



# Die Ektope Schwangerschaft in der Assistierte Reproduktion

Gernot TEWS, Thomas EBNER, Michael SOMMERGRUBER,  
Moser MARIANNE, Shebl OMAR

Landes-Frauen- und Kinderklinik, Abteilung für Reproduktionsmedizin, Lederergasse 47, A-4010 Linz, Austria

## Abstract

### Ectopic Pregnancy in the Assisted Reproduction

It is well known that the very first pregnancy after an IVF treatment resulted in an ectopic one. To date, a high number of publications have been published dealing with this topic. The incidence was found to be 2 to 11%. Though most of the studies could not find any risk factors, others evaluated a significant correlation between the appearance of ectopic pregnancies and small cavi uteri as well as tubal defects. The aim of our study was to compare the actual incidence and peculiarities of ectopic pregnancies, in particular heterotopic pregnancies, in IVF with the normal population. Like in previous studies the number of ectopic pregnancies was increased. This event was much rather related to tubal defects of the patient than the IVF or ICSI procedure per se. In addition, it could be demonstrated that compared to spontaneous pregnancies progesterone but not hCG is increased. Heterotopic pregnancies, which were found to be increased in ART, make exact diagnosis difficult.

The percentage of heterotopic pregnancies within this ectopic pregnancies was alarming, therefore, one should consider that if an ectopic pregnancy is suspected. In addition, it was found that ectopic pregnancies after IVF were rather situated near the uterus compared to spontaneous ones.

**Key words:** ectopic pregnancy, assisted reproduction, IVF, ICSI

## Zusammenfassung

Es ist allgemein bekannt, dass die erste Schwangerschaft nach In-Vitro-Fertilisation (IVF) in einer Eileiterschwangerschaft endete. Seit damals wurde in zahlreichen Arbeiten die Problematik der Extrauterinschwangerschaft im Rahmen der Reproduktionsmedizin beschrieben. Die Inzidenz schwankt je nach Autor zwischen 2 und 11 %. Teilweise konnte man keine Risikofaktoren entdecken, andere Autoren beschreiben erhöhte Inzidenzen bei kleineren Cavi uteri. Manchmal wurden beschädigte Tuben insbesondere für ektope Schwangerschaften als Risiko beschrieben. Das Ziel unserer Untersuchung war die Inzidenz der ektopen Schwangerschaft, insbesondere der heterotopen Schwangerschaft (gleichzeitig intrauteriner und extrauteriner Sitz) und deren Besonderheiten im Rahmen eines IVF/ICSI Programmes herauszuarbeiten. Die Analyse aus 19 ektopen Schwangerschaften und der Vergleich mit der Literatur hat ergeben, dass diese nach reproduktionsmedizinischen Eingriffen gehäuft vorkommen, wobei insbesondere tubare Faktoren mit nachfolgendem IVF und weniger ICSI dafür verantwortlich sind. Weiters ist bedeutsam, dass zwar die Progesteronwerte im Vergleich zu spontan entstandenen Schwangerschaften erhöht sind, nicht jedoch  $\beta$ -HCG-Werte bzw. deren Anstieg. Weiters ist besondere Achtsamkeit darauf zu legen, dass heterotope Schwangerschaften, also die Kombination von intra- und extrauterinen Graviditäten ungleich häufiger vorkommen und in die diagnostischen Überlegungen unbedingt miteinbezogen werden müssen. Leider ist die Diagnose einer derartigen heterotopen Schwangerschaft mit gleichzeitigem Vorkommen einer Überstimulation vor Eintritt einer Ruptur gelegentlich undiagnostizierbar.

**Schlüsselwörter:** ektope Schwangerschaft, assistierte Reproduktion, IVF, ICSI

## Methoden

Nachdem an unserer Abteilung ICSI (intracytoplasmatische Spermajektion) seit Inbetriebnahme des Institutes über Jahre hinweg alle Schwangerschaftsausgänge penibel

aufgezeichnet werden, war es uns möglich, die entsprechende Inzidenz an Extrauteringraviditäten im IVF/ICSI Kollektiv genau zu erfassen.

