

Retineret væv efter fødsel. (Godkendt Sandbjerg 2014)

Forfattere: Eleonora Cvetanovska, Heidi Kammerlander, Mette Viftrup Lund, Mette Hjortkjær, Trine Hyttel, Steen Rasmussen, Bettina Ristorp Andersen, Ellen Løkkegaard (tovholder)

Kontakt: Ellen Løkkegaard (ellen.christine.leth.løkkegaard@regionh.dk)

Afgrænsning:

Denne guideline beskæftiger sig med håndtering af retineret væv 24 timer til 3 måneder postpartum.

Baggrund

Der foretages i Danmark gennem de sidste tre år udskrabning på 7-9 promille af fødende indenfor 12 uger efter fødslen, mens 1 promille får fortaget hysteroskopi. Til sammenligning foretages manuel placenta fjernelse hos omkring 3% (Steen Rasmussen). Klinisk diskuteres meget hvordan diagnosen retineret væv stilles, hvornår er der indikation for intervention, hvilken intervention medicinsk eller kirurgisk, hvis kirurgiskintervention da udskrabning eller hysteroskopi, er der komplikationer til kirurgi på nylig gravid uterus og om skal der gives hormon profylakse.

Gennemgang af litteraturen viser der er lidt evidens til hjælp for evidens baseret håndtering af problematikken, bedst ser det ud for diagnostikken, værst for behandling og forebyggelse af komplikationer.

I det følgende vil følgende blive belyst.

Indhold

Sekundær blødning- Diagnostiske metoder	2
Resume af evidens	6
Sekundær blødning efter fødsel – håndtering.	7
Resume af evidens	11
Ashermans syndrom.....	13
Resumé af evidens	15
Referencer	16

Sekundær blødning- Diagnostiske metoder

Eleonora Cvetanovska, Heidi Kammerlander og Mette Viftrup Lund

Definitioner og baggrund

Sekundær blødning efter fødsel er defineret som abnorm vaginal blødning, der sker i perioden fra 24 timer - 12 uger postpartum. Ifølge litteraturen er forekomsten af sekundær postpartum blødning omkring 1% af alle fødsler og er en vigtig årsag til maternel morbiditet (1, 2, 3).

Mere end halvdelen af patienter, der indlægges med sekundær postpartum blødning, får foretaget kirurgisk evacuatio uteri. Histologisk bekræftelse af retineret placentart væv findes ifølge litteraturen kun i 30% - 40% af tilfældene (1, 4). Evacuatio uteri postpartum, udover de almindelige risici i forbindelse med evacuatio uteri, indebærer risiko for traumatisering af placentar stedet. Dette kan provokere yderligere blødning, der kan være livsfarlig og føre til hysterectomi (1%) (5). Derudover kan evacuatio uteri postpartum være årsag til dannelse af intrauterine synechier (Ashermans syndrom), der kan forårsage sekundær infertilitet. Risikoen øges ved gentagne evacuatio/indgreb.

Diagnostiske metoder spiller, derfor, en vigtig rolle i udredningen af patienter med sekundær postpartum blødning, med henblik på at træffe beslutning om konservativ eller kirurgisk behandling.

UL undersøgelse, gennemgang af litteraturen

Ultrasonisk undersøgelse af uterus har haft anvendelse som diagnostisk metode i udredning for mistanke om retineret placentart væv siden 1972, hvor den første rapport om ultrasonisk anvendelse blev publiceret.

Mulic-Lutvica et al., 2001 (6), beskriver en ultrasonisk vurdering af uterus og uterinkaviteten efter normal vaginal fødsel og fandt at der intrauterint ofte blev beskrevet strukturer med blandet ekkogenicitet, især i de første 2 uger postpartum. Hos 78,6% kvinder blev der fundet væske og blandet ekkogenicitet svarende til cervikal området på dag 1 postpartum, hos 47,7% på dag 3 blev der konstateret det samme UL fund. Blandet ekkogenicitet blev fundet i hele uterinkaviteten på dag 7 hos 90% kvinder og på dag 14 hos 75% kvinder. På dag 28 var der tynd midtlinje ekko hos alle undersøgte kvinder. Der blev konkluderet at UL billede med blandet ekkogenicitet ikke er et signifikant fund i uterus

postpartum og at de forsvinder i den sene puerperium. Der var i studiet ingen kvinder med fund af ultrasoniske ekkopositive fokale områder i uterus.

I 2006 gennemførte de samme forfattere en prospektiv observational undersøgelse (1) hvor de foretog ultralydsskanning af patienter med sekundær postpartum blødning (defineret som blødning i perioden fra 24 timer til 12 uger postpartum). Målet med undersøgelsen var at beskrive de ultrasoniske fund ved sekundær postpartum blødning og at sammenligne resultaterne med fundene efter normal vaginal fødsel. Alle ultralydskanninger blev gennemført på dag 1, 3, 7, 14, 28 og 56, hvor dag 1 var dagen patienterne fik symptomer. Patienterne blev delt i 2 grupper: gruppe 1 bestod af patienter der fik gennemført kirurgisk evacuatio og gruppe 2 bestod af patienter med konservativ behandling (blandt andet med uterotonica), hvor blødningen stoppede. De skannede indtil kirurgisk evacuatio blev gennemført eller indtil blødningen stoppede. Der blev skannet transabdominalt (de første 2 uger postpartum) eller transvaginalt (senere end 2 uger postpartum). De konkluderede at de mest hyppige UL fund hos patienter der fik lavet evacuatio uteri med histologisk bekræftet retineret placentart væv, var ekkopositivt fokalt område i uterus (beskrevet som en velafgrænset solid masse med lobulært udseende og forkalkninger, uden væske komponenter). Hos alle patienter med fund af UL billede med blandet ekkogenicitet men uden fokal masse var det ikke nødvendigt at gennemføre evacuatio uteri og blødningen stoppede efter konservativ behandling.

