

Ektopisk graviditet

Forfattere

Størksen Catrine Hjelle, Kvinneklinikken Haukeland sykehus (catrinestorksen@gmail.com)

Tellum Tina, Gynekologisk avdeling OUS, Ullevål sykehus (tina.tellum@gmail.com)

Tómasdóttir Gúdrun Fönn, Drammen sykehus, Vestre Viken

Lakskjønn Monika, Sykehuset i Vestfold

Bayoumi Zaki, Haugesund sykehus

Fjeldstad Tora Sandvik, Kvinneklinikken Haukeland sykehus

Publikasjonsdato

Søkeord for app

Ektop, ektrauterin, utenfor, graviditet, MTX, metotrexat, metothrexate, eutopisk, intrauterin, arrgraviditet, cornual, interstitiell, cornuotomi, cornuektomi, kornuotomi, kornuektomi, rudimentær, implantasjon, gestasjonssekk, plommesekk, ultralyd, partiell, salpingektomi, salpingotomi, cervikal, ovarial

ICD10 Koder

O00 Svangerskap utenfor livmoren

O00.0 Svangerskap i bukhule/Abdominalsvangerskap

O00.1 Svangerskap i eggleder/Ruptur (i eggleder) som følge av svangerskap

O00.2 Svangerskap i eggstokk

O00.8 Andre spesifiserte svangerskap utenfor livmoren (cervikalt, interstitielt, sectioarrgraviditet, mural)

O00.9 Uspesifisert svangerskap utenfor livmoren

1. Anbefalinger

Diagnostikk

- Vi anbefaler ikke bruk av s-hCG dubletter eller amenorrhøelengde for å utelukke eller bekrefte ektopiske graviditeter, da det er knyttet stor usikkerhet til disse (sterk anbefaling, 3A).
- Vi anbefaler å ha lav terskel for konferering med person med ekspertise innen diagnostikk av ektopiske graviditeter ved sjeldne og uterine ektopiske graviditeter for å sikre riktig diagnose og behandling (sterk anbefaling, 4)
- Dersom det foreligger graviditet med ukjent lokalisasjon (GUL), anbefales måling av s-hCG og s-Progesteron ved første konsultasjon (2A).
- Vi foreslår at ultralydundersøkelse med erfaren undersøker tilstrebes tidsnært ved GUL (ikke visualisert graviditet) og s-hCG >2000 IU/L.
- Ved s-hCG >1000 IU/L gjentatte undersøkelser uten mulighet å identifisere graviditeten, foreslås det å henvise pasienten til et senter med høy ultralyd kompetanse.
- Vi anbefaler at avdelingene innfører egne rutiner for oppfølging av GUL for å forbedre pasientflyten (2B).

Behandling

- Vi anbefaler umiddelbar kirurgisk behandling ved hemodynamisk ustabil pasient og/eller signifikant hematoperitoneum (sterk anbefaling).

- Vi foreslår ekspektans som førstevalg i behandling av tubargraviditeter som oppfyller nevnte kriterier for dette (2A).
- Vi anbefaler ekspektans fremfor MTX ved tubargraviditeter der behandlingsforutsetninger for begge modaliteter er oppfylt. (2A).
- I de tilfeller hvor det er mulig (med tanke på intraoperativ blødningskontroll, operatørens ferdigheter og pasientens informerte samtykke), foreslås det å utføre salpingotomi fremfor salpingektomi (2A).
- Ved unormal kontralateral tube anbefales ikke salpingektomi foruten i de tilfellene hvor det foreligger tungtveiende grunner til dette (2A).
- Vi foreslår salpingotomi fremfor salpingektomi ved tubargraviditeter der det ligger til rette for begge modaliteter og pasienten samtykker (2A).
- Vi anbefaler kirurgisk behandling av arrgraviditeter i første trimester (2A).
- Vi anbefaler cornuotomi fremfor cornupektomi for kirurgisk behandling av interstitielle graviditeter (sterk anbefaling, 3A).
- Ved ektopiske uterine graviditeter, anbefales å ha lav terskel for å henvise pasienten videre til senter med høyere kompetansenivå (4).
- Vi anbefaler ikke diagnostisk laparoskopi eller revisjon av uterus, eller MTX behandling av GUL da intrauterin graviditet ikke kan utelukkes (2B)
- Vi anbefaler at det gis Rh-profylakse til alle Rh-negative kvinner med bekreftet ektopisk graviditet uansett gestasjonslengde (4).
- Vi anbefaler at pasientens informerte ønske er sentralt i valg av behandlingsmodalitet.

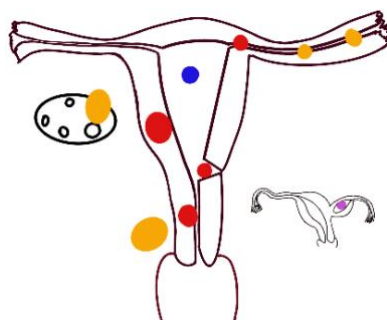
Oppfølging

- Vi foreslår å tilby kvinner med tidligere ektopisk graviditet en ultralyd i uke 6 i neste graviditet (moderat anbefaling, 3A)

2. Søksstrategi

Pyramidesøk i PubMed, Cochrane Database og Google Scholar

3. Definisjoner



Figur 1: Skjematiske oversikt over eutopisk graviditet (blå), uterine ektopiske (rød) og ekstrauterine ektopiske graviditeter (gul). Ektopisk graviditet i funksjonell, rudimentært horn til høyre.

Vi anbefaler å følge terminologien og definisjonene for ektopiske graviditeter satt frem av ESHRE (3).

- **Eutopisk, normal implantert** graviditet: er en graviditet med implantasjon i livmorhulen, uten invasjon av placenta/trofoblastvev over det indre myometriet.
- **Ektopisk graviditet:** er en graviditet som ikke er normalt (eutopisk) implantert.
- **Uterine vs ekstrauterine ektopiske graviditeter:** Man deler ektopiske graviditeter inn i uterine ektopiske graviditeter (sectioarr-, cervikal, intramural), ekstrauterine ektopiske graviditeter (interstitiell, tubar, ovarial, abdominal graviditet) og ektopisk graviditet i et funksjonelt rudimentært horn (3).
- **Komplett/partiell:** Uterine ektopiske graviditeter og interstitielle graviditeter kan være komplette (komplett omgitt av myometriet) eller partielle (tilgjengelig fra cervix/uterinhulen). Dette er relevant med tanke på behandlingsstratesji.
- Begrepet «*cornual graviditet*» er obsolet og skal ikke brukes lengre. Dette da det har blitt brukt overlappendefor eutopiske, lateralt implanterte graviditeter, interstitielle ektopiske graviditeter og ektopiske graviditeter i et funksjonelt rudimentært horn. For å unngå feilkommunikasjon med potensiell alvorlig konsekvens, anbefales det å ikke bruke «*cornual graviditet*».
- **Graviditet med ukjent lokalisasjon (GUL):** kvinne med positiv graviditetstest, men lokalisasjon av graviditeten kan ikke fastslås ved initial transvaginal ultralyd. (4-6)
- **Persisterende graviditet med ukjent lokalisasjon (P-GUL)**– definert som når $> 3 \beta$ -hCG-nivåer forandrer seg mindre enn 15 %, og man fortsatt ikke kan se graviditeten på TVUL (6, 7).
- **Feilet graviditet med ukjent lokalisasjon (F-GUL)** – Negativ graviditetstest 2 uker etter initial undersøkelse, uten at man har visualisert plassering av graviditeten.

4. Forekomst

Forekomsten av ektopisk graviditet ligger på rundt 2% av alle graviditeter (8, 9). Ca 85% er lokalisert i tuben (ampullen)(9, 10).

Med økende keisersnittfrekvens, kunstig befruktning og uterine inngrep øker imidlertid frekvensen av sjeldnere ektopiske graviditeter, særlig sectioarrgraviditet med forekomst på opp mot 6,7% i land med høy keisersnittfrekvens (10, 11). Men også andelen interstitielle, cervikale og heterotopiske graviditeter har økt, disse sees ofte i sammenheng med assistert befruktning. Heterotopiske graviditeter forekommer ved ca. 1% av kvinner under slik behandling (8).

5. Etiologi/Patogenese

Patogenesen av ektopiske graviditeter er ikke fullstendig kjent. Nyere forskning tyder på at tubare graviditeter er et resultat av et interaksjonsnettverk mellom egglederen og embryoet i stedet for bare tubar abnormitet (12).

Effektiv transport av det befruktede egget via egglederen til livmoren krever samspill av flere faktorer. Forstyrrelser i egglederens eller livmorens anatomi, samt immuncelleaktivitet og inflammasjon anses å være viktige årsaker til ektopisk implantasjon (12, 13).

6. Risikofaktorer

- Den største risikofaktoren for ektopisk graviditet er tidligere ektopisk graviditet med 3-8x økt risiko (14, 15).
- Andre risikofaktorer: Kirurgi i uterus eller på egglederen, tidligere bekkeninfeksjon, infertilitet og assistert befruktning, røyking, alder >35 år

- Bruk av spiral er i seg selv ikke risikofaktor for ektopisk graviditet, og tvert imot en beskyttende faktor. Imidlertid har kvinner som blir gravide med spiral, økt risiko for ektopisk graviditet. Halvparten av alle kvinner med ektopisk graviditet har ingen kjent risikofaktor (9).

7. Symptomer

- Symptomer på ektopisk graviditet varierer avhengig av lokalisering/type av graviditeten (8), og pasienten kan være asymptomatisk.
- Vaginalblødning: Felles for alle typer ektopiske graviditeter er en høy prevalens av vaginalblødning, som kan variere i styrke. Kraftig vaginalblødning er ikke ensbetydende med spontanabort og utelukker ikke en ektopisk graviditet.
- Smerter:
 - Tubargraviditeter presenteres ofte med ensidige, lave abdominalsmerter.
 - Interstitielle graviditeter kan være asymptomatisk lenge og vise diffuse eller ensidige smerter.
 - Pasienter med ovariale graviditeter presenterer i større grad med generaliserte abdominalsmerter.
 - Pasienter med arrgraviditeter kan være smertefri også i høyere gestasjonsalder.
- Skuldersmerter og høye ryggsmarter kan være tegn til irritasjon av diafragma og betydelig hematoperitoneum.
- Hypotensjon eller synkope er et faretegn på intraabdominal blødning og krever umiddelbart videre tiltak.

8. Diagnostikk

- Positiv serum- eller urin-hCG (se nede) i kombinasjon med symptomer og funn ved ultralydundersøkelse (se nede) brukes til å diagnostisere en ektopisk graviditet.
- Amenorrhoe lengde (siste menstruasjon) ved spontan konsepsjon skal ikke brukes til å utelukke eller bekrefte en ektopisk graviditet, da patologiske blødninger kan mistolkes som menstruasjon, samt at hukommelsesbias hos kvinnen representerer et for stort usikkerhetsmoment.
- Dersom graviditeten ikke kan påvises ved ultralyd, skal situasjonen klassifiseres som «graviditet med ukjent lokalisering- GUL» (se nede).