Von den Zyklen im Rahmen der ART (assistierten Reproduktionstechnik) wurden die Daten von 2490 Zyklen von Jänner 1990 bis März 2003 ausgewertet. Dabei wurden 585 Schwangerschaften erzielt, wobei eine bemerkenswerte Steigerung der Qualität und damit der Erfolgsquoten seit der Einführung von ICSI im Jahre 1995 zu verzeichnen war. Ein weiterer Anstieg der Schwangerschaftsquote wurde seit

**Korrespondenz:** Gernot Tews  
Landes-Frauen- und Kinderklinik, Abteilung für Reproduktionsmedizin,  
Lederergasse 47, A-4010 Linz, Austria  
E-mail: tews.ivf@aon.at

Ende 2000 registriert (Blastozystentransfer), wobei hier die noch geringe Anzahl der entsprechenden Versuche zu gering ist, um über den gesamten Zeitraum die Erfolgsrate signifikant zu heben.

## Ovarielle Stimulation

Alle untersuchten Patientinnen wurden entweder mit IVF oder mit IVF/ICSI behandelt. Die ovarielle Stimulation erfolgte mit human menopausal gonadotrophin (HMG; Pergonal<sup>®</sup>; Serono Laboratories, Aubonne, Schweiz, Menopur<sup>®</sup>; Ferring, Netherlands) oder mit rekombinantem FSH (Gonal F<sup>®</sup>, Serono). Gleichzeitig wurde die down-regulation mit luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist buserelin (Suprefact<sup>®</sup>; Hoechst, Frankfurt am Main, Deutschland) im Rahmen eines long protocols durchgeführt. Die Ovulation wurde mit 10 000 E human chorionic gonadotrophin induziert (HCG, Profasi<sup>®</sup>, Serono).

## Oocytengewinnung und Embryotransfer

In allen Fällen wurde die Gewinnung der Oocyten mittels vaginaler Punktionsmethode 36 Stunden nach der HCG-Gabe durchgeführt. Für die Befruchtung wurden ausschließlich Eizellen herangezogen. Die Embryonen selbst wurden entweder nach 2-3 Tagen oder nach Tagen (Blastozystentransfer) transferiert. Der Embryotransfer erfolgte in Rückenlage mit einer leichten Kopftiefhaltung. Wir transferieren zwischen 2 und 3 Embryonen, nur in speziellen Fällen (Alter, zahlreiche vergangene Fehlversuche) auch vier. Der Transfer erfolgt mittels Wallace Katheter (Wallace, Colchester, Essex, UK). Das Transfervolumen wird bewusst klein gehalten. Nach dem Transfer wurde diese Stellung für 15 Minuten beibehalten.

## Gelbkörpersubstitution

Die Lutealphase wurde von uns mit Progesteron (400 mg/Tag) unterstützt, gleichzeitig verabreichten wir HCG jeden 3. Tag in der Höhe von 5000 U (insgesamt 3mal). Bei Verdacht einer drohenden Überstimulation verzichteten wir auf die hCG-Gabe nach dem Embryotransfer.

## Diagnose der Schwangerschaft

Im Falle des Ausbleibens der Menstruationsblutung wurde sowohl der Serum  $\beta$ -hCG Wert als auch der Serum Progesteronwert gemessen. In fast allen Fällen gelang es, zu Beginn der Schwangerschaft weitere Werte zu gewinnen. Gleichzeitig wurde 25 Tagen nach dem Embryotransfer eine vaginale Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Dabei ergaben sich dann erste Hinweise auf das Vorliegen einer ektopen Schwangerschaft.

