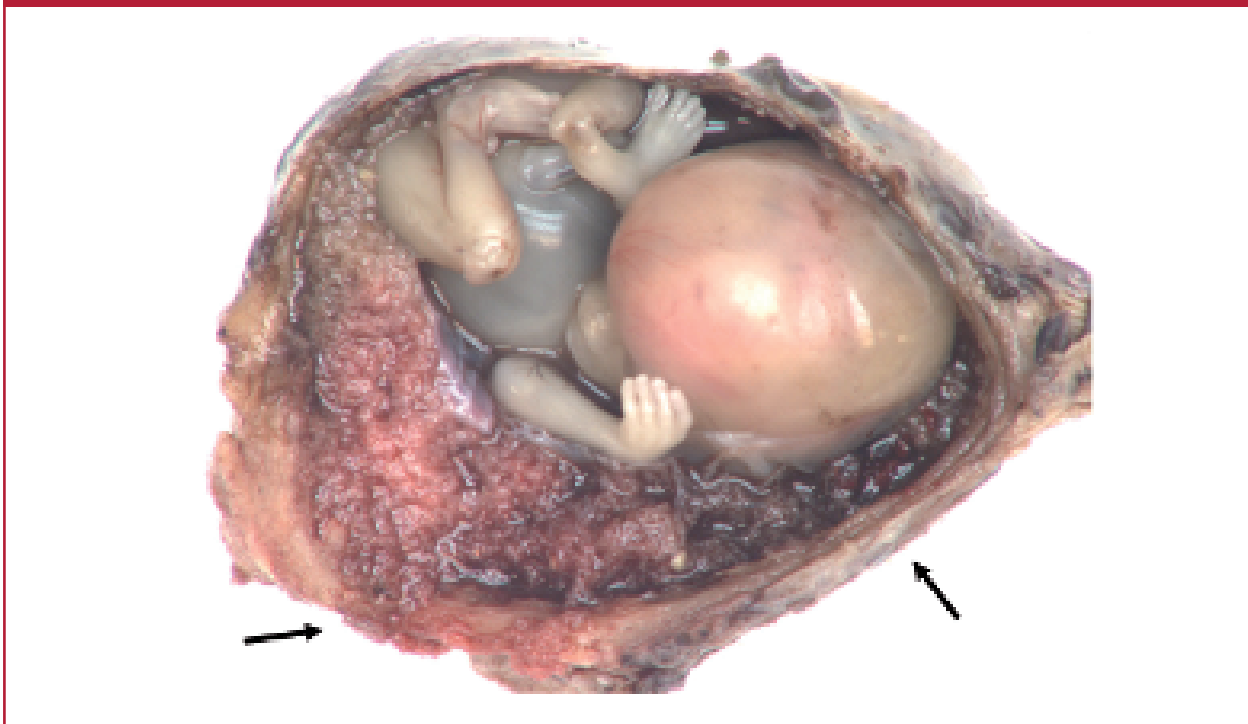


c) Het beschreven snijvlak tussen uterus en het interstitieel proces met de doorgenomen tuba links lateraal na laparotomie.



d) Ventraal aangezicht van de chirurgisch verwijderde interstitiële zwangerschap op een tekening.

Figuur 3. Macroscopische opname van het verwijderde proces, met links(onder) het snijvlak, rechtsonder de dunne tubawand.



elk een verschillende locatie van de zwangerschap (fig. 1). In deze casus is geen sprake van een afwijkende uterusvorm en dus kan onmogelijk sprake zijn van een cornuale zwangerschap (c) of intra-uteriene zwangerschap in de cornus van een uterus bicornis (b). Tenslotte pleiten sommige specialisten op het gebied van extra-uterine graviditatie voor het vermijden van de term angulaire zwangerschap⁽⁶⁾, omdat deze niets anders beschrijft dan een intra-uteriene zwangerschap lateraal in de hoek van een normale uterus (a).