8.1 HCG

- En positiv hCG er forutsetningen til å mistenke en ektopisk graviditet.
- Serum-hCG kan påvises i blodet allerede 6 dager etter konsepsjon (16). Er s-hCG negativ, kan man i stor grad utelukke en ektopisk graviditet, uansett symptomer.
- Et unntak er persisterende ektopiske graviditeter, hvor hCG kan være negativ. Disse er kliniske sjeldent relevant og representerer heller tilfeldige sonografiske funn, dersom ny diagnostisert.
- s-hCG dubletter alene har en underordnet rolle i diagnostikken av ektopiske graviditeter, da både fall og stigning kan sees ved disse. Normalvariasjonen av s-hCG dubletter er så pass stor, at denne overlapper i stor grad med eutopiske graviditeter og spontanaborter (17, 18). s-hCG dubletter og s-hCG nivåer er imidlertid sentrale i behandlingsvalg.

8.2 Progesteron

Progesteron (Prg) spiller en underordnet rolle i diagnostikken av ektopiske graviditeter, men er støttende i behandlingsvalg og sentralt i håndtering av GUL (se nede).

Studier viser at s-Progesteron <10 nmol/L har høy PPV for feilede graviditeter og svært lav risiko for intervensjon og komplikasjoner (5, 7, 18-21). Verdier > 60 nmol/L er sterkt assosiert med viable graviditeter (18).

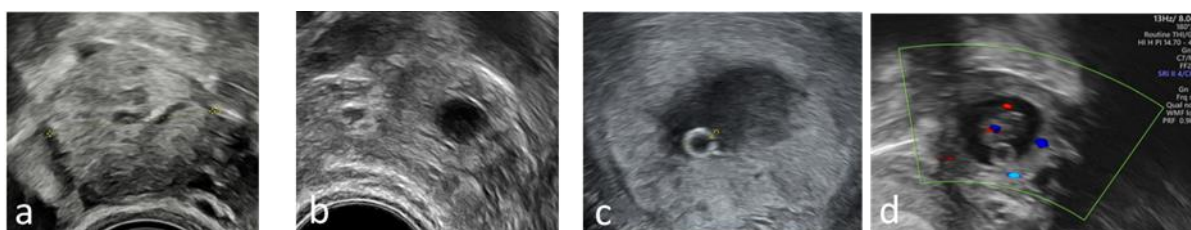
8.3 Transvaginal ultralyd

Transvaginal ultralyd er gullstandard for diagnostikk av ektopisk graviditet (22).

Transabdominal ultralyd kan brukes til å bekrefte intrauterine eutopiske graviditeter prehospitalt, men er for upresist som diagnostisk verktøy for ektopiske graviditeter og anbefales ikke brukt i spesialisthelsetjenesten.

- Etter 5 ukers amenore eller en S-HCG >1000 IU/L vil man forvente å se et intrauterint svangerskap (23).
- Et tidlig intrauterint svangerskap vil være implantert desentralt i endometriet og presentere med en anekkoisk gestasjonssekk med hyperekkogen ring (trofoblastvev), samt blodstrøm (se også kapittel **spontanabort**).
 - Ved funn av intrauterin gestasjonssekk (viabel/ikke viabel) er risiko for en samtidig ektopisk graviditet (heterotop graviditet) svært lav, men kan ikke utelukkes.
 - Rutinemessig dokumentasjon av antall corpora lutea ved spontan konsepsjon vil forhindre å overse en heterotop graviditet og anbefales derfor.
- Blod i kaviteten er anekkoisk og kan mistolkes som gestasjonssekk («*pseudogestasjonssekk*»). Dette skiller seg imidlertid fra en eutopisk graviditet med at beliggenheten er mellom endometriellag, fravær av trofoblastvev og sirkulasjon, samt at det er bevegelig/forandrer lokalisering.

8.4 Morfologi og terminologi



Figur 2: Morfologi av ektopisk graviditet: a) solid ektopisk graviditet. b) ektopisk graviditet med gestasjonssekk. c) ektopisk graviditet med plommesekk. D) ektopisk graviditet med embryo (med/uten hjerteaktivitet).

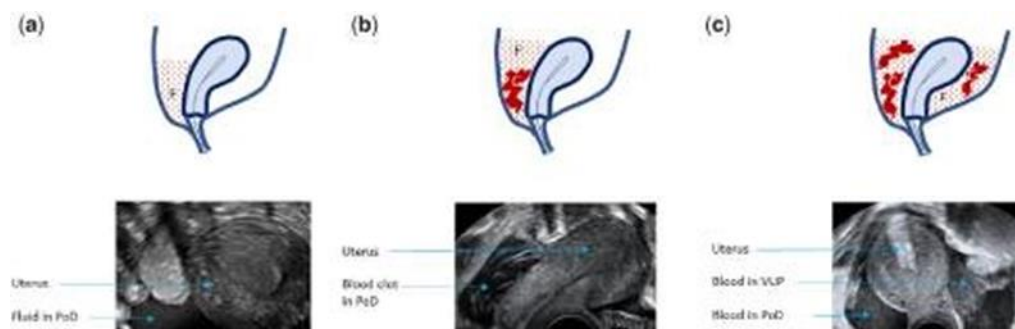
[Figur/Copyright: T. Tellum]

Ektopiske graviditeter kan ha forskjellig morfologi (Figur 2). Det anbefales å rutinemessig rapportere morfologien, samt angi størrelse av trofoblast (ytterkant, BxHxH), gestasjonsekk, CRL og omliggende koagel, samt dokumentere fravær/tilstedeværelse av embryonal hjerteaktivitet, da dette er relevant i behandlingsvurdering og oppfølging.

(Begrep som «*donught*», «*bagel*» eller «*blob*» frarådes brukt da disse er upresise og kan oppleves støtende av pasienten).

8.5 Kvantifisering av fri væske/hematoperitoneum

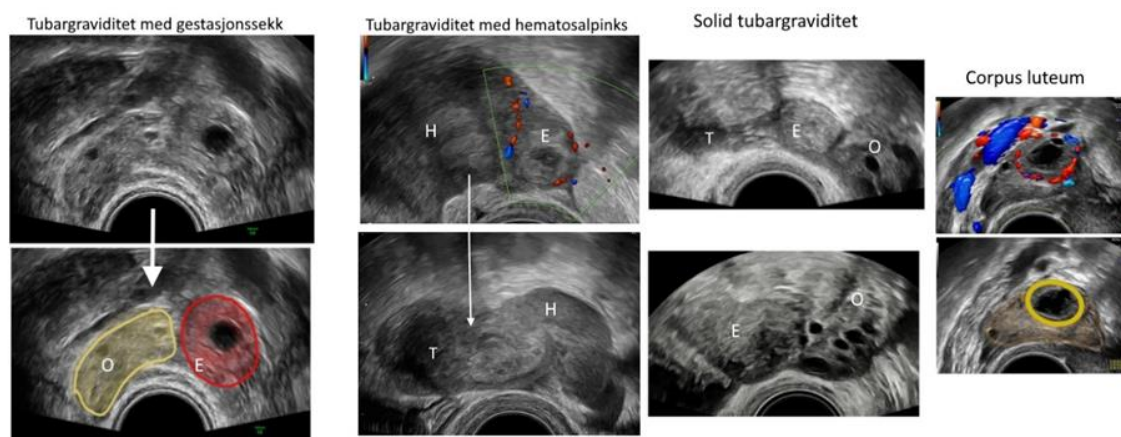
Mengden av fri væske i bekkenet (hematoperitoneum) anbefales klassifisert til mild, moderat og alvorlig/signifikant ved semi-quantitativ vurdering, se Figur 3 (3). Fri væske rundt leveren (Morrison's pouch) indikerer alvorlig blødning.



Figur 3: Vurdering hematoperitoneum fra mengden fri væske (blod) ved diagnostikk av ektopisk graviditet: a) mild; fri væske kun bak livmor. b) moderat: fri væske bak livmoren med synlige koagler. c) alvorlig: fri væske i fossa Douglasi og foran uterus i fossa vesico-uterina. [Illustration fra: Kirk et al. 2023/ESHRE]

9 Diagnostiske kriterier og ultralydfunn

9.1 Tubargraviditet (ampulla) – diagnostiske kriterier



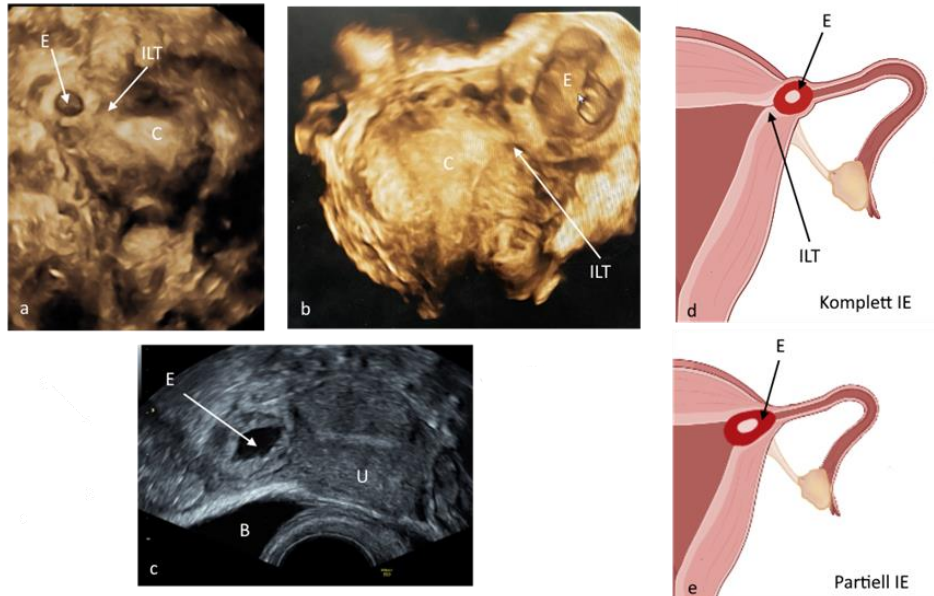
Figur 4: Sonografiske tegn av tubargraviditet. 1. Ovar og tubargraviditeten er separat fra hverandre. 2. Stor hematosalpinks med liten tubargraviditet (E), som er identifisert ved Doppler. 3. En solid tubargraviditet er isoekogen og uten gestasjonssekk, lavere blodstrøm er vanlig. 4. Et corpus luteum har ingen hyperekkogen trofoblast-ring, er en del av ovariet og har sirkulært Dopplersignal («ring of fire»). O: Ovar. E: Ektopisk graviditet. H: Hematom. T: Tube. [Figur/copyright: T. Tellum]

Tubargraviditeter kan ha forskjellig morfologi (se Figur 2 og Figur 4). Ampullærgraviditeten kan identifiseres ved å følge tuben fra interstitiet og langs parametriet mot ovariet og bekkenvegg.

- Som oftest ligger tubargraviditeter i nærheten og medialt av ovariet, og i de fleste tilfeller på den ipsilaterale siden som corpus luteum.
- Tubargraviditeter er ikke en del av ovariet (i motsetning av corpus luteum) og lar seg ofte skyve bort ved forsiktig probetrykk og evt. simultan dyp palpasjon fra abdominalsiden.

- Ved solide, persisterende tubargraviditeter kan Dopplersignalet være minimalt, ofte vil s-s-hCG og Prg være lav hos disse.