Durfee et al gennemførte et studie i 2005 på 163 kvinder (7), hvor de ultralydsscannede kvinder med symptomer (blødning, feber, abdominal smerter) gns 21 dage postpartum. Fundet af en ekkogen masse intrauterint havde den største sensitivitet (79%) og specificitet (89%) for at være retineret væv. De fandt at ingen patient med retineret væv havde en normal ultralyds undersøgelse, men hos de patienter med en endometrietykkelse på under 10 mm syntes retineret væv usandsynligt.(12)

Pålideligheden af ultralyd undersøgelsen med henblik på diagnosticering af retineret placentart væv har været varierende.

UL er en af de bedste undersøgelser til at bekræfte at uterus er tom, men er vanskeligt at vurdere når der findes ekkogent materiale i uterus.

I litteraturen er der beskrevet anvendelse af UL som diagnostisk metode for histologisk verificeret retineret placentart væv. Der opgøres sensitivitet (den andel der påvises ved ultralyd hos dem der har histologisk verificeret retineret væv), specificitet (den andel

ultralyd udelukker retineret væv af dem der reelt ikke har det), positivt prædiktive værdi (den andel ultralyd finder positiv der reelt har retineret væv) samt er det sammenlignet anvendelse af både UL og klinisk vurdering af patienter med sekundær postpartum blødning og mistanke om retineret placentart væv.

Sensitiviteten af UL undersøgelsen med Doppler (87,2%) var højere end sensitiviteten af den kliniske vurdering (48,7%) (3). Den høje sensitivitet af UL er også bekræftet i andre undersøgelser (8, 9).

Både specificiteten (82,8%) og den positive prædiktive (79,2%) værdi af den kliniske vurdering var fundet højere end ved UL alene, hvor specificiteten kun er 10,3% og den positive prædiktive værdi er 56,7% (3).

Kombination af klinisk og ultrasonisk mistanke om retineret placentart væv gav den højeste rate af histologisk bekræftelse af retineret væv, en sensitivitet på knap 90% (3).

Matijevic et al. 2009 (10), undersøgte den diagnostiske værdi af ultralyd og den kliniske vurdering ved mistanke om retineret placentart væv. Den kliniske vurdering var ikke statistisk signifikant i at forudsige retineret placentart væv. Kombinationen af UL og pulsatil Doppler havde den højeste diagnostiske værdi således, at hvis både ultralyd og Doppler viste mistanke om retineret væv, blev den positive likelihood ratio for retineret placentart væv øget for mere end 2 gange. UL alene havde den højeste sensitivitet og positiv prædiktiv værdi (98,1% og 84,9% hhv.), men specificiteten og den negative prædiktive værdi var lave (33,3% og 15,1% hhv.). Dette var også vist i tidligere undersøgelser (9). Det vigtigste bidrag af color Doppler undersøgelsen var forbedring af specificiteten af UL og den negative prædiktive værdi, i forbindelse med forudsigelsen af retineret placentart væv.

Alcázar 1998 sammenlignede transvaginal ultralyd med transvaginal ultralyd suppleret med Doppler og Color Velocity Imaging System hos en gruppe kvinder med sekundær blødning postpartum eller efter abort. Man fandt da en sensitivitet på 73% og specificitet på 84% ved alene at benytte transvaginal UL, hvor retineret væv blev defineret som heteroekkoget område med dårlig defineret afgrænsning mellem endometrium og myometrium. Ved i stedet at benytte Doppler, hvor retineret væv blev defineret som rigelig flow i endometriet og/eller myometriet samt resistance index $<0,45$, opnåede man en sensitivitet på 93% og specificitet på 96%.

Mulic-Lutvica et al. 2009 (9) lavede et prospektivt studie af 20 kvinder inden de fik foretaget evacuatio uteri efter klinisk vurdering samt UL. Kvinderne fik alle lavet udvidet UL (transabdominalt hvis < 2 uger postpartum ellers transvaginalt) med Doppler, hvor man målte pulstatil index og resistance index i a. uterina, samt kiggede efter hyper-vaskulariserede områder i myometriet. De fandt at et hypervaskulariseret område ofte ses ved retineret væv men at fravær af dette ikke kunne bruges til af ekskludere retineret væv. Ligeledes fandt de begrænset værdi af pulstatil og resistance index i diagnostiseringen.

Cosmi et al 2010 (14) har sammenlignet transvaginal ultralyd (retineret væv defineret som et hyper- eller hypoekkoen materiale i uterus og samtidig et irregulært endometrium >8mm) med UL suppleret med vandskanning i diagnosticeringen af retineret væv. Ved almindelig UL opnås en sensitivitet på 100% mens specificiteten alene er 66%. Ved at supplere med vandskanning opnås 100% sensitivitet og 100% specificitet. Dog anbefaler de ikke brugen af vandskanning idet 18% af kvinderne fik komplikationer (feber eller infektion) herefter. Vandskanning kan heller ikke benyttes som et terapeutisk middel ved fastsiddende væv.