## Ergebnisse

Von den 585 Schwangerschaften, die wir im vorgegebenen Zeitraum von 1990 bis März 2001 erzielten, mündeten 19 in einer ektopen Schwangerschaft (3,24 %). Die Rate an

ektopen Schwangerschaften war daher im IVF/ICSI Klientel gegenüber dem allgemeinen Normkollektiv signifikant erhöht. Von diesen 19 Schwangerschaften wurden 17 einer operativen Therapie zugeführt, wobei diese meist aufgrund des vorgegebenen Tubenschadens in einer Tubektomie per laparoscopiam endete. In zwei Fällen konnten wir aufgrund der sinkenden  $\beta$ -HCG Werte und der niedrigen Progesteronwerte die Spontanregression abwarten. Bei den vorhandenen 17 laparoskopisch diagnostizierten extrauterinen Schwangerschaften lagen diese 4mal im proximalen Tubendrittel, 8mal im mittleren Tubendrittel und 4mal im peripheren Drittel. In einem Fall trat der extrem seltene Fall einer abdominalen Schwangerschaft auf, wobei hier eine starke Blutung zu einer primären Laparotomie an einer chirurgischen Station Anlaß gab. Das Schwangerschaftsprodukt hatte sich im Douglas'schen Raum eingenistet und von dort aus die schwere intraabdominelle Blutung verursacht. In drei Fällen war die ektopy Schwangerschaft mit einer intrauterinen Gravidität kombiniert, wobei aus verständlichen Gründen hier die Diagnose besonders erschwert war. Insbesondere versagten hier die herkömmlichen diagnostischen Hauptkriterien, wie leeres Cavum uteri, niedriges  $\beta$ -HCG, langsamen  $\beta$ -HCG Anstieg und niedriger Progesteronwert. Nach der jeweiligen rechtzeitigen Operation konnte in 2 Fällen nach der durchschnittlichen Tragzeit der jeweils intrauterin liegende Embryo als Kind geboren werden, in einem Fall war die ektopy Schwangerschaft mit einem gleichzeitig intrauterin liegenden missed-Ab kombiniert. In einem Casus von obigen dreien waren sonographisch eindeutig zwei Embryos mit jeweils positiver Herzaktion zu sehen, eben einer intra-, der andere extrauterin. Erfreulich ist, dass sich die meisten Patientinnen durch das Ereignis einer ektopen Schwangerschaft nicht aus dem Gleichgewicht bringen ließen, sodass nach weiteren Versuchen insgesamt noch 12 Kinder geboren wurden.

Besonders interessante Daten ergaben  $\beta$ -HCG und Progesteronvergleiche zwischen intakten und ektopen Schwangerschaften. Einerseits differierte der tägliche  $\beta$ -HCG Anstieg signifikant ( $10.7\% \pm 0.21$ , range von  $-27.3\%$  bis  $66.6\%$  bei ektopen Schwangerschaften gegenüber  $30.0\% \pm 0.09$ , range von  $9.6\%$  bis  $42.7\%$ ), andererseits unterschieden sich auch die Progesteronwerte ( $26.57 \pm 24.02$  ng/ml bei ektopen gegenüber  $153.21 \pm 64.59$  ng/ml bei intakten Graviditäten) deutlich.

## Diskussion

Die ektopy Schwangerschaft nach einem IVF/ICSI Programm ist seit jeher eine wohlbekannte Komplikation. Nicht zuletzt endete die erste eingetretene Schwangerschaft in England bekannterweise eben nicht mit der Geburt eines Kindes, sondern mit einer ektopen Gravidität [1], die damals viele Kritiker veranlasste, der neuen, bahnbrechenden Methoden keine Chancen für die Zukunft einzuräumen. Wiewohl sich dann trotzdem die extrakorporale Befruchtung weltweit durchsetzte, war von Anfang an auch in der Literatur klar, dass nun mit einer erhöhten Rate an extrauterinen