9.2 Interstitiell (tubar) graviditet – diagnostiske kriterier



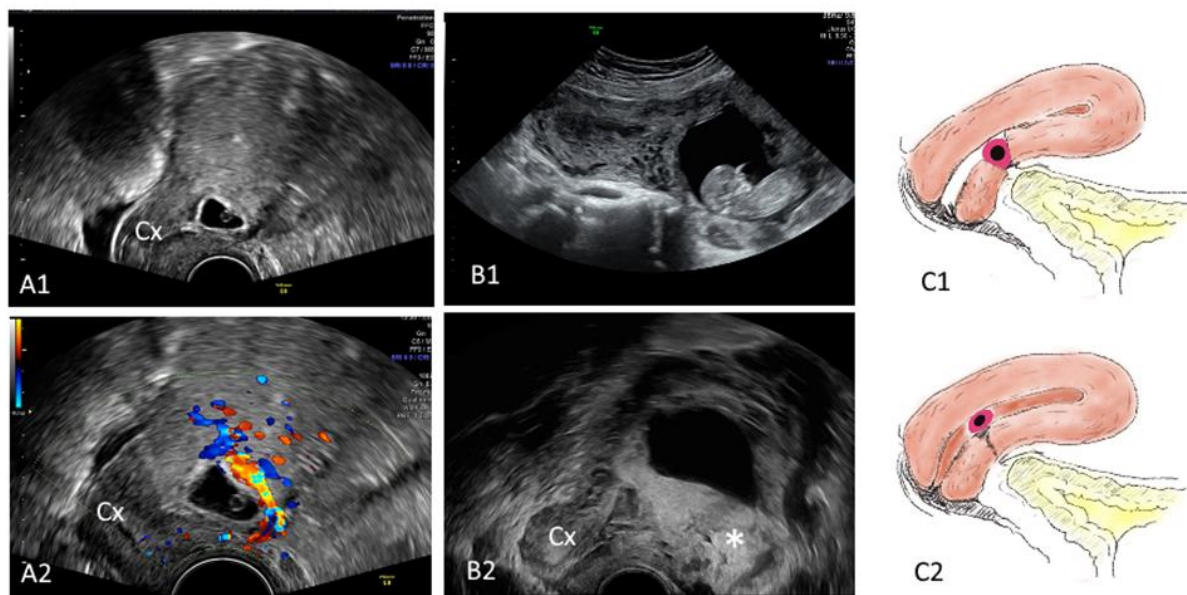
Figur 5: Interstitiell tubargraviditet a) 3D transvaginal ultralyd, coronarplan. Gestasjonssekk og ring av trofoblastvev er synlig lateralt for caviteten, med interstitielt linje-tegn (ILT) synlig. b) Interstitiell graviditet med levende embryo. Interstitiell linje (pil) og myometrie rundt graviditeten bekrefter korrekt diagnose. c) 2D transvaginal ultralyd, transversalt bilde. d) Skjematisk tegning av en komplett interstitiell graviditet. e) Skjematisk tegning av en partiell graviditet som protuberer til caviteten, sjelden. E: Ektopisk graviditet. ILT: Interstitiell linje tegn. C: Cavitet. U: Uterus. B: Blære. [Figur/Copyright: T. Tellum]

- Vi anbefaler bruk av **3D transvaginal ultralyd** i diagnostikken av interstitielle graviditeter (2A).
- Kritiske diagnostiske trekk ved interstitielle ektopiske svangerskap er
 - Visualisering av et tynt intramuralt/interstitielt segment av egglederen mellom graviditeten og livmorhulen (**interstitiell-linjetegn, ILT (24)** (Figur 5).
 - Gestasjonssekken må være (i det minste delvis) **omsluttet av myometrium**.

Interstitielle graviditeter som er begrenset til kun interstitiet er relativt små (Fig 4a, 4d), og de er vanskelige å oppdage ved laparoskopi. De fleste interstitielle svangerskap utvider seg til den istmiske/ampullære delen av tuben, noe som gjør det lettere å identifisere dem og behandle dem med operasjon.

I sjeldne tilfeller brer interstitielle graviditeter seg medialt og begynner til slutt å protubere ut i det øvre laterale aspektet av livmorhulen (Fig. 4). Disse partielle interstitielle svangerskapene er ofte svært vanskelige å skille fra lateralt implanterte, normalt plasserte (eutopiske) svangerskap og vi foreslår at det konfereres med en lege med kompetanse innen ultralyddiagnostikk av tidlig graviditet for å sikre diagnosen.

9.3 Sectioarrgraviditet – diagnostiske kriterier



Figur 6: Sectioarrgraviditet (SAGr). A1 og A2) SAGr i uke 5+6, typisk lokalisering lavt i uterus på istmusnivå og tom kavitet. Dopplerflow (A2) bekrefter implantasjon i nisjen. B1+B2) Levende SAGr, gestasjonsuke 11+0. B1) Transabdominal ultralyd, kaviteten er tom og graviditeten er lavt implantert. B2) Transvaginal ultralyd, cervix er lukket, placenta (*) anteriort implantert, viser lakuner. C1) SAGr med lokalisering i nisje. C2) Ikke SAGr, myometriet er intakt og graviditeten er implantert over et arr. Cx: Cervix. [Figur/Copyright: T. Tellum]

Sentrale kriterier for å sikre diagnosen sectioarrgraviditet er (Se illustrasjon i Figur 6)(25):

- Det foreligger en nisje (arrdefekt).
- Implantasjon over et intakt arr (Fig. 6, C2) eller på høyden av et arr og med posterior implantasjon, kan utvikle seg normalt (dog potensiell som placenta previa) og representerer svært ulik risikoprofil. Vi anbefaler derfor ikke å klassifisere disse som sectioarrgraviditet.
- Trofoblastvev/placenta er implantert i nisjen (ikke posteriort). Dette må bekreftes med Doppler.
- Graviditeten invaderer myometriet (sklir ikke ved probetrykk, som en spontanabort (*Tegn av funksjonell trofoblastisk flow (peak velocity >20cm/s og lav impedans – PI <1)*))
- Kaviteten er tom, graviditeten er lokalisert på høyde av istmus (A. uterina er godt landemerke).

Faktorer som er sentrale i valg av behandling og burde dokumenteres, samt støtter diagnosen:

- Vaskulære lakuner, kar med høy flowhastighet – til stede eller ikke?
- Myometriellag mellom blære og graviditeten til stede eller ikke? Tykkelse?
- Er graviditeten tilgjengelig fra cervikalkanen eller protuberer den til parametriet?
- Gestasjonsalder (CRL), hjerteaktivitet?

9.4 Cervikal graviditet – diagnostiske kriterier

- Ved en cervical graviditet finner man en tom uterinkavitet, og en gestasjonssekk lokalisert i cervix (17).
- Som ved sectioarrgravidet (se oppe) er det viktig å bekrefte at det faktisk foreligger en implantasjon i cervikalkanen, og ikke spontanabort som passerer cervix, ved bruk av Doppler og sliding-tegn med probetrykk mot cervix.

9.5 Intramural graviditet – diagnostiske kriterier

- En intramural graviditet er svært sjelden, men kan forekomme etter f. eks. myomektomi (26).
- Diagnostikken er vanskelig. Diagnostiske tegn er en gestasjonssekk med ring av trofoblastvev og Dopplerflow.
- Intramurale graviditeter er lokalisert delvis eller helt i uterinveggen i nivå over indre mormunn og er helt eller delvis omringet av myometrium. En intramural graviditet inkluderer ikke den interstitielle delen av tuben, som skiller disse graviditetene fra en interstitiell graviditet.
- Adenomyose og cystisk degenererte myomer kan forveksles med intramurale graviditeter.

9.6 Ovarial graviditet – diagnostiske kriterier

- En ovarial graviditet er plassert helt eller delvis innenfor ovarieparenkymet. I de fleste av tilfellene er en ovarial graviditet ipsilateral til corpus luteum (27).
- Den viktigste diagnostiske egenskapen er mangelen på evne til å skille graviditeten fra ovariet ved palpasjon og forsiktig trykk med ultralydproben under undersøkelsen (3).
- Ovariale graviditeter presenteres som oftest med signifikant hematoperitoneum (se oppe) og kan derfor være vanskelig å visualisere.
- Når det foreligger et uttalt hematoperitoneum, uten at man visualiserer en tubargraviditet, foreligger det sterk mistanke om ovarial graviditet.

9.7 Abdominal graviditet – diagnostiske kriterier

- En abdominal graviditet oppstår som et resultat av implantasjon i bukhulen (primær abdominal graviditet) eller som en følge av en fimbriegraviditet og sekundær implantasjon i bukhulen etter tubarabort.
- Lokalisasjonen kan være vanskelig å se ved ultralyd. MR kan være nyttig diagnostisk (28).
- Ved manglende intraoperative funn på tuben, må man nøye visualisere hele omentet, lever og bla gjennom tarmen ved laparoskopi.

9.8 Graviditet i funksjonelt rudimentært horn av unicorn uterus – diagnostiske kriterier

Denne sjeldne typen ektopisk graviditet blir svært ofte feiltolket som eutopisk graviditet, da det er omgitt av normalt utseende myometrium og pasienten ofte er symptomfri inntil høyere gestasjon (29, 30). Ubehandlet ender graviditeter i rudimentære horn med potensielt livstruende ruptur og høy maternell morbiditet og mortalitet.

- Rutinemessig, systematisk visualisering av begge interstitielle deler av tuben vil avdekke at det foreligger en unicorn uterus og støtte mistanken om beliggenheten av graviditeten i det rudimentære hornet (31).
- Det rudimentære hornet kan enten være bredbaset forbundet med hemiuterusen, ha en smal vaskulær pedikkel, eller ligge relativt langt lateralt i parametriet

10 Graviditet med ukjent lokalisasjon (GUL)

10.1 Anbefalinger GUL

- Det anbefales måling av s-Prg og s-hCG ved første kontakt (7, 32-34) (Level 2A) og at det følges en av protokollene/modellene som foreslått nede (20, 21, 33, 35, 36).

- Progesteron: Skilles ut fra corpus luteum og indikerer hvor «rask» en graviditet utvikler seg og vokser.
- s-hCG: Lages i trofoblastvevet og indikerer hvor «stor» graviditeten er.
- Ved hemodynamisk stabil pasient, ingen smerter, ikke signifikant hematoperitoneum:
 - Anbefales fulgt med ekspektans (2A).
 - Det anbefales ikke diagnostisk laparoskopi eller revisjon av uterus eller MTX behandling da intrauterin graviditet ikke kan utelukkes (37, 38)
- Kvinnene bør informeres nøye om symptomer på ektopisk graviditet og lav terskel for re-kontakt. (Gjennomsnittlig intervensjonsrate hos disse ligger på mellom 6-11 %, men det er ingen konsensus på hva som er akseptert intervensjonsrate i denne gruppen). (36, 39)
- Ved s-hCG >2000 IU/L bør ny ultralydundersøkelse med erfaren gynekolog vurderes da en intrauterin graviditet burde være synlig (ingen internasjonal konsensus på cut-off, verdier mellom 1000-3000 IU/L er diskutert) (Level 5)
- **Persisterende GUL (definisjon se nede):**
 - Ved s-hCG>1000 IU/L bør pasienten henvises til et senter med høyere kompetanse i TVUL, for å lokalisere graviditeten (Level 4).
 - Ved lavere s-hCG kan ekspektans vurderes

10.2 Definisjon og bakgrunn GUL

Graviditet med ukjent lokalisasjon (GUL) er et begrep som brukes til å beskrive et klinisk scenario hvor en kvinne presenterer seg med en positiv graviditetstest, men graviditeten ikke kan lokaliseres med transvaginal ultralyd, ved grundig gjennomgang av alle bekkenstrukturer (4, 6, 19).