Diskussion

I studierne er det et gennemgående problem at den intrauterine ekkorige masse er defineret forskelligt, at ultralyd er foretaget et varierende antal dage postpartum og at der er tale om meget forskellige populationer. Dette problem har Zubor et al 2009 (4) forsøgt at omgå ved i et stort studie med 6028 kvinder. Her udførtes hos 4113 af kvinderne UL postpartum dag 1, 2, 3 og 4. Hvis der dag 3 fandtes velafgrænset intrauterin ekkogen masse >2 cm blev der systematisk givet 0,2 mg Methergin im. eller 5IE Oxytocin im. Hvis der ved UL dag 4 var uændret ekkogen masse eller fortsat blødning blev der lavet evacuatio uteri. De resterende kvinder fik kun lavet UL ved kliniske symptomer på retineret væv og evacuatio uteri ved fund af ekkogen masse. Antallet af evacuatio uteri blev ved rutinemæssig skanning og behandling på suspicio reduceret fra 1,51% til 0,87%, samtidig steg den histologiske verifikation fra 72% til 86% hos kvinderne der fik lavet rutinemæssig UL. (evidensgrad IIa). At indføre rutinemæssig UL af alle kvinder postpartum mhp at sænke antallet af unødvendige evacuatio uteri vil imidlertid være forbundet med mange omkostninger.

Resume af evidens

Statements	Evidensgrad
Kombination af klinisk og ultrasonisk mistanke om retineret placentart væv, ved sekundær postpartum blødning, giver den højeste rate af histologisk bekræftelse af retineret væv	IIb
Ultralyds undersøgelse af uterus ved postpartum blødning er en effektiv diagnostisk metode, med høj sensitivitet (88,8%-99,9%)	IIb
Specificiteten af undersøgelsen øges ved anvendelse af Doppler undersøgelse (52,2%-82,4%)	IIb
Supplerende vandskanning øger sensitivitet og specificitet til 100% men medfører stor risiko for komplikationer (feber og infektion)	IIb
Ved fund af fokalt ekkorigt intrauterint masse er sandsynligheden for retineret væv høj	IIb
Tilfældigt fund af diffust fortykket midtlinje ekko postpartum, uden fokale masser og uden kliniske symptomer, er ikke indikation for evacuatio uteri da dette billede er forenelig med billede af normal uterus, indtil 21 dage postpartum.	IIb

Kliniske rekommandationer	Styrke A-D
Ultralydsundersøgelse skal altid være en del af patient vurderingen.	B
Med henblik på forbedring af den diagnostiske værdi af undersøgelsen, anbefales at supplere ultralyd med Doppler undersøgelse.	B
Ultrasonisk fund af fokalt ekkorigt intrauterint masse og kliniske symptomer er foreneligt med retineret væv.	B

Sekundær blødning efter fødsel – håndtering.

Mette Hjortkjær, Ellen Løkkegaard

Alexander et al. (17) har i et Cochrane review fra 2008 søgt at opgøre randomiserede kontrollerede studier (RCTs) af behandling ved sekundær postpartum blødning.. Man søgte RCTs eller 'quasi-RCTS' (dvs. skiftende allokering eller allokering efter hospital), der sammenlignede medicinsk behandling, kirurgisk behandling, placebo eller ingen behandling af sekundær postpartum blødning, defineret som 24 timer efter fødsel til 3 måneder post partum efter en graviditet på minimum 24 gestationsuger. Der identificeredes 47 artikler, som beskrev 36 studier, men de måtte imidlertid alle ekskluderes, idet ingen studier fokuserede på håndtering af sekundær postpartum blødning eller beskrev excessiv blødning i diagnostiske kriterier for den undersøgte tilstand.

De har derfor blot lavet en inddeling i behandlingsregimer, som kunne undersøges over for hinanden, med medicinsk (hhv. oxytocin, hormonel og antibiotisk) behandling og diverse kirurgiske behandlingsmuligheder (evacuatio uteri og 'andre metoder'). Forfatterne konkluderer at der ikke foreligger evidens fra RCT til at anbefale en given håndtering af kvinder med sekundær postpartum blødning, og at der er behov for et veldesignet studie desangående. Deres inddeling af de forskellige behandlingsmuligheder er forsøgt anvendt i nedenstående.

Efter Cochrane reviewet fra 2008 er der publiceret få artikler, der beskæftiger sig med behandling af sekundær blødning efter fødslen.

Den eksisterende evidens baserer sig således primært på observationelle studier og case-beskrivelser.

Kirurgisk behandling

Rein et al. (18) undersøgte en kohorte af 95 kvinder, der præsenterede sig med residuelt (retineret) trofoblast væv efter enten 1. eller 2. trimester spontan abort (der alle primært gennemgik evacuatio uteri), eller efter fødsel til termin ved sectio, dvs. alle kvinder gennemgik primært kirurgisk tømning af uterus. Man sammenlignede raten af intrauterine sammenvoksninger (IUA) og senere reproduktivt udfald for kvinder behandlet med ultralydsvejledt evacuatio uteri (dilatation og curettage) (n=42) eller hysteroskopisk resektion af retineret væv (n =53), og laver follow-up 3 mdr. postoperativt med ambulantly hysteroskopi, samt min. 24 måneders follow-up mht. øvrige udfald. Hhv. to (curettage) og

tre (hysteroskopi) kvinder blev mistet til follow-up., dvs. at 90,6 % i hysteroskopigruppen blev kontrol hysteroskoperet over for 92,9 % i curettage gruppen.

Median tiden fra afsluttet graviditet til operativt indgreb var 26 +/- 8 dage. I curettage-gruppen findes et enkelt tilfælde af fortsat retineret væv ved kontrol hysteroskopi. Man finder signifikant mindre tendens til intrauterine adhæsioner ved hysteroskopisk resektion (4,2 %) sammenlignet med dilatation og curettage (30,8%; $p < 0,001$), samt signifikant flere konceptioner efter hysteroskopisk resektion (68,8% vs. 59,5%; $p = 0,035$), ligesom ventetiden til konception var kortere efter hysteroskopisk resektion (median 27 måneder vs. 34 måneder,; $p = 0,036$).