Schwangerschaften zu rechnen sei, obwohl ja der Transfer über einen entsprechenden Katheter direkt in das Cavum uteri erfolgt. Einzelne Literaturstellen wiesen daher auf die Problematik eines zu kleinen Cavum uteri hin [2], wobei der Hauptgrund wohl in vorgeschädigten Eileitern zu suchen ist [3, 4]. Egbase et al. [2] beschrieb in seiner prospektiven Studie, dass Frauen mit Sondenlängen unter 7 cm eine Ektopierate von 14.9% aufwiesen, wobei die andere Gruppe mit Sondenlängen zwischen 7 und 9 cm eine Ektopierate von nur mehr 1.8% zeigten. Der Unterschied könnte allerdings auch auf die Parität zurückzuführen sein, die in Gruppe 2 deutlich höher war und hier nicht näher untersucht und analysiert wurde. Es ist nicht von der Hand zu weisen, dass vorangegangene Geburten auch eine bedeutende Minderung des Risikofaktor darstellen.

Wahrscheinlich ist es sogar relativ häufig, dass der Embryo durch einen Rücktransport unklarer Genese vorübergehend auch Kontakt mit der Tube bekommt, wobei aber gesunde Eileiter, wie meist in IVF/ICSI Programmen vorhanden, sehr wohl in der Lage sind, diesen wieder mittels Fimbrienschlag ins Cavum uteri zurückzutransportieren. Nur der offensichtlich vorgeschädigte Eileiter hat hierbei Probleme. Genau diese Theorie erklärt auch die sowohl in der Literatur als auch bei uns gefundene Tatsache, dass der Sitz der ektopen Schwangerschaft nach extrakorporalen Befruchtungen im Schnitt deutlich beim Uterus näher ist als bei der nach natürlichem Verkehr entstandenen ektopen Gravidität. Dubuisson et al. [3] konnten anhand von 48 ektop liegenden Schwangerschaften sehr deutlich nachweisen, dass der Tubenstatus die wichtigste Rolle bei der Entstehung von ektopen Schwangerschaften einnimmt. Bei insgesamt 43 von 48 Fällen war eine Vorschädigung der Eileiter nachweisbar. Die Ereignisrate diesbezüglich war 11.1%, während IVF-Schwangerschaften nach ungeklärter Sterilität nur in 3.4% zu ektopen Ereignissen führten. Interessanterweise waren Endometriosefälle mit 2.1% Ektopierate unterrepräsentiert.

Auch Marcus und Brinsden [4] wiesen 1995 in Bourn Hall anhand sehr umfangreichen Erfahrungen mit 3000 klinischen Schwangerschaften nach, dass abgelaufene Entzündungen im pelvinen Bereich die Hauptursache für Eileiterschwangerschaften waren. Ebenfalls auffällig erhöht waren in dieser Arbeit heterotope Schwangerschaften, bilaterale Tubargraviditäten und Ovarialschwangerschaften.

Im übrigen ist die Tatsache, dass viele ektipe Einnistungen im Bereich des Eileiters relativ uterusnahe sitzen, ein Grund dafür, besonders wachsam zu sein, da genau diese uterusnahen Graviditäten relativ frühzeitig rupturieren und nebenbei zu starken Blutungen führen können [5, 6].

Eine beachtenswerte Besonderheit der ektopen Schwangerschaft nach IVF ist weiters die Tatsache, dass hier heterotope Schwangerschaft durchaus nicht selten vorkommen [4]. Nach herkömmlicher, natürlicher Befruchtung ist dieses Ereignis mit einer Rate von 1:10 000 bis 1:30000 extrem selten und viele Fachärzte sehen dieses Ereignis bis zum Ende ihrer Berufslaufbahn kein einziges Mal. Bei der extrakorporalen

Befruchtung muss man jedoch stets damit rechnen. In unserem Krankengut waren 3 von 585 Schwangerschaften mit einer derartigen Situation vergesellschaftet, Ludwig et al. [7] berichtete über einen Casus unter 234 Schwangerschaften. Über ein besonders großes Krankengut berichtete Westergaard et al. [8]. Bei insgesamt 7525 IVF Behandlungen zeigten sich 101 Eileiterschwangerschaften (5.5%), während von 933 ICSI Behandlungen 20 (2.1%) in einer ektopen Schwangerschaft mündeten. Auch hier war wiederum eine erhöhte Anzahl von heterotopen Graviditäten zu vermerken.