GUL er ikke en diagnose, men en tilstand.

- De fleste studier viser at rundt 80% av GUL har lav risiko og ikke trenger intervensjon (20, 21, 40).
- Insidensen av GUL er høyest i svært tidlig gestasjon (23) men er tett assosiert med kvaliteten av ultralydundersøkelsen. Insidensen viser stor variasjon mellom avdelinger og er ansett å være en kvalitetsindikator for svangerskapsomsorgen i tidlig graviditet.
- Persisterende GUL (> 3 s-hCG-målinger forandrer seg mindre enn 15 %, og man fortsatt ikke kan se graviditeten på TVUL) er sjelden med rundt 5%
- En insidens over 15% ansees som indikator for manglende kvalitet på ultralydundersøkelse. For å øke kvaliteten av pasientbehandling og minske unødvendig ressursbruk og bekymring hos pasienten, foreslåes det at insidensen av GUL monitoreres og tiltak settes i gang der disse er for høyt.

10.3 Oppfølging av GUL /GUL protokoller

10.3.1 Mål:

- Man ønsker å konsentrere ressurser og overvåking rundt pasienter med høyest risiko for patologi, og minimere intervensjon og oppfølging av pasienter med lav risiko for patologi.
- Å etablere en systematisk håndtering av GUL vil bidra til økt effektivitet og mindre psykisk belastning for pasientene.
- Vi anbefaler at det lages interne prosedyrer for håndtering av GUL ved alle avdelinger (Level 4). Fordelen med en kombinert s-hCG/Prg modell er muligheten til å skille ut de fleste lavrisikosvangerskapene som ikke trenger videre oppfølging allerede ved første besøk, og dermed konsentrere ressursbruk rundt svangerskap med høyere risiko (34, 41).

10.3.2 Modeller for håndtering av graviditet ukjent lokalisasjon (5)

- Den optimale modellen for oppfølging er ikke identifisert.
- Ved god ferdighet i ultralyd (lav insidens av GUL), er det tryggere og mer kostnadseffektivt å bruke høyere s-Prg cut-off (Modell 1)(6, 32, 41).
- Et lavere terskelnivå av Prg vil sikre at færre ektopiske graviditeter vil oversees, men flere kontroller kreves da flere graviditeter klassifiseres feil i høy-risiko gruppen. Dette anbefales ved høy GUL insidens i avdelingen.
- Ved bruk av progesterontilskudd kan kun brukes M6_{NP} (se nede).

10.3.2.1 Alternativ 1/Modell 1:

Bruk av denne modellen forutsetter gode rutiner for oppfølging, adekvat undersøkelsesteknikk og kunnskap/forståelse av (pato)fysiologien for tidlig graviditet. Alle kvinner må informeres om re-kontakt med lege ved sterke magesmerter eller kraftig vaginal blødning.

Progesteron (nmol/L)	s-hCG (IU/L)	Sannsynlig diagnose	Tiltak
<10	>25	Feilet graviditet	Kontroll u-hCG og telefontime om 2-6 uker
10-60	>25	Feilet GUL/ektopisk graviditet	Kontroll s-hCG om 2-7 dager
>60	<1000	Normal intrauterin graviditet	Gjenta UL når s-hCG er forventet >1000
>60	>1000	Høy risiko for ektopisk graviditet	Umiddelbart gjenta UL med erfaren undersøker, evt laparoskopi

Tabell 1: Tolkning av Progesteron og s-hCG verdier i konteksten av en graviditet med ukjent lokalisering. Foreslått alternativ 1.

10.3.2.2 Alternativ 2/Logistiske regresjonsmodeller:

Det er publisert flere risiko-kalkulatorer som enten bruker **kun s-hCG (M4 modellen) eller s-hCG + Prg (M6 modellen)**. Disse modellene klarer trygt å skille lav-risiko GUL fra høy-risiko GUL (7, 34, 36). Modellene M4 og M6 bruker en svært konservativ s-Prg cut-off på <2 nmol/l og vil derfor overestimere tilstedeværelsen av intrauterin eller ektopisk graviditet noe.

Av regresjonsmodellene, foreslår vi bruk av M6-modellen ved GUL (Level 2B).

For M6-modellen finnes også en modifisert modell ($M6_{NP}$) for kvinner som tar progesteron-supplement i svangerskapet (41).

→ Lenke til M4-modellen:

<https://homes.esat.kuleuven.be/~sistawww/biomed/earlypregnancy/m4triage/index.html>

→ Lenke til M6-modellen:

<https://homes.esat.kuleuven.be/~sistawww/biomed/earlypregnancy/m6/index.html>

10.3.2.3 s-hCG ratio ved GUL

- s-hCG ratio defineres som 48 t s-hCG-nivå delt på den initielle (0t)-s-hCG nivå.
- s-hCG ratio alene er mindre presis enn s-hCG og progesteron (20).
- s-hCG-ratio $<0,87$ predikerer feilet GUL med høy diagnostisk presisjon, disse vil løse seg spontant (35, 36).
- Ratio $> 1,66$ vil sannsynligvis resultere i intrauterin graviditet
- En ratio mellom 0,87 og 1,66 disse er mer indikativ for ektopisk graviditet eller persisterende GUL (6).

OBS! hCG ratio er basert på presise tidsintervaller på 48 timer og er ikke pålitelig når disse ikke overholdes!

11 Tiltak/behandling av ektopisk graviditet

11.1 Behandling av tubargraviditeter

11.1.1 Anbefalinger ekspektant/medikamentell behandling tubargraviditeter

- Vi anbefaler umiddelbar kirurgisk behandling ved hemodynamisk ustabil pasient og/eller signifikant hematoperitoneum (sterk anbefaling).
- Vi foreslår ekspektans som første valg i behandling av selekterte tubargraviditeter som oppfyller kriterier for dette (2A).
- Vi anbefaler ekspektans fremfor MTX der behandlingsforutsetninger for begge modaliteter er oppfylt. (2A)
- Vi anbefaler endoseprotokoll fremfor flerdoseprotokoll ved behandling med MTX (2A)
- Vi foreslår salpingotomi fremfor salpingektomi der begge modaliteter er mulige og pasienten samtykker (2A)

11.1.2 Ekspektans og medikamentell (MTX) behandling av tubar graviditet

Ekspektans og MTX er trygge og skånsomme behandlinger for pasienter som er selekterte og oppfyller kriteriene (1, 2) (NICE) (LEVEL 2B).

11.1.2.1 Rationale/bakgrunn for ekspektans:

- Ettersom implantasjon i tuben ikke er et bra miljø for utvikling av en graviditet, går tubargravideter oftere i spontan remisjon enn andre ektopiske graviditeter, uten behov for behandling (42).
- Siden ultralyddiagnostikken har bedret seg betydelig, fanges disse «ufarlige» tubargraviditetene opp i mye større grad. Holdningen om at tubargraviditeter alltid er høy-risiko, er utdatert.
- I en prospektiv studie var 44% av tubargraviditeter egnet til ekspektans, og 71.2% av disse viste spontan resolusjon av den ektopiske graviditeten uten behov for videre intervensjon (1).
- MTX stopper proliferasjon av hurtigdelende celler og har derfor ingen forventet tilleggseffekt på vev som er allerede degraderende, altså sistnevnte tubargraviditeter.

11.1.2.2 Seleksjonskriterier for ekspektans og MTX

Indikasjoner/forutsetninger:	Kontraindikasjoner:
<ul style="list-style-type: none">• Tubar graviditet bekreftet ved ultralyd (<i>ellers se GUL</i>)• hemodynamisk stabil pasient• minimale eller milde symptomer• ingen synlig hjerteaksjon• Ingen tegn på blødning/ruptur (koagler, hematoperitoneum)• s-hCG <1500 IU/L (ekspektans), <2000IU/L (MTX),• Pasient samtykker til og er i stand til oppfølging	<ul style="list-style-type: none">• Hemodynamisk ustabil pasient• Embryonal hjerteaktivitet• Sterke smerter• Ønsker ikke oppfølging/ekspektans• Kontraindikasjon for MTX (se nede)

Tabell 2: Utvalgskriterier for ekspektans og MTX behandling

11.1.2.3 Ekspektans eller MTX?

- Både meta-analyser og enkeltstudier viser ingen forskjell i behandlingssuksess mellom ekspektans og MTX i behandling av tubargraviditeter, der kriterier for begge modaliteter (se nede) er oppfylt (1B) (2, 43-45).
- Ved stigende s-hCG er kun MTX eller kirurgi anbefalt.
- I en individuell-participant-metaanalyse av RCT var tiden til vellykket behandling (s-s-hCG <20IU/L) lik, med 21.2 dager (ekspektans) og 19.7 dager (MTX) (Level 1A).
- Det var ingen statistisk signifikant forskjell for behov av senere kirurgi mellom modalitetene (Level 1A)(2).
- Det er ingen forskjell i senere fertilitet (intrauterin graviditet) (2A).

- Det er lik risiko for ny tubargraviditet (2B) (46).
- Ekspektans har mindre bivirkninger og krever mindre ressurser enn MTX og anbefales som førstevalg der kriteriene er oppfylt og pasienten samtykker i dette (1A) (47).
- Lavt utgangsnivå og raskt fallende s-hCG, samt lavt progesteron kan være assosiert med større suksessrate og raskere resolusjon, og støtter valg av ekspektans (2, 43, 46).

11.1.2.4 Behandlingsvurdering og protokoll ved ekspektans

- Vi foreslår å tilby ekspektans til alle kvinner med s-hCG <1500 IU/L som oppfyller ovennevnte kriterier og der s-hCG er fallende eller stagnerer i videre forløp (Level 1B).
- Grundig informasjon av pasienten med avveining av fordeler og ulemper er sentral i ekspektant behandling av tubargraviditet.
- Vi foreslår at s-hCG kontroller tas med 2-7 dagers mellomrom, avhengig av initial S-s-hCG nivå og hastigheten i fall (Level 3A).
- Vi anbefaler å følge s-hCG nivåer inntil det har falt til <20 IU/L eller U-hCG er negativ.
- Ved økende smerter kan kirurgi overveies.

I en studie var den gjennomsnittlige tiden til resolusjon (s-hCG <20IU/L) 19 dager (5 til 82) (44). Årsaker til mislykket ekspektans var stigende s-hCG (65%), smerter (20%), pasientens ønske (10%) og blødning (10%), hvorav ingen hadde behov for blodtransfusjon (44). Lavere initial S-s-hCG, fall i s-hCG, og lavt progesteron er positive prognostiske faktorer for vellykket ekspektans (1, 2) (NICE).

Det er forventet at den sonografiske resolusjonen av tubargraviditeten oppstår cirka to uker etter normalisert s-hCG (2B) (48). Det kan vurderes å tilby en ultralydkontroll for å bekrefte resolusjon av tubargraviditeten, dette krever imidlertid relativ god ultralydekspertise og den kliniske nytten er uklar.