Diagnostiek. Hoewel de gouden standaard voor een diagnose bij een zwangerschap van onbekende locatie van origine een laparoscopie was⁽¹⁰⁾, is dit tegenwoordig de transvaginale echo. Met transvaginale echo kan in 74-93% van de zwangerschappen van onbekende locatie binnen één sessie een juiste diagnose gesteld worden⁽¹¹⁻¹³⁾ bij een specificiteit van 99.9%^(12,13). Voor het tot stand komen van een juiste differentiaaldiagnose en uiteindelijke diagnose bij het onderzoek naar EUG's is ervaring vereist⁽⁶⁾. Het belangrijkste kenmerk voor alle EUG's is een leeg cavum. Een tubair EUG is waarschijnlijk bij een massa in het adnex, los van de ovaria, anders dan een cyste. Intramuraal zwangerschappen zijn te onderscheiden als een vruchtzak in het myometrium, zonder verbinding met het cavum uteri. Cervicale en sectio-litteken EUG's zijn zichtbaar als een ballonvorming in het cervicale kanaal en geven vaak een gesloten ostium interne, waarbij het niet mogelijk is de vruchtzak te verplaatsen door druk met de transvaginale echoprobe. Specifieke kenmerken voor een interstitiële EUG zijn een excentrisch gelegen vruchtzak met een dunne myometriummantel, waarbij de echogene endometriumlijn eindigt in een soort T-kruising bij de vruchtzak, in plaats van er omheen te lopen zoals bij een intra-uteriene graviditeit. Tenslotte is bij een interstitiële zwangerschap bij Doppler-echografie een toegenomen vascularisatie zichtbaar rondom de vruchtzak. Bij een cornuale EUG is de vruchtzak los van de uterus, mobiel en enkel verbonden door een vaatsteel. Een abdominale EUG bevindt zich los van uterus, adnex en ovaria en is vaak gefixeerd tussen darmlussen in het bekken. Een ovariële EUG wordt omgeven door een ovariële cortex en is vaak vergezeld van een corpus luteum, waarbij ovarium en EUG op palpatie niet te scheiden zijn⁽⁶⁾. Vervolgens speelt bij de diagnostiek de serumspiegel van β -hCG een belangrijke rol. Een β -hCG groter dan 1000-2000 IU/l heeft een hoge voorspellende waarde voor een persisterende EUG⁽¹⁴⁾. Tenslotte kan het bepalen van progesteron nog aanvullende informatie geven voor het beloop. Bij een serum progesteronwaarde kleiner dan 10 nmol/l is de kans op spontaan verdwijnen van een EUG meer aannemelijk⁽¹⁵⁾. Bij de meeste EUG's is echter geen foetus aanwezig en een levende foetus is nog zeldzamer. Risicofactoren. Voordat de diagnose EUG is

gesteld, behoren ook de risicofactoren voor een EUG te worden geïnventariseerd. De belangrijkste risicofactoren voor extra-uteriene zwangerschappen zijn eerdere EUG's, tubachirurgie, tubapathologie en intra-uteriene DES-blootstelling. In mindere mate zijn ook infertiliteit, sterilisatie, intra-uteriene anticonceptiva, kunstmatige inseminatie (IVF, IUI) en roken (3;16) risicofactoren voor een EUG.

Behandeling. De behandeling van een EUG kan variëren van een afwachtend naar medicamenteus tot operatief en hangt af van het klinisch beeld, de wens van de patiënt, de voorkeur van de behandelaar en niet in de laatste plaats het type EUG. In een recente prospectieve studie⁽¹⁷⁾ werd voor een β -hCG kleiner dan 175 IU/l een succespercentage van 96% behaald met een afwachtend beleid. Voor een β -hCG van 175-1500 IU/l had een afwachtend beleid een succespercentage van 66%, waarbij er meer succes was bij een serum progesteron kleiner dan 10 nmol/l, een zwangerschapsduur korter dan 6 weken en een lengte van het zwangerschapsproduct van kleiner dan 15 mm. Bij een β -hCG groter dan 1500 IU/l was het succespercentage bij afwachten slechts 21% en bij toevoegen van MTX met 30% niet veel beter. Elson et al⁽¹⁷⁾ concluderen hieruit dat MTX mogelijk alleen van toegevoegde waarde is bij de behandeling van een tubaire zwangerschap met een β -hCG tussen de 175-1500 IU/l. Een Cochrane meta-analyse⁽¹⁸⁾ bespreekt eveneens verschillende therapie mogelijkheden bij EUG. Hierin biedt laparoscopie financiële voordelen boven open chirurgie, maar heeft ten opzichte van open chirurgie een verhoogde kans op persisterend trofoblastweefsel. In de follow-up zijn echter tussen open en laparoscopische chirurgie geen verschillen ten aanzien fertiliteit of verhoogde kans op herhaling van EUG.

Interstitiële zwangerschap. Zoals blijkt uit figuur 1 en 2 betreft deze casus een interstitiële zwangerschap. Bij een interstitiële zwangerschap nestelt het zwangerschapsproduct zich in het meest proximale deel van de eileider, omgeven door myometrium⁽¹⁹⁾. Met een incidentie van 3-6% van de extra-uteriene zwangerschappen^(5,19) vormt de interstitiële zwangerschap een betrekkelijke zeldzaamheid. Een stijging van het aantal interstitiële zwangerschappen in recente jaren wordt onder andere verklaard door een verhoogd risico hierop na infertilitetsbehandeling en tubachirurgie. Vroeger werden interstitiële zwangerschappen vaak pas gediagnosticeerd na ruptuur. Ruptuur van de interstitiële tuba, die omgeven wordt door een dikke laag myometrium, vindt dientengevolge meestal pas aan het eind van het eerste of aan het begin van het tweede trimester plaats, dus opvallend later dan bij tubaire zwangerschappen. Met de gevoelige zwangerschapstests en de introductie van hoog resolutie transvaginale echografie wordt de diagnose interstitiële