I studiet af Matijevic et al (19) (se diagnoseafsnit) beskriver man 93 konsekutive kvinder i en 3 årig periode der genhenvender sig med klinisk symptomer inden for en måned efter fødsel og får foretaget evacuatio uteri på mistanke om retineret væv. Alle blev behandlet med antibiotika. I alt 8,6 % af kvinderne oplevede komplikationer i form af transfusionskrævende blødning (2 %), perforation af uterus ledsaget af overfladisk tyndtarmslæsion (1 %), sepsis (1%), dissemineret intravaskulær koagulation (1%), hysterektomi (livreddende – 2%), og yderst vigtigt re-evacuatio (2%), hvor man valgte at udføre det sekundære indgreb hysteroskopisk guidet (histologisk diagnose verificeret både primært og sekundært).

Til understregning af det potentielt risikable ved retineret væv har Al-Mahaison et al (20) i en kasuistik beskrevet kraftig vaginal blødning 2 uger efter sectio, hvor man konstaterer subinvolution af placentarstedet; det håndteres afventende og med blodtransfusion, hvilket fungerer i yderligere 7 dage, hvorefter en ny kraftig blødning foranlediger akut hysterektomi.

Lignende har Chen et al (21) beskrevet et tilfælde med sekundær postpartum blødning (efter 21 dage), hvor man på ultralyd mistænker retineret placentar væv, og derfor udfører hysteroskopisk curettage; uterus perforeres og man må laparotomere og ligere uterine kar bilateralt. I den efterfølgende graviditet mistænkes abruptio placentae pga. mavesmerter, ved akut udført sectio findes uterusruptur, og pga. blødning må man gøre akut hysterektomi. Forfatterne diskuterer behandlingen af den første hændelse med sekundær postpartum blødning og anfører, at den initiale behandling vil være methylergometrin alene eller sammen med oxytocin, efterfulgt af ultralydsvejledt curettage, evt. vha. sug.

Zubor et al (21) undersøger 6028 kvinder efter fødsel, vaginal eller ved sectio, fordelt på to centre, hvor man det ene sted rutinemæssigt ultralydsscanner alle kvinder 3 dage postpartum, det andet sted kun ultralydsscanner ved kliniske symptomer på retineret væv.

Hvis der ved rutine skanningerne fandtes en intrauterin ekkogen masse (definition – se diagnoseafsnit) > 2 cm. behandlede man med enten oxytocin 5 IE i.m. eller methylergometrin 0,2 mg. i.m. Såfremt der fandtes persisterende vævs masse og vaginal blødning efter yderligere 24 timer, gjorde man evacuatio uteri. Af de kvinder, der kun blev scannet på indikation, foretog man evacuatio uteri hos 1,5 % (72,4 % deraf med bekræftet histologisk diagnose), over for 0,9 % af de kvinder, der rutinemæssigt blev scannet på tredjedagen (86,1 % deraf med bekræftet histologisk diagnose). Der var signifikant nedsat rate af unødige evacuatio uteri ved rutinemæssig postpartum ultralyd ($p > 0,005$). Forfatterne konkluderer, at der er bedst effekt af uterotonika ved retineret væv sv.t. nedre segment eller cervix uteri, og anbefaler dels implementering af postpartum ultralydskontrol, og ved dette ekspekterende holdning inkl. uterotonika 24 timer efter påvist intrauterin masse ved ultralyd; ved fortsat retineret væv derefter, curettage. De opgør ikke hvor mange der blev behandlet med uterotonika. De sondrer ikke mellem oxytocin og methylergometrin i opgørelsen. Sammenligneligheden mellem hospitalerne er noget tvivlsom.

Van den Bosch et al (23) undersøgte 1070 kvinder, der kom til kontrol 6 uger efter fødsel (81,6 %) eller abort, hvor man gør rutinemæssig ultralydsscanning. Det ultrasoniske fund inddeles i tre grupper mht. suspicio for retineret væv. I alt 67 havde høj grad af suspicio, 61 havde muligvis retineret væv og resten havde ingen suspicio.

For de 67 kvinder med høj grad af suspicio vælges afventende holdning, såfremt kvinden var hæmodynamisk stabil og uden tegn til infektion. Curettage af uterinkaviteten (ultralydsvejledt eller hysteroskopisk vejledt – ingen sondring derimellem) blev gjort ved svær blødning, tegn til infektion, eller manglende spontan resolution inden for 6 uger. Dette blev gjort hos 61%. I gruppen med mulig retineret væv fik 13,1 % af 61 kvinder foretaget curettage.

Man konkluderer, at afventende holdning er en fornuftig 'behandling' ved usikkerhed om diagnosen af retineret væv, men at der kræves yderligere studier for at konkludere denne tilgang ved sikker diagnose (dvs. ultrasonisk retineret væv uden svær blødning).

Medicinsk behandling

Oxytocin

Oxytocin er et naturligt forekommende hypofyse baglapshormon. Det stimulerer den glatte muskulatur i uterus i graviditeten, under fødslen og umiddelbart postpartum. Oxytocin

har meget kort halveringstid, derfor anses risikoen for barnet at være lav ved terapeutiske doser. Der savnes dokumentation for hvor meget der går over i ammemælk, men der er ikke rapporteret negative effekter på >100 ammede børn (29-33). Janus info angiver klasse A- forenligt med amning.

Misoprostol

Misoprostol er et syntetisk prostaglandin E1 analog der metaboliseres til den frie misoprostolsyre tmax er 12 min +/- 3min, halveringstiden 20-30 min. En ikke gravid uterus relaxeres af prostaglandin E, en gravid uterus kontraheres af prostaglandin E. Hvorlænge prostaglandin E har uterus kontraherende effekt efter fødsel er ikke beskrevet. Da prostaglandin E1 er fundet helt naturligt i brystmælk anses risikoen for påvirkning af barnet for at være lav (34).