11.1.2.5 Behandlingsprotokoll og oppfølging ved MTX:

- En forutsetning for behandling med MTX er at en ektopisk graviditet er **bekreftet ved direkte visualisering** med ultralyd, og at en intrauterin, heterotrop graviditet er utelukket (NICE guideline, Level 3).
- Dersom MTX behandling velges, foreslås det å gjennomføre **singel-dosebehandling** med MTX 50mg/m² i.m. (Level 2), men flerdose kan overveies ved høy s-hCG >3000 IU/L og graviditet >2cm (uten koagel) (Level 3A).
 - Både singel-, dobbel-, og flerdosebehandling med MTX er beskrevet (49, 50). To meta-analyser som inkluderte seks RCTer viste at behandlingssvikt og behov for operasjon på grunn av tubarruptur var sammenlignbar mellom singel- og dobbel-dose protokollene (49, 50). Dobbel- og flerdose-protokoller hadde dog en høyere forekomst av bivirkninger (50). Oppfølgingstid var noe kortere i flerdoseprotokollen, med usikker klinisk betydning (Level 1).
- Tabell 4 med MTX doseringer og oppfølging: se nederst i behandlingsavsnittet

Kontraindikasjoner MTX: Hemodynamisk ustabil pasient, rumpert tube, tilstedeværelse av en intrauterin graviditet, amming, dårlig etterlevelse av kontrollopplegg, kjent følsomhet for MTX, kronisk leversykdom, aktiv lungesykdom, immunsvikt, ulcus, blodsykdommer.

Forsiktighetsregler: Pasienten bør informeres om å ikke drikke alkohol eller bruke folsyre mens behandlingen pågår. Det anbefales å avvente wash-out av MTX og avvente med ny graviditet i 3 måneder etter siste MTX dose (1, 29, 42, 44, 51).

Gefitinib som adjuvans øker ikke effektiviteten av MTX (52) og anbefales derfor ikke (Level 1B). Det er noe evidens for at mifepristone i kombinasjon med MTX for behandling av tubar graviditet kan forbedre behandlingseffekten sammenlignet med MTX alene (53, 54), men vi vurderer at evidensen er for lav for å anbefale dette rutinemessig (3B).

11.1.2.6 Fordeler/ulempes av ekspektans og MTX, sammenlignet med kirurgi (Level 2B):

Fordeler (55) (46):	Ulemper:
<ul style="list-style-type: none"> • Mulighet å unngå et kirurgisk inngrep • Høyre fertilitet etter behandlingen • Lavere risiko for påfølgende ektopisk graviditet. 	<ul style="list-style-type: none"> • Et lengre behandlingsforløp, flere blodprøvekontroller • Risiko for mislykket behandling og behov for kirurgi.

Tabell 3: Fordeler og ulemper av ekspektans og MTX sammenlignet med kirurgi. OBS! Denne avveien er kun aktuell for tubargraviditeter hvor kriterier for ekspektans/MTX er oppfylt! (2, 43-45).

11.1.3 Kirurgisk behandling av tubargraviditet

- Dersom pasienten er sirkulatorisk ustabil, skal kirurgisk behandling igangsettes uten opphold.
- Pasientens ønske av behandlingsvalg skal tas hensyn til, og er en indikasjon for kirurgisk behandling.
- Laparoskopi er å foretrekke over laparotomi grunnet kortere operasjonstid, mindre smerter, lavere blodtap, kortere hospitaliseringstid og lavere risiko for adheransedannelse (1A).
- I de tilfeller hvor det er mulig (med tanke på intraoperativ blødningskontroll, operatørens ferdigheter og pasientens informerte samtykke), foreslås å vurdere salpingotomi fremfor salpingektomi (2A).
- Ved unormal kontralateral tube anbefales ikke salpingektomi foruten i de tilfellene hvor det foreligger tungtveiende grunner til dette (2A).

11.1.3.1 Salpingotomi vs salpingektomi

Taler for salpingotomi:

- Høyre påfølgende graviditetsrate vist i de fleste studier (OR 1.61, 95%CI 1.29–2.01) (46) (2A), den positive effekten er særlig høy hos kvinner over 35 år og vi foreslår at det tilstrebes salpingotomi særlig i denne gruppen.
- Ikke økt risiko for ny tubargraviditet, sammenlignet med salpingektomi (8% vs 5%) (46) (2B).
- Økt risiko for en ipsilateral interstitell graviditet etter salpingektomi (56).
- Fremtidig barneønske
- Kvinnens ønske

Taler for salpingektomi:

- Operatør har ikke ferdigheten til å utføre salpingotomi
- Tuben er makroskopisk svært forandret eller skadet
- Blødningskontroll ellers ikke mulig
- Kvinne ønsker ikke oppfølging med s-hCG eller risiko av persisterende trofoblastvev

- Avsluttet barneønske

Mulighet for persisterende trofoblastvev ved salpingotomi er 7% vs 1% ved salpingektomi. Dette er likevel relativt sjelden og krever vanligvis ikke videre kirurgisk intervensjon, men oppfølging av s-hCG etter 1 uke anbefales. Operasjonsteknikken spiller antagelig en rolle for risiko av gjenværende trofoblastvev.

11.1.4 Oppfølging etter tubargraviditet

Vi anbefaler s-hCG kontroll 7-10 dager etter salpingotomi. Oppfølging ved MTX og ekspektans: se oppe. Vi foreslår at det tilbys ultralyd i uke 6 i neste graviditet.

11.2 Behandling av uterine ektopiske graviditeter: generelle vurderinger

Behandlingsvurdering og diagnostikk kan være vanskelig og det anbefales lav terskel til konferering med personer med kompetanse innen behandling av uterine ektopiske graviditeter.

På generelt grunnlag vil disse faktorer veilede hvilken behandling man burde velge:

- Gestasjonsalder
- Hjerteaksjon +/-
- Blodforsyningsmønster/Høyhastighets-kanaler til stedet
- Komplet/inkomplet beliggenhet
- Mulighet for embolisering på stedet
- Kirurgisk kompetanse
- Pasientpreferanse

Ekspektans er kun unntaksvis indisert ved uterine ektopiske graviditeter. I de fleste tilfeller vil kirurgisk fremgangsmåte være best. Ved MTX behandling er lokal injeksjon (+/- systemisk MTX) å foretrekke systemisk MTX, men det må regnes med lang til svært lang tid til resolusjon (4-12 mnd).

11.3 BEHANDLING AV SECTIOARRGRAVIDITET

11.3.1 Anbefalinger behandling av sectioarrgraviditet

- Vi anbefaler kirurgisk behandling av arrgraviditeter (2A)
- Vi anbefaler ikke ren medikamentell behandling av arrgraviditeter (2A)
- Vi anbefaler ikke ekspektans ved levende arrgraviditeter i første trimester, med mindre det består et informert og sterkt pasientønske (3A)
- Vi anbefaler ikke primær hysterektomi for behandling av arrgraviditeter (2A)

11.3.2 Vurderinger for behandling av sectioarrgraviditet

Sectioarrgraviditeter er forbundet med betydelig morbiditet hos den gravide, inkludert alvorlig blødning, behov for blodoverføring og hysterektomi. En tidlig diagnose er nøkkelen til å sikre riktig behandling, og det er konsensus at behandling før 9 uker av svangerskapet fører til redusert maternell morbiditet (57).

- Ved mistanke om arrgraviditet bør det derfor tilstrebes å sikre riktig diagnose så tidlig som mulig ved å konsultere ekspertise.
- Ubehandlet utvikler en arrgraviditet seg til en invasiv placenta med høy risiko for IUFD, prematuritet, ruptur og peripartumhysterektomi (58, 59).

- For å bevare fertiliteten og forhindre alvorlig maternell morbiditet, anbefales derfor ikke ekspektans ved levende arrgraviditeter i første trimester (3A, sterk anbefaling) (58, 59).
 - Ved gestasjonsalder over 18 uker er risiko for maternelle komplikasjoner som hysterektomi og alvorlig blødning likevel også ved intervensjon høy, slik at behandlingsvalget må treffes basert på individuelle avveininger i samråd med den gravide.
- Det er beskrevet færre komplikasjoner og bedre behandlingsresultater i sentre med større volum og erfaring i behandling av arrgraviditeter (3A) (60). Det foreslås at arrgraviditeter med høy risiko for komplikasjoner (57) behandles av personell med erfaring innen dette og ved institusjoner med adekvate resurser (emboliseringsberedskap, karkirurgi).

11.3.3 Kirurgisk behandling sectioarrgraviditet

Valg av optimal kirurgisk modalitet avhenger av følgende parametere:

lokalisering av graviditeten/tilgjengelighet fra cervix, vaskularisering/lacuner, gestasjonsalder, behandlerens kirurgiske erfaring, tilgjengelige ressurser (som f.eks. mulighet for embolisering), og pasientens ønske (57, 59, 60).

Det kan være nødvendig å henvise pasienten til et annet sykehus for å bestemme best modalitet.

11.3.3.1 Vacuum-curretage under ultralydveiledning av sectioarrgraviditet

- Mulig og effektivt i de fleste tilfeller, krever lave ressurser og kort hospitalisering og anbefales derfor der det ligger tilrette (51, 57, 61, 62).
- Administrering av misoprostol rectalt preoperativt og ergometrin ved avsluttet prosedyre kan forbedre hemostase.
- Ytterlige hemostatisk tiltak kan være nødvendig ved placentære lacuner og høyhastighetskar:
 - preoperativ Shirotkar-cerclage som lukkes etter inngrepet og fjernes 3-5 dager etter inngrepet (62, 63)
 - postoperativ embolisering
 - preoperativ lokal MTX injeksjon i gestasjonssekk (57).
- Skarp curretage frarådes sterkt på grunn av perforasjonsfare (3A) (59).
- Ved arrgraviditet som protuberer til parametrie, er kun laparoskopi (med embolisering) mulig.

11.3.3.2 Laparoskopisk eksisjon av sectioarrgraviditet

- kan vurderes dersom det er personell med kompetanse til dette (59).
- Der tilgang fra cervix ikke er mulig, for eksempel der graviditeten protuberer til ligamentum latum, er laparoskopisk eksisjon den eneste mulige kirurgiske modaliteten.
- Disse tilfellene har ofte høy risiko for blødning grunnet tett relasjon av den ektopiske graviditeten til omliggende parametrale kar og til arteria uterina, og operasjonen kan være teknisk krevende.
- Preoperativ MTX/KCl injeksjon i graviditeten kan vurderes
- Dersom laparoskopisk/hysteroskopisk behandling velges, foreslås derfor at slike kasus behandles ved sykehus med høy endoskopisk kompetanse og mulighet for embolisering.

11.3.3.3 Medikamentell behandling sectioarrgraviditet

Kirurgisk behandling har markant høyere suksessrate sammenlignet med medikamentell/MTX behandling alene (91-96% vs 46-56%) (60, 61). Medisinsk behandling alene anbefales derfor ikke for arrgraviditeter (2B, sterk anbefaling) (59). Dersom dette velges, må kvinnen informeres om relativ lang tid til komplett sonografisk resolusjon av graviditeten (avhengig av størrelsen; 4-12 mnd).

11.3.4 Oppfølging etter sectioarrgraviditet

Kvinnen bør informeres om risiko for gjentatt arrgraviditet, som er 5-10%. Det foreslås at kvinner med tidligere sectioarrgraviditet tilbys en ultralyd i gestasjonsuke 6 ved påfølgende graviditet (3A) (59), men den kliniske nytten er usikker.

11.4 BEHANDLING AV INTERSTITIELL GRAVIDITET

- Vi anbefaler cornuotomi fremfor cornuektomi ved behandling av interstitielle graviditeter (3A)
- Vi foreslår forløsning med elektivt sectio ved påfølgende graviditet etter cornuektomi (3B)
- Vi anbefaler ikke å gjennomføre primær hysterektomi eller hysteroskopi ved interstitiell graviditet.