Als besonders heimtückisch, aber nicht als unmöglich, sind Kombinationen von heterotopen Schwangerschaften, kombiniert mit einem Überstimulationssyndrom (OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome). Während üblicherweise sich die ektipe Schwangerschaft durch relativ niedrige  $\beta$ -HCG-Werte, durch einen verzögerten  $\beta$ -HCG-Anstieg und relativ niedrige Progesteronwerte zu erkennen gibt, versagen hier durch die intrauterin gelegene Schwangerschaft alle derartige Parameter. Selbst der Ultraschall zeigt im Wesentlichen nur den Ascites, eine Blutung aufgrund der beginnenden Ruptur bleibt unerkannt. Erst die Schocksymptomatik aufgrund des Blutverlustes in den Bauchraum hinein ergibt die Indikation zur invasiven Abklärung und damit zur Klärung der Situation [9].

Besonders selten ist auch die Diagnose einer abdominellen Schwangerschaft nach IVF, wobei an unserer Klinik in einem Kasus das Schwangerschaftsprodukt bei völlig intakten Tuben retrograd den Douglas erreicht hatte und sich hier einnistete. Derartige Fälle wurden anlässlich natürlich entstandener Graviditäten bereits beschrieben [10]. Dass dies auch nach IVF möglich ist, dürfte wohl ein Einzelfall sein. Die Problematik derartig gelagerter Fälle liegt jedoch darin, dass Blutungen in diesen Situationen rasch lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die ektipe Schwangerschaft nach IVF oder IVF/ICSI durchaus eine Komplikation ist, die sowohl allen IVF-Zentren als auch allen gynäkologisch-geburtshilflichen Stellen bekannt sein sollte. Durch die spezielle Charakterisierung, insbesondere der Möglichkeit von heterotopen Situierungen, ist besondere Vorsicht angebracht.

## Literatur:

1. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976; 1: 880-2.
2. Egbase PE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. Influence of position and length of uterus on implantation and clinical pregnancy rates in IVF and embryo transfer treatment cycles. *Hum Reprod* 2000; 15: 1943-6.
3. Dubuisson JB, Aubriot FX, Mathieu L, Foulot H, Mandelbrot L, de Joliere JB. Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in-vitro-fertilisation: implication for preventive management. *Fertil Steril* 1991; 56: 686-90.
4. Marcus SF, Brinsden PR. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilisation and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995; 10: 199-203.
5. Jarchow J. Ectopic pregnancy with special reference to abdominal pregnancy. *Am J Surg* 1949; 77: 273-313.
6. Elser H, Leis D, Eiermann W, Albrich W, Lindenauer N, Spindler E. Anamnesis and findings in 501 women referred to hospital with

- suspected diagnosis of ectopic pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1981; 41: 556-61.
7. Ludwig M, Riethmüller-Winzen H, Felberbaum RE, Oliiviennes F, Albano C, Devroey P et al. Health of 227 children born after controlled ovarian stimulation for in vitro fertilisation using the luteinizing hormone-releasing hormone antagonist cetrorelix. *Fertil Steril* 2001; 75: 18-22.
  8. Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National IVF Register 1994 and 1995. Treatment, pregnancy outcome and complications during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 384-9.
  9. Moosburger D, Tews G. Severe hyperstimulation syndrom and combined intrauterine and tubal pregnancy after in-vitro fertilisation and embryo transfer. *Hum Reprod* 1996; 11: 68-9
  10. Giuliani A, Panzitt T, Schoell W, Urdl W. Severe bleeding from the peritoneal implants of trophoblastic tissue after laparoscopic salpingostomy for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1998; 70: 369-70.