Misoprostol passerer over till ammemælk i lav grad. Baseret på data fra 22 kvinder kan den relative barnedosis beregnes till højst 0,01 % og selve dosis til højst 2 ng/L (ved maternel dosis 0,2 mg x 4) (35-37). Der er ingen studier der beskriver brugen af misoprostol under amning. Producenter anser det som kontraindiceret pga. potentiel risiko for diarree hos barnet. Janus info angiver klasse A- forenligt med amning.

Methergin

Methyl ergometrin er et semi-syntetisk derivat af det naturligt forekomende alkaloid ergometrin. Ergometrin virker på den glatte muskulatur i uterus og øger den basale tonus, frekvens og amplitude af de rytmiske kontraktioner. Methyl ergotamins effekt stimulerende virkning på uterus glatte muskulatur stiger markant i graviditeten og er mest udtalt ved termin. Der er studier der beskriver effekt i puerperiet. På den svenske velrenommerede lægemiddelbivirkning indrapporterings hjemmeside janus info.se konkluderes det at risikoen ved metylergometrin ved 3 dages behandling anses for lav. Stoffet passerer over til modermælken. Baseret på data fra 18 kvinder beregnes den relative spædbarnsdose til max 5% (24,25). Der har været isolerede rapporter vedrørende forgiftninger af ammende spædbørn hvis moder fik stoffet gennem flere dage. Symptomerne inkluderede forhøjet BT, brady- eller takycardi, opkastning, diarree, rastløshed og krampeanfald. Symptomerne forsvandt ved seponering (26). Metylergometrin kan eventuelt hæmme laktationen (27). I Briggs Drugs in pregnancy 8. udgave (2008) (28) står der at det udskilles i små mængder, at det ikke akumuleres i amme mælken, at det ser ud til at hæmme prolaktin og kan nedsætte mælke produktionen.

Kvinder bør ikke amme mens de er i behandling med methergin og mindst 12 timer efter indgift af den sidste dosis.

Janus info klasse C – særskilt overvågning med forbehold.

Diskussion

Der er potentielt alvorlige risici forbundet med kirurgisk håndtering af nylig gravid uterus, både ved indgrebet og på længere sigt, hvorfor en afventende holdning ved usikker diagnose er en oplagt mulighed, såfremt der ikke er klinisk påvirkning.

Litteraturen beskæftiger sig mest med evacuatio uteri, traditionelt ved curettage, muligvis ultralydsvejledt, men nævner alternativt hysteroskopisk vejledt resektion. Om man skal foretrække den ene af de to metoder frem for den anden, foreligger der ikke evidens til at komme med en anbefaling af, selvom Rein et al finder signifikant færre intrauterine sammenvoksninger og bedre konceptionsudfald ved hysteroskopisk resektion.

Anvendelse af uterotonika (methylergometrin eller oxytocin), er beskrevet som mulig primær behandling, men igen er der ikke evidens for succesraten generelt eller ved de to stoffer separat, på trods af at Van den Bosch et al foreslår medicinsk frem for kirurgisk behandling ved tvivl om diagnosen retineret væv.

Resume af evidens

Statements	Evidensgrad
Ved usikkerhed om diagnosen og upåvirket klinisk tilstand er afventende holdning, suppleret med uterotonika, en mulighed	II-2
Kontrol ultralydsscanning med systematisk administration af uterotonika efter fødsel mindsker antal unødvendige evacuatio uteri	II-2
Hysteroskopisk resektion frem for curettage af retineret væv mindsker intrauterine adhæsioner	II-2
Hysteroskopisk resektion frem for curettage af retineret væv bedrer den efterfølgende konceptionsrate	II-2

Kliniske rekommandationer	Styrke A-D
Ved sekundær postpartum blødning og stabil klinisk tilstand, skal evacuatio uteri ikke gennemføres kun ved kliniske symptomer.	B
Uterotonika som oxytocin, misoprostol og tilnød methergin kan anvendes hos ammende	B
Hvis ultralydsbilledet kun viser diffust fortykket intrauterin midtlinje	B

ekko med blandet ekkogenicitet men uden fokal masse, hos patienter med sekundær postpartum blødning, kan konservativ behandling med uterotonika forsøges (ved stabil klinisk situation). Hvis denne behandling svigter, bør der laves evacuatio uteri.	
Ved retineret væv post partum bør, for at undgå intrauterine adhæsioner, anvendes hysteroskopisk resektion frem for curetage (ultralysdsvejledt)	B

Ashermans syndrom

Trine Hyttel

Baggrund

I 1948 beskrev Asherman for første gang det symptomkompleks der blev til Ashermans syndrom (AS). Syndromet består af forskellige symptomer på sammenvoksninger i livmoderen bl.a. hypo- eller amenorré, infertilitet eller gentagne aborter. Kvinder med disse symptomer der har fået instrumentering af den gravide eller nyligt gravide uterus må mistænkes for at have AS. Under efterfølgende graviditet kan der også ses abnorm placentar implantation. Syndromet opstår efter skade på stratum basalis og det menes at den hypo-østrogene periode omkring graviditet og fødsel, og dermed manglende stimulation af endometriet, disponerer til tilstanden. Der ses varierende grader af sammenvoksninger af endometriet og det erkendes at det ikke er alle kvinder med disse sammenvoksninger der får symptomer hvorfor tilstanden i dag i stedet for AS oftest benævnes intrauterine adhæsioner eller synekkier. Der er meget få gode studier omhandlende intrauterine adhæsioner efter postpartum blødning eller retineret væv specifikt. Derfor er de fleste studier der gennemgås i følgende lavet på basis af første trimester aborter med de forbehold det giver. Det må dog formodes at IUA efter graviditeten må være sammenlignelig uanset om graviditeten fuldbyrdes eller afbrydes i første trimester.