Interstitielle graviditeter representerer kun 3% av alle ektopiske graviditeter. Disse er høyriskograviditeter da de ofte viser lite eller ingen symptomer, samtidig som de er omgitt av høyvaskulariserte, myometrielle kar. Denne kombinasjonen øker risiko for ruptur med ledsagende alvorlig blødning. Interstitielle graviditeter kan være vanskelig å avgrense fra en lateral implantert (eutopisk) graviditet. Det er viktig å være sikker i diagnosen av en interstitiell graviditet før man igangsetter behandling, for å unngå å terminere en eutopisk graviditet.

Det er ingen komparative studier som sammenligner MTX behandling og kirurgi og der begge er aktuelle, må behandlingsmodalitet velges individuelt.

11.4.1 Kirurgisk behandling av interstitiell graviditet

- **Kirurgi anbefales** for alle interstitielle graviditeter der pasienten er symptomatisk, eller hemodynamisk ustabil, eller har fri væske i abdomen, eller et levende embryo, eller S-s-hCG >5000 IU/L, eller størrelse >35mm eller ved pasientens ønske.
- Som kirurgiske metoder er cornuotomi og cornuektomi («wegde resection») beskrevet.
- Sammenlignet med cornuotomi, har cornuektomi ulempen av en økt risiko for uterusruptur i påfølgende svangerskap (4.5–12%)(64, 65), lengre operasjonstid og større intraoperativt blodtap (66, 67).
- Det er ikke dokumentert at cornuektomi sammenlignet med cornuotomi reduserer risiko for gjenværende trofoblastvev (8% vs 5%) (66). **Vi anbefaler derfor cornuotomi fremfor cornuektomi** (sterk anbefaling, 3A).
- Laparoskopi er å foretrekke overfor laparotomi, da pasienten får kortere hospitalisering og blodtap, men må avveies mot kirurgens ferdigheter (66, 68).
- **Vasopressin injeksjon** i myometriet før incisjon av graviditeten kan redusere blodtap, minimere bruk av diatermi og forkorte operasjonstiden og foreslås derfor (3A) (67, 69).
- Trofoblastvev fjernes ved **hydrodisseksjon** og skylning av abdominalhulen.

- Bruk av **diatermi** på myometrie burde **begrenses** for å unngå nekrose/svekking av veggen.
- Det er både beskrevet å bevare og fjerne tuben på den affiserte siden, men en tydelig anbefaling er ikke mulig grunnet heterogenitet i casus og må vurderes individuelt basert på størrelsen/beliggenheten av ektopien og utseende av tuben.

Det er beskrevet hysteroskopisk reseksjon av interstitielle graviditeter i pilotstudier (70). Det foreligger usikkerhet om korrekt diagnose i noen av disse studiene (71). Ettersom komplette interstitielle graviditeter per definisjon ikke er tilgjengelige fra kaviteten, samt at brorparten av gravidtetsvevet ved partielle interstitielle graviditeter er lokalisert utenfor rekkevidden av et hysteroskop og intraabdominal blødingskontroll ikke er mulig, anbefales ikke hysteroskopisk behandling av interstitielle graviditeter.

11.4.2 Medikamentell behandling interstitiell graviditet

- Medikamentell behandling kan tilbys pasienter som er asymptomatiske, hemodynamisk stabile, s-hCG nivå <5000 IU/L, embryo uten hjerteaksjon, har god compliance og ingen kontraindikasjoner mot MTX (72).
- Det er beskrevet stor variasjon av om medikamentell behandling er vellykket, fra 9-91% (72-75).
- Ultralydveiledet lokal injeksjon av MTX (25-50mg MTX i 2ml) er antageligvis mer effektivt enn kun systemisk behandling ved interstitielle graviditeter og foreslås, enten alene eller i kombinasjon med systemisk MTX (44, 75). De fleste publiserte studier bruker flerdose-MTX protokoller (se tubargraviditet) eller høydose intravenøs MTX med folsyre-rescue(76).
 - ➔ Pasienten må informeres om **forventet lang resolusjons- og oppfølgingstid** (opptil flere måneder) og risiko for mislykket behandling, med risiko for ruptur eller behov for kirurgisk intervensjon.

11.4.3 Oppfølging etter interstitiell graviditet

Det foreslås å tilby kvinner med gjennomgått interstitiell graviditet en ultralyd fra gestasjonsuke 6 i påfølgende graviditet, da en relativ høy residivrate av ektopiske graviditeter er beskrevet og risiko for maternell morbiditet er høy (64, 73).

11.5 Behandling av ovarial graviditet

Ovariale ektopiske graviditeter er sjeldne, men er ofte høyvaskularisert og dermed forbundet med relativ høy maternell morbiditet (77-79). Ovariale graviditeter vil oftest presentere med signifikant hematoperitoneum og hemodynamisk ustabil pasient som krever akutt kirurgisk behandling (80).

- Behandling av ovariale graviditeter er kun rapportert i case reports og case serier. I de fleste tilfeller vil kun kirurgi være aktuelt (hematoperitoneum).
- I disse tilfeller foreslår vi likevel at bevaring av ovariet tilstrebes (77-79) (3A).
- Ekspektans anbefales ikke for ovariale graviditeter, med mindre det foreligger svært lav S-hCG og progesteron og man er trygg på at graviditeten allerede er i regress (44, 77).
- Lokal og systemisk MTX behandling er beskrevet for behandling av ovarial graviditet, men sikkerheten og effektiviteten er usikker (77) (3B).
 - Tett oppfølging og god informasjon til pasienten er obligat ved medisinsk behandling av ovariale graviditeter.

S-hCG kontroller inntil nivået er <20 IU/L anbefales, også etter kirurgi. Ved persisterende eller stigende s-hCG anbefales systemisk MTX behandling (se oppe).

11.6 Behandling av cervikal graviditet

- De fleste cervikale graviditeter er tilgjengelige for cervikal vakuumaspirasjon eller hysteroskopisk reseksjon (81), begge modaliteter anbefales gjennomført under ultralydveiledning (82, 83).
- Blødningsfare ved cervicalgraviditeter varierer og er vurderbar preoperativt.
- Preoperative tiltak som embolisering, og/eller lokal injeksjon av MTX og/eller KCL, kan vurderes for å redusere blødningsfare der det er store lakuner og med høy blodstrømhastighet, høyere gestasjon og høy s-hCG (44, 81).
- Umiddelbare postoperative hemostatiske tiltak, som ballong, embolisering eller cerclage kan være nødvendig da det cervikale vevet har dårlige kontraksjonsevne (84).
- Der det ikke består mulighet til dette/erfaring i, anbefaler vi viderehenvisning.
- Lav-kvalitets data tyder på at kirurgisk behandling har bedre effektivitet enn MTX alene der kirurgi er mulig og anbefales derfor ikke MTX alene (44, 82) (Grad 4).
- Ved en komplett cervikal graviditet (der det ikke består forbindelse med cervicalcanalen) er kun lokal MTX injeksjon (med eller uten systemisk MTX) mulig (3).

11.7 Behandling av intramural graviditet

Utfordringen med intramurale graviditeter består hovedsakelig av å identifisere disse (26). Ultralydveiledet, lokal injeksjon av MTX i gestasjonssekk (med eller uten systemisk MTX) foreslås som behandling (26, 44), eventuelt med påfølgende vakuumaspirasjon eller hysteroskopisk reseksjon der de er tilgjengelige fra kaviteten (partiell intramural graviditet).

11.8 Behandling av abdominal ektopisk graviditet

Ektopiske graviditeter med implantasjon i abdomen er vanskelig å diagnostisere og er forbundet med høy morbiditet (84). Dersom det foreligger mistanke om en abdominal ektopisk graviditet, foreslår vi overflytting av pasienten til tertiærsykehus med tilgang til avansert multidisiplinær utredning og behandling. Forsøk på kirurgisk behandling ved tilfeldig intraoperativ oppdaget abdominal graviditet, som f.eks. er implantert på lever, kan resultere i livstruende blødning eller organskade, og frarådes (55).

11.9 Behandling av ektopisk graviditet i rudimentært horn

Ektopiske graviditeter i et funksjonelt, rudimentært horn til en unicorn uterus er totalt sett svært sjeldent, men en retrospektiv studie viste at 12.5% av kvinnene med denne anomalien hadde en slik ektopisk graviditet (31). Diagnosen av en ektopisk graviditet i et rudimentært horn er ofte forsinket, da graviditeten er omgitt av normalt myometrium og dermed blir mistolket som eutopisk intrauterin graviditet. Ruptur av hornet med livstruende blødning og høy maternell morbiditet vil forekomme i så og si alle ektopiske graviditeter i rudimentære horn, vanligvis mellom uke 10 og 20 (85).

En kirurgisk eksisjon av det rudimentære hornet, som behandling av graviditeter i rudimentære horn, anbefales derfor (44).

11.10 Behandling av heterotope graviditeter

- Der det foreligger en levende, intrauterin eutopisk graviditet og en ekstrauterin ektopisk graviditet samtidig, øker kirurgisk behandling av den ektopiske graviditeten sannsynligvis ikke risikoen for spontanabort av den eutopiske graviditeten (86)(3B).
- Risiko for spontanabort synker med høyre gestasjonsalder (86).
- Det anbefales ikke MTX behandling av heterotope graviditeter med levende intrauterin graviditet.

11.11 Behandlingsprotokoller metotreksat (MTX)

	Singel Dose	Dobbel Dose	Multi-dose
Dag 1	Blodprøver ved oppstart: Rhesus, hematologisk status (Hb, leukocytter, trombocytter, leverfunksjonsprøver (ALAT, albumin, INR), nyrefunksjonsprøver (Kreatinin, urinstoff, natrium, kalium)		
	Administrer MTX 50mg/m ² IM, ta serum s-hCG	Administrer MTX 50mg/m ² IM, ta serum s-hCG	Administrer MTX 1mg/kg IM, ta serum s-hCG
Dag 2	--	--	--
Dag 3	--	--	Ta serum s-hCG, hvis >15% fall, stopp MTX og følg serum hCG ukentlig. Hvis <15% fall, fortsett med planen og administrer 2. dose MTX 1mg/kg IM
Dag 4	Ta serum hCG	Administrer 2 dose MTX 50mg/m ² IM	Administrer folinsyre (Kalsiumfolinat 10mg/ml) 0.1 mg/kg IM
Dag 5	--	--	Ta serum hCG. Hvis >15% fall, stopp MTX og følg serum hCG ukentlig. Hvis <15% fall, fortsett med planen Administrer 3. dose MTX 1mg/kg IM
Dag 6	--	--	Administrer folinsyre (Kalsiumfolinat 10mg/ml) 0.1 mg/kg IM
Dag 7	Ta serum hCG, hvis >15% fall, følg hCG nivå ukentlig. Hvis <15% fall, administrer 2. dose MTX 50mg/m ² IM	Ta serum hCG, hvis >15% fall, følg hCG nivå ukentlig. Hvis <15% fall, administrer 3. dose MTX 50mg/m ² IM	Ta serum hCG. Hvis >15% fall, stopp MTX og følg serum hCG ukentlig. Hvis <15% fall, fortsett med planen. Administrer 4. dose MTX 1mg/kg IM
Dag 8	--	--	Administrer folinsyre (Kalsiumfolinat 10mg/ml) 0.1 mg/kg IM
Dag 11	--	Ta serum hCG, hvis >15% fall, følg hCG nivå ukentlig. Hvis <15% fall, administrer 4. dose MTX 50mg/m ² IM	--
Dag 14	Ta serum hCG, hvis >15% fall, følg hCG nivå ukentlig. Hvis <15% fall, administrer 3. dose MTX 50mg/m ² IM	Ta serum hCG, hvis >15% fall, følg hCG nivå ukentlig. Hvis <15% fall, vurder kirurgisk behandling	Ta serum hCG. Hvis >15% fall, stopp MTX og følg serum hCG ukentlig. Hvis <15% fall, fortsett med planen Administrer 5. dose MTX 1mg/kg IM
Dag 21	Ta serum hCG, hvis >15% fall, følg hCG nivå ukentlig. Hvis <15% fall, vurder kirurgisk behandling	--	Ta serum hCG, hvis >15% fall, følg hCG nivå ukentlig. Hvis <15% fall, vurder kirurgisk behandling

TABELL 4: Forskjellige protokoller for administrering av metotreksat (MTX).