zwangerschap nu gelukkig vaak veel eerder gesteld. Met een mortaliteit van 2-2.5% is de mortaliteit van een interstitiële zwangerschap (20) namelijk aanmerkelijk hoger die dan beschreven voor een EUG in de tuba (0.14%). Een vroege diagnose van een interstitiële zwangerschap en de aanwezigheid van omgevend myometrium geeft de behandelend arts ook langer de mogelijkheid om een interstitieel EUG conservatief te behandelen. Twee studies beschrijven de succesvolle behandeling van interstitiële zwangerschappen met een afwachtend beleid en lokaal systemisch MTX. Cassik et al (19) beschreven een succespercentage van 71% bij een afwachtend beleid bij 7 interstitiële zwangerschappen, waarbij alle EUG's met een β -hCG onder de 9.000 IU/l succesvol conservatief werden behandeld. Voor de lokale behandeling met MTX van 23 interstitiële zwangerschappen bij een gemiddelde amenorroeduur van 7 weken (range 4-13) en een gemiddeld initieel β -hCG van 6.006 (range 102-69.820) werd een 91% succespercentage beschreven. Locale toediening vereist echter expertise en kan leiden tot ernstige bloedingen in een rijk gevasculariseerd gebied. Bij systemisch gebruik van MTX was het succespercentage 80%. De enige indicatie voor chirurgische interventie waren klachten van matige tot ernstige onderbuikspijn. Het succes van MTX kon niet voorspeld worden aan de hand van het initiële β -hCG. Bij intacte zwangerschappen werd embryocide uitgevoerd door injectie van KCl intracardiaal. Een tweede studie betreft het artikel van Jermy et al⁽⁴⁾. Zij beschreven een succespercentage van 94% voor behandeling met systemisch MTX bij 17 interstitiële zwangerschappen met een gemiddelde amenorroeduur van 8 weken (range 3-13) en een gemiddeld initieel β -hCG van 6528 (range 32-31.381). Hierbij hadden vrouwen met een initieel β -hCG groter dan 5.000 IU/l wel bijna allemaal een tweede dosis MTX nodig voor het afbreken van de zwangerschap, terwijl een éénmalige dosering MTX in alle gevallen van een β -hCG onder de 5.000 IU/l afdoende was.

Conclusie

Bij interstitiële zwangerschappen worden afhankelijk van het initieel β -hCG goede resultaten behaald met zowel afwachtende als met behandeling met locale of systemische toediening van MTX. Chirurgische interventie is in principe pas aan de orde bij peritoneale prikkeling. Gezien de twijfel over de compliance van de patiënte bij systemisch MTX en de vergevorderde termijn werd in deze casus besloten dat een acute oplossing noodzakelijk was. Een diagnostische laparoscopie bevestigde een gevorderde, sterk gevasculariseerde intacte interstitiële zwangerschap, hetgeen lokaal MTX uitsloot en conversie naar laparotomie en een wigexcisie rechtvaardigde. De beschreven casus illustreert het belang van voldoende vaardigheid in trans-

vaginale echografie in verloskundige centra en het belang van het direct doorsturen naar specialistische centra van patiënten wanneer onzekerheden bestaan over het waargenomen echobeeld. In dit geval had daarmee misschien een laparotomie voorkómen kunnen worden. ■

Referenties

- (1) Kock HC, Kooi GS, Drogtop AP, van Dessel HJ. [Extrauterine pregnancy in Netherlands: patient characteristics, treatment, and pregnancy prognosis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(26):1364-1368.
- (2) Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, van d, V, Bossuyt PM. [Diagnosis and treatment of extrauterine pregnancy in The Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140(26):1358-1361.
- (3) Condous G. Ectopic pregnancy--risk factors and diagnosis. *Aust Fam Physician* 2006; 35(11):854-857.
- (4) Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004; 111(11):1283-1288.
- (5) Mavrelis D, Sawyer E, Helmy S, Holland TK, Ben Nagi J, Jurkovic D. Ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy in the non-communicating horn of a unicornuate uterus (cornual pregnancy). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(5):765-770.
- (6) Jurkovic D, Mavrelis D. Catch me if you scan: ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(1):1-7.
- (7) Malinowski A, Bates SK. Semantics and pitfalls in the diagnosis of cornual/interstitial pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86(6):1764.
- (8) Kun WM, Tung WK. On the look out for a rarity--interstitial/cornual pregnancy. *Eur J Emerg Med* 2001; 8(2):147-150.
- (9) Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 1993; 189(1):83-87.
- (10) Ankum WM, van d, V, Hamerlynck JV, Lammes FB. Laparoscopy: a dispensable tool in the diagnosis of ectopic pregnancy? *Hum Reprod* 1993; 8(8):1301-1306.
- (11) Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007; 22(11):2824-2828.
- (12) Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005; 20(5):1404-1409.
- (13) Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10):904-908.
- (14) Ankum WM. Diagnosing suspected ectopic pregnancy. Hcg monitoring and transvaginal ultrasound lead the way. *BMJ* 2000; 321(7271):1235-1236.
- (15) Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van d, V, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13(11):3220-3227.
- (16) Ankum WM, Mol BW, van d, V, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65(6):1093-1099.
- (17) Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(6):552-556.
- (18) Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van d, V. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000324.
- (19) Cassik P, Ofili-Yebovi D, Yazbek J, Lee C, Elson J, Jurkovic D. Factors influencing the success of conservative treatment of interstitial pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(3):279-282.
- (20) Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999; 72(2):207-215.