Etiologi og incidens

En række tilstande disponerer til intrauterine adhæsioner. De fleste forfattere er enige om at instrumentering i forbindelse med graviditet er den største risikofaktor. En gennemgang af 1856 intrauterine adhæsion-cases viste at 91 % af kvinderne havde været gravide med efterfølgende instrumentering. Heraf var 21,5 % i forbindelse med fødsel, dvs. postpartum curettage, 66,7 % var efter kirurgisk abort 2 % efter sectio og endeligt 0,6 % efter mola. Under graviditeten blødgøres uterus og det er muligt at der derfor er større risiko for at lave skader på stratum basalis. Samtidigt menes det at den relativt hypoøstrogene periode disponerer til intrauterine adhæsioner (Schenker/margalioth 1982, II-3) (38). Dette understøttes af Westendorf et al. (1998, II-3) (39) der finder øget risiko for intrauterine adhæsioner når der efter instrumentering ammes hvorved endometriet udsættes for en længere hypoøstrogen periode i ophelingsperioden. I et studie af Dawood et al. fra 2010 (III) (40) fandtes at de kvinder der havde Ashermans efter postpartum instrumentering

(n=10) havde statistisk signifikant forøget risiko for svære adhæsioner sammenlignet med kvinder der oplevede instrumentering efter tidlig graviditeten. I modsætning til Westendorf et al der i et lignende studie ikke fandt nogen forskel på om det var tidligt eller sent (Westendorf et al, 1998, II-3) (39). De fulgte 50 kvinder der enten skulle have gentaget evacuatio uteri efter missed eller medicinsk abort (n=10) eller skulle have fjernet placentarester digitalt eller med evacuatio mere end 24 timer efter fødslen (n=40). 3 måneder senere blev alle kvinder hysteroskoperet og der fandtes synekkier hos 40 % af alle kvinderne (n=20), 30 % af kvinderne i begge grupper havde betydende synekkier og der var således i dette studie ingen forskel mellem de som blev instrumenteret i forbindelse med tidlig graviditet og postpartum.

I et studie af Friedler et al. (1993, III)(41) blev incidensen af intrauterine adhæsioner undersøgt hos 147 kvinder der var blevet evakueret i forbindelse med spontan abort 4-6 uger forinden undersøgelsen. Synekkieforekomsten var associeret med antal aborter. Generelt fandtes intrauterine adhæsioner hos 19 % af kvinderne. Hos de der havde fået 1 abort var incidensen 16,3 %, ved 2 aborter 14 % og ved 3 eller flere signifikant øvet risiko til 32 %. Samtidigt var sværhedsgraden af synekkierne større des flere aborter man havde fået. I et tværsnitstudie af Salzani et al (2007, II-3) fandtes ingen signifikant sammenhæng mellem antal aborter, graviditeter eller endda antal evakuationer af samme abort. Den eneste statistisk signifikante sammenhæng var tiden fra abort til second-look idet risikoen for intrauterine adhæsioner faldt med tiden der var gået siden aborten. Generelt er der flere uoverensstemmelser studierne imellem da der er stor forskel på hvor lette forandringer der betegnes som intrauterine adhæsioner, kohortens sammensætning og follow-up tid. Disse forhold blev understreget allerede i 1982 i et stort review af Schencker og Margalioth (1982, III) (38). De gennemgik 2981 cases fra 90 artikler og fandt at mere end halvdelen af materialet var lavet af 8 forfattere der var meget uenige bl.a. om incidensen. Yu et al. kommer til samme konklusion i 2008 (42). I nyere studier fra 90'erne og frem findes risikoen for intrauterine adhæsioner på 19-40 % (39,41,43).

Forebyggelse

Der er ingen tvivl om at der skal udvises tilbageholdenhed med instrumentering af den nylig gravide uterus (2TA Hindsgavl). Dette understøttes af et studie af Lurie et al (1991, II-2) (44) der i et prospektivt studie undersøgte 2 grupper kvinder efter 2. trimester abort. Den ene gruppe fik rutine curettage mens den anden gruppe kun fik curettage på indikation. Indenfor 3 mdr fik 13 kvinder i hver gruppe en kontrolhysteroskopi. Hos de der havde fået rutine curettage fandtes IUA hos 38,5 % mens der i gruppen der fik curettage

på indikation kun fandtes IUA hos 7,7 %. Forfatterne anbefalede derfor at der kun laves curettage hos de patienter hvor der er bestyrket mistanke om retineret væv.

I mere end 30 år har det været standard at give en østrogenkur for at mindske risikoen for intrauterine adhæsioner. Der er dog meget få studier der har undersøgt det videnskabelige grundlag for dette. Et Cochrane review fra 2010 finder et enkelt RCT (Tonguc et al. 2010 II-2) (45) af 100 kvinder der efter hysteroskopisk behandling med bl.a. septumresektion blev randomiseret til ingen behandling, østrogen, spiral eller østrogen/spiral i kombination. Der fandtes ingen signifikante forskelle mellem behandlingerne og fremtidige intrauterine adhæsioner. Dog bemærkes at studiet ikke havde styrke til at lave sikre konklusioner. Samtidigt omhandler studiet ikke indgreb på den gravide uterus. Det konkluderes i Hindsgavl guidelinen 2. trimester abort at såfremt der findes indikation for behandling efter instrumentering anbefales 4 mg østradiol dagligt i 1-2 måneder eller alternativt trisekvens i 2 cykli.