IM: intramuskulær. MTX: Metotrexat. Kroppsoverflaten kan beregnes ved bruk av Mosteller-metoden:

[Kroppsoverflate – Onco](#)

11.12 Rh-profylakse

- Det er beskrevet alloimmunisering hos Rh-negative kvinner med rupturert ektopisk graviditet uansett gestasjonslengde. (87-89)
- Da ektopiske graviditeter følger en annen fysiologi enn eutopiske graviditeter (f. eks. manglende decidua) er data fra spontan- eller provosert abort ikke overførbar på ektopiske graviditeter.
- I flere internasjonale guidelines anbefales derfor anti-Rh(D)-profylakse med 500IU for alle Rh-negative kvinner med ektopiske graviditeter uavhengig av gestasjonslengde og behandlingsmodalitet (90, 91).
- Selv om evidensgrunnlaget er lav, særlig for uterine ektopiske graviditeter, anbefaler vi Rh-profylakse til alle Rh-negative kvinner med blødning ved ektopisk graviditet uansett gestasjonslengde og behandlingsmodalitet, og vi foreslår også Rh-profylakse til alle Rh-negative kvinner med ektopisk graviditet, da potensiell Rh-immunisering ikke kan utelukkes og konsekvensene er alvorlige.

12 Komplikasjoner

- Komplikasjonsrisiko er svært varierende, avhengig av type ektopisk graviditet og størrelsen/s-hCG.
- Ektopiske graviditeter er hovedårsak til maternell mortalitet i første trimester på verdensbasis med insidens på 5-10 % av svangerskapsrelaterte dødsfall (92).
- Synkope og hemorragisk sjokk ved rupturert ektopisk graviditet og hemoperitoneum.
- Komplikasjoner etter metotrexatbehandling: hepatotoksisitet, nefrotoksisitet, myelodepresjon og pulmonal toksisitet (93, 94). MTX kan også gi kvalme, oppkast, stomatitt og nevrologiske problemer.
- Komplikasjoner av kirurgi inkluderer skade på nærliggende organer, risiko for blødning og infeksjon.
- Rhesus immunisering kan forekomme hos Rh-negative kvinner med rupturert ektopisk graviditet uansett gestasjonslengde (87-89).

13 Prognose

Prognosen for fremtidig fertilitet og mulige komplikasjoner i fremtidige svangerskap etter en ektopisk graviditet kan variere basert på flere faktorer, inkludert typen behandling som mottas og helsen til de gjenværende reproduktive organene.

Fremtidig fruktbarhet etter ektopisk graviditet:

- De fleste kvinner som har opplevd et ektopisk svangerskap og behandlingen av det kan lykkes med å bli gravide i fremtiden, >70% blir gravide i løpet av 24 mnd (95).
- Selv om en eggleder går tapt under behandlingen, er sjansen for en vellykket fremtidig graviditet fortsatt stor.

Risiko for tilbakefall og fremtidige graviditetskomplikasjoner:

- Risikoen for ny ektopisk graviditet i tuben ligger rundt 3-10 %, men er doblet dersom man allerede har hatt to eller flere ektopiske graviditeter (96, 97).

- Dersom man har fjernet en eggleder, har man økt risiko for å oppleve en interstiell graviditet (56).

Obstetrisk risiko

- Hos kvinner der den første graviditeten var en ektopisk graviditet, har man funnet et 1.2–1.5 ganger økt obstetrisk risiko i påfølgende svangerskap for preterm fødsel, IUGR, placentalsnoring, placenta praevia (15).

Psykiske effekter

- Posttraumatisk stress, angst og depresjon følger ektopisk graviditet på lik linje som ved tidlig spontanabort (98).
- Helsearbeidere og gynekologer må være bevisste på å ikke bagatellisere betydningen av spontanabort, graviditet ukjent lokalisasjon og ektopisk graviditet, selv om man ofte møter dette i klinisk praksis.
- Det er beskrevet økt risiko for PTSD etter slike hendelser og man burde være oppmerksom på dette (98).

14 Pasientinformasjon

Pasientinformasjonen burde tilpasses typen ektopisk graviditet og behandlingsmåte.

[Link til pasientinformasjonen](#)

15 Referanser

1. Mavrelou D NH, Jamil A, Hoo W, Jauniaux E, Jurkovic D. . Efficacy and safety of a clinical protocol for expectant management of selected women diagnosed with a tubal ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42.
2. Solangon SA VWM, Van Mello N, Mol BW, Ross JA, Jurkovic D. . Methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: An individual participant data meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102:1159-75.
3. Kirk E AP, Jakab A, Le Clef N, Ludwin A, Small R, Tellum T, Töyli M, Van den Bosch T, Jurkovic D. . Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice. . *Hum Reprod Open.* 2020.
4. Barnhart K vMN, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, Chung K, Condous G, Goldstein S, Hajenius PJ, Mol BW, Molinaro T, O'Flynn O'Brien KL, Husicka R, Sammel M, Timmerman D. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril.* 2011;95:857-66.
5. Day A SE, Mavrelou D, Taylor A, Helmy S, Jurkovic D. . Use of serum progesterone measurements to reduce need for follow-up in women with pregnancies of unknown location. . *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:704-10.
6. Bobdiwala S A-MM, Farren J, Bourne T. . Factors to consider in pregnancy of unknown location. . *Womens Health (Lond).* 2017;13:27-33.
7. Bobdiwala S SS, Verbakel JY, Al-Memar M, Van Calster B, Timmerman D, Bourne T. *BJOG.* 2019 Jan;126(2):190-198. doi: 10.1111/1471-0528.15442. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30129999. Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019;126:190-8.
8. Practice BB. *BMJ Best Practice: Ectopic pregnancy.* 2023.
9. Raine-Bennett T FM, Chandra M, Armstrong MA, Xie F, Shi JM, Alexeeff S, Chiu VY, Im TM, Asiimwe A, Getahun D. Disparities in the Incidence of Ectopic Pregnancy in a Large Health Care System in California, 2010-2019. . *The Permanente Journal.* 2022;26:61-8.

10. Xu H LG, Xue L, Wu W, Ding J, Liu C. . Ectopic pregnancy in China during 2011-2020: a single-centre retrospective study of 9499 cases. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22.
11. Ankum WM MB, Van der Veen F, Bossuyt PM. . Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. . *Fertil Steril*. 1996;65:1093-9.
12. Jiang H LJ. Interaction networks between the Fallopian tubes and the embryo in human tubal pregnancy: Current knowledge and perspectives. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47:4139-47.
13. Marion LL MG. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. . *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55:376-86.
14. Li C ZW, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, Qin GJ, Yan MX, Zhang D, Qiu J, Zhang J. . Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:187.
15. Chouinard M MM, Ayoub A, Healy-Profitós J, Auger N. . Ectopic pregnancy and outcomes of future intrauterine pregnancy. . *Fertil Steril*. 2019;112:112-9.
16. Wilcox AJ BD, Weinberg CR. . Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999;340:1796-9.
17. Bulletins—Gynecology. ACoOaGCoP. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e91-e103.
18. Bobdiwala S KC, Christodoulou E, Farren J, Mitchell-Jones N, Al-Memar M, Ayim F, Chohan B, Kirk E, Abughazza O, Guruwadahyarhalli B, Guha S, Vathanan V, Gould D, Stalder C, Timmerman D, Van Calster B, Bourne T. . Evaluating cut-off levels for progesterone, β human chorionic gonadotropin and β human chorionic gonadotropin ratio to exclude pregnancy viability in women with a pregnancy of unknown location: A prospective multicenter cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;101:46-55.
19. Condous G TD, Goldstein S, Valentin L, Jurkovic D, Bourne T. . Pregnancies of unknown location: consensus statement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28:121-2.
20. Banerjee S AN, Woelfer B, Lawrence A, Elson J, Jurkovic D. . Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *BJOG*. 2001;108:158-63.
21. Banerjee S AN, Zosmer N, Woelfer B, Jurkovic D. . The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;14:231-6.
22. E. K. Ultrasound in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55:395-401.
23. Bottomley C VBV, Mukri F, Kirk E, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. . The optimal timing of an ultrasound scan to assess the location and viability of an early pregnancy. . *Human Reproduction* 2009;24:1811-7.
24. Ackerman TE LC, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. . *Radiology*. 1993;189:83-7.
25. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. . *BJOG*. 2016;123.
26. Nijjar S BC, Jauniaux E, Jurkovic D. . Imaging in gynecological disease (25): clinical and ultrasound characteristics of intramural pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62:279-89.
27. Dooley WM CP, De Braud LV, Bottomley C, Jauniaux E, Jurkovic D. . Effect of morphological type of extrauterine ectopic pregnancy on accuracy of preoperative ultrasound diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54:538-44.
28. Poole A HD, Magann EF. . Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;74:249-60.
29. Mavrelós D SE, 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;30:765-70.
30. Rantala M MJ. Tubal patency and fertility outcome after expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. 1997;68:1043-6.
31. Tellum T BB, De Braud LV, Knez J, Ashton-Barnett R, Amin T, Chaggar P, Jurkovic D. Reproductive outcome in 326 women with unicornuate uterus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61:99-108.

32. Cordina M S-GK, Ross JA, Lautman K, Jurkovic D. . Introduction of a single visit protocol in the management of selected patients with pregnancy of unknown location: a prospective study. *BJOG*. 2011;118:693-7.
33. Condous G LC, Van Huffel SV, Timmerman D, Bourne T. . Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location. . *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;86:351-7.
34. van Mello NM MF, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A, Mol BW, van der Veen F, Hajenius PJ. . Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:603-17.
35. Condous G KE, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. . Failing pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of the human chorionic gonadotrophin ratio. . *BJOG*. 2006;113:521-7.
36. Kirk E CG, Bourne T. . Pregnancies of unknown location. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23:493-9.
37. Condous G KE, Lu C, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. . There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. . *Hum Reprod*. 2006;21:2706-10.
38. Ankum WM VdVF, Hamerlynck JV, Lammes FB. Laparoscopy: a dispensable tool in the diagnosis of ectopic pregnancy? *Hum Reprod*. 1993;8:1301-6.
39. Kirk E CG, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. . Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod*. 2007;22:1744-50.
40. McCarthy CM OLA, Meaney S, Russell NE. . Follow-up and outcomes of patients with a pregnancy of unknown location: A comparison of two prediction models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;287:126-9.
41. Van Calster B BS, Guha S, Van Hoorde K, Al-Memmar M, Harvey R, Farren J, Kirk E, Condous G, Sur S, Stalder C, Timmerman D, Bourne T. . Managing pregnancy of unknown location based on initial serum progesterone and serial serum hCG levels: development and validation of a two-step triage protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:642-9.
42. Jauniaux E MD, De Braud LV, Dooley W, Knez J, Jurkovic D. . Impact of location on placentation in live tubal and cesarean scar ectopic pregnancies. *Placenta*. 2021;108:109-13.
43. Colombo GE LM, Armour M, Di Somma H, Dinh T, da Silva Costa F, Wong L, Armour S, Condous G. . Efficacy and safety of expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2020;2020.
44. Helmy S MD, Sawyer E, Ben-Nagi J, Koch M, Day A, Jurkovic D. . Serum Human Chorionic Gonadotropin (β - hCG) Clearance Curves in Women with Successfully Expectantly Managed Tubal Ectopic Pregnancies: A Retrospective Cohort Study. . *PLoS One*. 2015;10.
45. Hajenius PJ ES, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM, Hemrika DJ, Lammes FB. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet*. 1997;350:774-9.
46. Hao HJ FL, Dong LF, Zhang W, Zhao XL. . Reproductive outcomes of ectopic pregnancy with conservative and surgical treatment: A systematic review and meta-analysis. . *Medicine (Baltimore)*. 2023;102.
47. Luesma MJ GI, Fernando J. Diagnostic and therapeutic algorithm for pudendal nerve entrapment syndrome. . *Med Clin (Barc)*. 2021;157:71-8.
48. Dooley W DBL, Memtsa M, Thanatsis N, Jauniaux E, Jurkovic D. . Physical resolution of tubal ectopic pregnancy on ultrasound imaging following successful expectant management. *Reprod Biomed Online*. 2020;40:880-6.
49. Yang C CJ, Geng Y, Gao Y. . Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2017;34:383-91.
50. Alur-Gupta S CL, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. . Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:95-108.

51. Jurkovic D KJ, Appiah A, Farahani L, Mavrellos D, Ross JA. . Surgical treatment of Cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. . *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:511-7.
52. Moakes CA TS, Middleton LJ, Duncan WC, Mol BW, Whitaker LHR, Jurkovic D, Coomarasamy A, Nunes N, Holland T, Clarke F, Sutherland LC, Doust AM, Daniels JP, Horne AW. . Gefitinib and methotrexate to resolve tubal ectopic pregnancy: the GEM3 RCT. . Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research. 2023.
53. Rozenberg P CS, Camus E, de Tayrac R, Garbin O, de Poncheville L, Coiffic J, Lucot JP, Le Goueff F, Tardif D, Allouche C, Fernandez H; GROG. . Medical treatment of ectopic pregnancies: a randomized clinical trial comparing methotrexate-mifepristone and methotrexate-placebo. *Hum Reprod.* 2003;18:1802-8.
54. Gazvani MR BD, Alfirevic Z, Emery SJ. Mifepristone in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1987-90. doi: 10.1093/humrep/13.7.1987. PMID: 9740462. Mifepristone in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod.* 1998;13.
55. Baggio S GS, Russo A, Ianniciello CQ, Santi L, Laganà AS, Raffaelli R, Franchi M. . Fertility and reproductive outcome after tubal ectopic pregnancy: comparison among methotrexate, surgery and expectant management. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303:259-68.
56. Gao MY ZH, Zheng FY. . Interstitial Pregnancy after Ipsilateral Salpingectomy: Analysis of 46 Cases and a Literature Review. . *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;27:613-7.
57. De Braud LV KJ, Mavrellos D, Thanatsis N, Jauniaux E, Jurkovic D. . Risk prediction of major haemorrhage with surgical treatment of live cesarean scar pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;264:224-31.
58. Silva B VPP, Costa MA. . Cesarean Scar Pregnancy: A systematic review on expectant management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;288:6-43.
59. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Miller R T-TI, Gyamfi-Bannerman C. . Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Consult Series #49: Cesarean scar pregnancy. . *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222:B2-B14.
60. Kaelin Agten A JD, Timor-Tritsch I, Jones N, Johnson S, Monteagudo A, Huirne J, Fleisher J, Maymon R, Herrera T, Prefumo F, Contag S, Cordoba M, Manegold-Brauer G; CSP COLLABORATIVE NETWORK. . First Trimester Cesarean Scar Pregnancy: A Comparative Analysis of Treatment Options from the International Registry. . *Am J Obstet Gynecol.* 2023;19.
61. Harb HM KM, Bottomley C, Overton C, Tobias A, Gallos ID, Shehmar M, Farquharson R, Horne A, Latthe P, Edi-Osagie E, MacLean M, Marston E, Zamora J, Dawood F, Small R, Ross J, Bourne T, Coomarasamy A, Jurkovic D. . Caesarean scar pregnancy in the UK: a national cohort study. . *BJOG.* 2018;125:1663-70.
62. Nijjar S JE, Jurkovic D. Surgical evacuation of cesarean scar ectopic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023;89.
63. Mashiach S AD, Oelsner G, Paz B, Achiron R, Zalel Y. . Cervical Shirodkar cerclage may be the treatment modality of choice for cervical pregnancy. *Hum Reprod.* 2002;17:493-6.
64. Tang S DT, Huang J, Ye H, Zhao M, Lin J, Kuang Y. . Effect of previous wedge resection for interstitial pregnancy on pregnancy and neonatal outcomes following frozen-thawed embryo transfer (FET) cycles of IVF/ICSI: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20.
65. Svenningsen R, Staff AC, Langebrekke A, Qvigstad E. Fertility Outcome after Cornual Resection for Interstitial Pregnancies. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2019;26(5):865-70.
66. Lee MH IS, Kim MK, Shin SY, Park WI. Comparison of Laparoscopic Cornual Resection and Cornuotomy for Interstitial Pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24:397-401.
67. Cucinella G CG, Rotolo S, Granese R, Saitta S, Tonni G, Perino A. Interstitial pregnancy: a 'road map' of surgical treatment based on a systematic review of the literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78:141-9.

68. Marchand G MA, Galitsky A, Azadi A, Ware K, Vallejo J, Anderson S, King A, Ruther S, Brazil G, Cieminski K, Hopewell S, Eberhardt K, Sainz K. Management of interstitial pregnancy in the era of laparoscopy: a meta-analysis of 855 case studies compared with traditional techniques. *Obstet Gynecol Sci.* 2021;64:156-73.
69. Watanabe T WZ, Watanabe T, Fujimoto K, Sasaki E. Laparoscopic cornuotomy for interstitial pregnancy and postoperative course. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:1983-8.
70. D'hoore E DhL, Van den Berghe S, Roets E, van Wessel S, Hamerlynck T. . Operative hysteroscopy in the minimally invasive management of interstitial pregnancy and interstitially retained products of conception: A case report and systematic literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;265:54-9.
71. McGrattan M MA. One size does not fit all: a nuanced approach to surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2021;116:668-90.
72. Ramkrishna J KG, Reidy KL, Ang WC, Palma-Dias R. . Comparison of management regimens following ultrasound diagnosis of nontubal ectopic pregnancies: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2018;125:567-75.
73. Tulandi T A-JD. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons Registry. *Obstet Gynecol.* 2004;103:47-50.
74. Tanaka K BD, Khoo SK. . Management of interstitial ectopic pregnancy with intravenous methotrexate: An extended study of a standardised regimen. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55:176-80.
75. Kim MJ CJ, Bae HS, Kim MK, Kim ML, Yun BS, Kim YS, Seong SJ, Jung YW. . Therapeutic outcomes of methotrexate injection in unruptured interstitial pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2017;60:571-8.
76. Tang A BD, Khoo SK. . A medical management of interstitial ectopic pregnancy: a 5-year clinical study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006;46:107-11.
77. Shao M WX, Zhou X. . Case Report: Ovarian pregnancy, a rare but lethal condition: An analysis of 112 cases. *Front Surg.* 2023;10.
78. Al Naimi A MP, Brüggmann D, Krysa L, Louwen F, Bahlmann F. . Ectopic pregnancy: a single-center experience over ten years. *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19:79.
79. Tinelli A HG, Malvasi A, Tinelli R. Laparoscopic management of ovarian pregnancy. *JSLs.* 2008;12:169-72.
80. Zheng JH LM, Zhou XJ, Zhang ML, Ma YM, Wang W, Huang XH. An investigation of the time trends, risk factors, role of ultrasonic preoperative diagnosis of 79 ovarian pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302:899-904.
81. Di Lorenzo G MG, Springer S, Mirandola MT, Mangino FP, Romano F, Ricci G. . Hysteroscopic Treatment of Cervical Pregnancy: A Scoping Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29:345-54.
82. Fowler ML WD, Chia V, Handal-Orefice R, Latortue-Albino P, Mulekar S, White K, Perkins R. Management of Cervical Ectopic Pregnancies: A Scoping Review. *Obstet Gynecol.* 2021;138:33-41.
83. Fowler ML, Wang D, Chia V, Handal-Orefice R, Latortue-Albino P, Mulekar S, et al. Management of Cervical Ectopic Pregnancies: A Scoping Review. *Obstet Gynecol.* 2021;138(1):33-41.
84. Sokalska A RA, Dudley C, Bhagavath B. Nontubal ectopic pregnancies: overview of diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2023;120:553*62.
85. Sönmezer M TS, Atabekoğlu C, Güngör M, Unlü C. Laparoscopic management of rudimentary uterine horn pregnancy: case report and literature review. *JSLs.* 2006;10:396-9.
86. Solangon SA OM, Gaughran J, Holland T, Ross J, Jurkovic D. . The risk of miscarriage following surgical treatment of heterotopic extrauterine pregnancies. *Hum Reprod Open.* 2022.
87. Katz J MR. The risk of Rh isoimmunization in ruptured tubal pregnancy. *Br Med J.* 1972;16:667-9.
88. H. Qureshi EM, D. Kirwan, T. Davies, S. Robson, J. White, J. Jones, S. Allard. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion medicine.* 2014;24:8-20.

89. EA. H. Use of Rh immune globulin: ASCP practice parameter. *Am J Clin Pathol.* 1998;110:281-92.
90. Visser GHA, Thommesen T, Di Renzo GC, Nassar AH, Spitalnik SL. FIGO/ICM guidelines for preventing Rhesus disease: A call to action. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(2):144-7.
91. Qureshi H, Massey E, Kirwan D, Davies T, Robson S, White J, et al. BCSH guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfus Med.* 2014;24(1):8-20.
92. Mullany K MM, Monjazebe R, C Coiado O. . Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond).* 2023;19.
93. D. E. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. . *Toxicology.* 2021;458.
94. Wang W ZH, Liu L. . Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018;5:158:502.
95. de Bennetot M RB, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, Canis M, Pouly JL. . Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril.* 2012;98:1271-6.
96. Irani M RA, Gunnala V, Spandorfer SD. . Unilateral Salpingectomy and Methotrexate Are Associated With a Similar Recurrence Rate of Ectopic Pregnancy in Patients Undergoing In Vitro Fertilization. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24:777-82.
97. Török P NA, Csehely S, Chiantera V, Sleiman Z, Laganà AS. . Reproductive outcomes after expectant and surgical management for tubal pregnancy: a retrospective study. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2023;32:127-35.
98. Farren J JM, Falconieri N, Mitchell-Jones N, Bobdiwala S, Al-Memmar M, Tapp S, Van Calster B, Wynants L, Timmerman D, Bourne T. . Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222:367.e1-.e22.