Der har været spekuleret i om en IUD fysisk kunne forhindre sammenvoksningerne. For at give endometriet de bedste betingelser for ikke at danne sammenvoksninger er den teoretiske tanke at der skal en østrogen stimulering til. Gestagenspiralen virker supprimerende og kobberspiralen toksisk på endometriet og det vil derfor være ulogisk at bruge disse som forebyggelse i denne sammenhæng. Utallige forfattere har forsøgt sig med forskelligt udformede IUD men der er endnu ingen overbevisende resultater om hvorvidt IUD til forebyggelse af intrauterine adhæsioner i det hele taget skal forsøges (March 2010, Tonguc 2010) (45, 46).

Konklusivt må det anbefales at have solid indikation for instrumentering omkring fødslen. Hvis der instrumenteres anbefales forebyggende østrogenbehandling om end det må holdes in mente at evidensen baseres på erfaring mere end forskning.

Resumé af evidens

Statements	Evidensgrad
Instrumentering af den gravide eller nyligt gravide uterus disponerer for udvikling af synekkier	II
Der er modsatrettede studier hvad angår risiko for udvikling af synekkier og antal tidligere aborter	√
Hypoøstrogen tilstand disponerer til synekkier	II

Kliniske rekommandationer	Styrke A-D
---------------------------	------------

Der skal udvises tilbageholdenhed med instrumentering af den gravide uterus, indgreb skal være på indikation	C
Der kan anvendes østradiol 4 mg dagligt i 1-2 cykli (alternativt trisekvens) forebyggende mod synekkier	D
Det kan ikke anbefales at bruge IUD forebyggende på det nuværende evidensgrundlag	D

Referencer

- Mulic-Lutvica A, Axelsson O. Ultrasound finding of an echogenic mass in women with secondary postpartum hemorrhage is associated with retained placental tissue. *Ultrasound in Obstetrics and gynecology* 2006;28(3):312-19
- Matijevic R, Knezevic M, Grgic O, Zlodi-Hrsak L. Diagnostic accuracy of sonographic and clinical parameters in the prediction of retained products of conception. *J Ultrasound Med.* 2009;28:295-99
- Ben-Ami I, Schneider D, Maymon R, Vaknin Z, Herman A, Halperin R. Sonographic versus clinical evaluation as predictors of residual trophoblastic tissue. *Hum Reprod.* 2005;20(4):1107-11
- Zubor P, Szunyogh N, Dokus K, Scasny P, Kajo K, Galo S et al. Application of uterotonics on the basis of regular ultrasonic evaluation of the uterus prevents unnecessary surgical intervention in the postpartum period. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282:261-67
- Hoveyda F, MacKenzie IZ. Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management. *BJOG.* 2001 Sep;108(9):927-30.
- Mulic-Lutvica A, Bekuretsion M, Bakos O, Axelsson O. Ultrasonic evaluation of the uterus and uterine cavity after normal, vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Nov;18(5):491-8.
- Durfee SM, Frates MC, Luong A, Benson CB. The sonographic and color Doppler features of retained products of conception. *J Ultrasound Med.* 2005 Sep;24(9):1181-6; quiz 1188-9.
- Zalel Y, Gamzu R, Lidor A, Goldenberg M, Achiron R. Color Doppler imaging in the sonohysterographic diagnosis of residual trophoblastic tissue. *J Clin Ultrasound* 2002;30:222-25
- Wong SF, Lam MH, Ho LC. Transvaginal sonography in the detection of retained products of conception after first trimester spontaneous abortion. *J Clin Ultrasound* 2002;30:428-32
- Matijevic R, Knezevic M, Grgic O, Zlodi-Hrsak L. Diagnostic accuracy of sonographic and clinical parameters in the prediction of retained products of conception. *J Ultrasound Med.* 2009 Mar;28(3):295-9.
- Shen O, Rabinowitz R, Eisenberg VH, Samueloff A. Transabdominal Sonography before uterine exploration as a predictor of retained placental fragments. *J Ultrasound Med.* 2003;22:561-64
- Van den Bosch T, Daemen A, Van Schoubroeck D, Pochet N, De Moor B, Timmerman D. Occurrence and outcome of residual trophoblastic tissue. *J Ultrasound Med.* 2008;27:357-61
- Mulic-Lutvica A, Eurenus K, Axelsson O. Uterine artery Doppler ultrasound in postpartum women with retained placental tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:724-28
- Cosmi E, Saccardi C, Litta P, Nardelli G, Dessole S. Transvaginal ultrasound and sonohysterography for assessment of postpartum residual trophoblastic tissue. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;110:262-64

15. Rufener S, Adusumilli S†, Weadock W, Caoili E. Sonography of uterine abnormalities in postpartum and postabortion patients. A potential pitfall of interpretation. *J Ultrasound Med* 2008;27:343-48
16. Sara M. Durfee, MD, Mary C. Frates, MD, Angela Luong, MD, Carol B. Benson, MD. The Sonographic and Color Doppler Features of Retained Products of Conception
17. Alexander J, Thomas PW, Sanghera J, Treatments for secondary postpartum haemorrhage (Review), *The Cochrane Library* 2008, Issue 2.
18. Rein D T, Schmidt T, Hess A P, Volkmer A, Schöndorf T, Breidenbach M, Hysteroscopic Management of Residual Trophoblastic Tissue Is Superior to Ultrasound-Guided Curettage, *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2011) 18, 774–778.
19. Matijevic R, Knezevic M, Grgic O, Zlodi-Hrsak L, Diagnostic Accuracy of Sonographic and Clinical Parameters in the Prediction of Retained Products of Conception, *J Ultrasound Med* 2009; 28:295–299.
20. Al-Mehaisen L, Al-Kuran O, Amarin Z O, Matalka I, Beitawi S, Muhtaseb A, Secondary postpartum hemorrhage following placental site vessel subinvolution: a case report , *Arch Gynecol Obstet* (2008) 278:585–587.
21. Chen C, Wang P, Lin J, Chiu Y, Wu H, Liu W, Uterine rupture secondary to placenta percreta in a near-term pregnant woman with a history of hysterotomy, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 37, No. 1: 71–74, January 2011.
22. Zubor P, Szunyogh N, Dokus K, Scasny P, Kajo K, Galo S, Biringer K, Krivus S, Danko J, Application of uterotonics on the basis of regular ultrasonic evaluation of the uterus prevents unnecessary surgical intervention in the postpartum period, *Arch Gynecol Obstet* (2010) 282:261–267.
23. Van den Bosch T, Daemen A, Van Schoubroeck, Pochet N, De Moor, Timmerman D, Occurrence and Outcome of Residual Trophoblastic Tissue, A Prospective Study, *J Ultrasound Med* 2008; 27:357–361.
24. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R et al. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(6):2168-2173.3.
25. Erkkola R, Kanto J, Allonen H, Kleimola T, Mantyla R. Excretion of methylergometrine (methylergonovine) into the human breast milk. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978;16(12):579-80.
26. Drugline nr 12180, 1995-01-01
27. Drugline nr 16972, 2000-11-06
28. Drugs in pregnancy, Briggs 2008
29. Drugline nr 5780, 1987-09-09
30. LUHMAN LA. The effect of intranasal oxytocin on lactation. *Obstet Gynecol* 1963;21:713-717.
31. Ruis H, Rolland R, Doesburg W, Broeders G, Corbey R. Oxytocin enhances onset of lactation among mothers delivering prematurely. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283(6287):340-342.
32. Fewtrell MS, Loh KL, Blake A, Ridout DA, Hawdon J. Randomised, double blind trial of oxytocin nasal spray in mothers expressing breast milk for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(3):F169-F174.
33. Cowley KC. Psychogenic and pharmacologic induction of the let-down reflex can facilitate breastfeeding by tetraplegic women: a report of 3 cases. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(6):1261-1264.
34. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(6):2168-2173.3
35. Abdel-Aleem H, Villar J, Gulmezoglu AM, Mostafa SA, Youssef AA, Shokry M et al. The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108(1):25-28.

36. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzer B, Zimmermann R et al.
37. Shimizu T, Yamashiro Y, Yabuta K. Prostaglandin E1, E2, and F2 alpha in human milk and plasma. *Biol Neonate* 1992;61(4):222-225.
38. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertility and sterility* 1982 37:5 593–610 **II-3**
39. Westendorp IC, Ankum WM, Mol BW, Vonk J. Prevalence of Asherman's syndrome after secondary removal of placental remnants or a repeat curettage for incomplete abortion. *Hum Reprod.* 1998 Dec;13(12):3347-50. **II-3**
40. Dawood A, Al-Talib A, Tulandi T. Predisposing factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Aug;32(8):767-70. **III**
41. Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, Yaffe H. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy - a prospective study. *Hum Reprod.* 1993 Mar;8(3):442-4. **III**
42. Yu D, Wong YM, Cheong Y, Xia E, Li TC. Asherman syndrome--one century later. *Fertil Steril.* 2008 Apr;89(4):759-79. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
43. Salzani A, Yela DA, Gabiatti JR, Bedone AJ, Monteiro IM. Prevalence of uterine synechia after abortion evacuation curettage. *Sao Paulo Med J.* 2007 Sep 6;125(5):261-4. **II-3**
44. Lurie, S., Appelman, Z., Katz, Z., 1991. Curettage after midtrimester termination of pregnancy. Is it necessary? *J. Reprod. Med.* 1991 36, 786–788. **II-2**
45. Tonguc EA, Var T, Yilmaz N, Batioglu S. Intrauterine device or estrogen treatment after hysteroscopic uterine septum resection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Jun;109(3):226-9. **II-2**
46. Tam WH, Lau WC, Cheung LP, Yuen PM, Chung TK. Intrauterine adhesions after conservative and surgical management of spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002 9(2):182–185 **II-2**
47. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reproductive BioMedicine Online* (2011) 23, 63– 76

Puerperiets uger

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

Diagnose:

Kliniske symptomer og Ultralyd (hyper ekkogene områder > 5-10 mm)+ Doppler (områder med flow)

Abdominal skanning

Blandet ekkogenisitet
normalt

Vaginal skanning

Tynd slimhinde normalt

Behandling:

Ekspekterende behandling er en mulighed, hvis ikke der er svær blødning eller tegn til infektion.

Primært medicinsk

Ved behov for behandling primært medicinsk behandling med 1) oxytocin, 2) misoprosol eller 3) methergin hvis der ikke ammes eller holdes 12 timers ammepause efter indgift.

Sekundært kirurgisk

Evacuatio utero

Evt. hysteroskopisk vejledt.
Overvej antibiotika
Evt. østradiol 4 mg dagligt

Hysteroskopi

Afhængig af ultrasonisk størrelses vurdering (max 12 cm dyb kavitet)

English version

The puerperal period (weeks)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Diagnosis:

Clinical symptoms and ultrasonic evaluation (hyperechoic mass > 5-10 mm)+ Doppler (areas with flow)

Abdominal scan

Normal finding:
Mixed hyperechois and
hypoechoic mass

Vaginal scan

Normal finding: thin endometrial lining

Treatment:

Exspectant managment possible, if no severe bleeding or sign of infection.

First line medical treatment

The preferred drug in case of treatment demand 1) oxytocin, 2) misoprosol eller 3) methergin when no breast feeding or 12 hours breastfeeding break after medical treatment.

Second line surgical treatment

Evacuatio utero
Consider hysteroscopic
guidance.
Consider antibiotics
Consider estradiol 4 mg/d

Hysteroscopi
Depending on the size of uterus based on ultrasonic evaluation (max 12 cm cavity)