

Ektopisk graviditet

Christian Hoyer-Sørensen

Rune Svenningsen

Seema Mathew

Stine Andreasen

Anbefalinger

Det anbefales å behandle en ektopisk graviditet hos hemodynamisk stabile pasienter uten tegn til ruptur, uten hjerteaktivitet hos fosteret, s-hCG verdi < 3000-5000 IU/l og uten kontraindikasjoner medikamentelt med *metotreksat* (Methotrexate®) såfremt pasienten kliniske tilstand ikke krever umiddelbar kirurgi.

Laparoskopi anbefales ved kirurgisk behandling av ektopisk graviditet.

Både salpingotomi og salpingektomi kan benyttes ved kirurgisk behandling av ektopisk graviditet, men salpingotomi bør foretrekkes ved kontralateral tubepatologi.

Søkestrategi

- *Pyramidesøk (Helsebiblioteket)
- *Cochrane database
- *Uptodate
- *NICE guidelines
- *RCOG (Royal College of Obstetrics and Gynaecology)

Definisjon

En ektopisk graviditet er et svangerskap der det befruktete egget fester seg og utvikler seg utenfor livmorhulen.

Forekomst

De fleste ektopiske graviditetene er lokalisert i tuben (98 %), men graviditetene kan også forekomme i cervix, tubehjørnet, ovariet, intraabdominalt eller i arrvev etter tidligere operasjon på uterus¹.

I sjeldne tilfeller kan det foreligge en heterotop graviditet (både intra- og ektrauterin graviditet).

Etiologi/patogenese

Multifaktoriell patogenese.

Tilstander som bidrar til skade av egglederne som gjennomgått salpingitt/PID og tidligere ektopisk graviditet. Nedsatt tubemotilitet: røyking, gestagenbruk, spiral (både hormonspiral og kobberspiral).

Diagnostikk

- *Magesmerter
- *Vaginalblødning
- *Vanlige graviditetstegn

Ultralyd

- *"Pseudogestasjonssekk" kan ses hos noen
- *"Smultringtegn" kan ses hos noen
- *Væske og koagler i fri bukhule (hemoperitoneum) uten tegn til intrauterin graviditet
- *Ikke synlig gestasjonssekk og s-hCG > 2000 IU/l taler for ektopisk graviditet^{2,3}

Risikofaktorer

- *Tidligere ektopisk graviditet
- *Tidligere kirurgi på tubene
- *Kjent tubepatologi
- *Tidligere PID
- *Infertilitet⁴

Oppfølging/behandling

Konservativ – ekspektans eller medikamentell behandling

Ekspektans:

Asymptomatisk pasient med lav s-hCG (< 1500 IU/l) eller fallende verdier.^{3,5}

Medikamentell behandling:

Nivå av s-hCG er viktigste faktor for vellykket medikamentell behandling. Ved s-hCG nivå over 5000 IU/l anbefales kirurgisk behandling.^{6,7,8}

En enkeltdose *metotreksat* (Methotrexate[®]) er kostnadseffektiv, har bedre fertilitetsutkomme og høyere pasienttilfredshet sammenliknet med operativ behandling.⁹ Gjentakelsesrisiko for en ny ektopisk graviditet etter metotreksat (Methotrexate[®]) behandling er ca 8 %.

En enkeltdose *metotreksat* (Methotrexate[®]) er ofte førstevalg for et ekstrasuterint svangerskap som er lokalisert utenfor tuben. Ved en cervikal graviditet er *metotreksat* (Methotrexate[®]) behandling førstevalg uavhengig av s-hCG verdien. Man kan vurdere et flerdoseregime, eventuelt embolisering av arteria uterina.

Fremgangsmåte:

Det foreslås å administrere *metotreksat* (Methotrexate[®]) som enkeltdose med 50 mg/m² hvilket tilsvarer ca 1 mg/kg kroppsvekt. Ved manglende fall på 15 % mellom dag 4 og 7 anbefales repetert dose. Ca 13 – 15 % vil ha behov for mer enn én dose.

Alternativt kan *metotreksat* (Methotrexate[®]) administreres som flerdoseregime over en uke. Dette gir litt høyere suksessrate og tiden til det foreligger en negativ s-hCG verdi er kortere, men et flerdoseregime er forbundet med flere bivirkninger og behandlingen er ikke signifikant mer effektiv enn enkeltdose.¹⁰

Enkeltdose behandling er assosiert med bedre fertilitetsprognose sammenliknet med flerdoseregime 66 % versus 33 %.³

Metotreksat (Methotrexate[®]) kan også administreres direkte i det patologiske svangerskapet. Dette gir ingen økt behandlingseffekt sammenliknet med intramuskulær behandling.⁷

Behandlingseffekten av medikamentell behandling (definert som en normalisering av s-hCG uten behov for operative behandling) er på rundt 90 %.³

Beregne kroppsoverflate

Kirurgisk behandling – laparoskopi eller laparotomi

Det finnes 2 eldre randomiserte studier som sammenlikner laparoskopisk salpingotomi med salpingotomi per laparotomi^{11,12}. Pooled data fra disse studiene viser at laparoskopisk salpingotomi er signifikant mindre effektiv enn åpen operasjon når det gjelder fjerning av den tubare graviditeten på grunn av høyere forekomst av gjenværende trofoblast vev. På den andre side var det ingen forskjell i intrauterin graviditetsrate i det lange løp, og det var en signifikant tendens til lavere forekomst av ny ektopisk graviditet i laparoskopi gruppen.

I tillegg viste disse studiene at laparoskopi hadde flere andre fordeler som kortere operasjonstid, mindre intraoperativ blødning, kortere sykehusopphold og mindre bruk av smertestillende.

Laparoskopi bør anvendes ved kirurgisk behandling av ektopisk graviditet ved en stabil hemodynamisk pasient.

Laparotomi kan anvendes ved en ikke etablert laparoskopisk teknikk eller ved en ustabil hemodynamisk pasient.

Kirurgisk behandling – salpingotomi eller salpingektomi

Hvorvidt salpingotomi er å foretrekke fremfor salpingektomi der kontralateral tube er uten patologi er omdiskutert⁷. Per i dag finnes kun to studier hvor pasienter er randomisert mellom disse kirurgiske behandlingsformene^{13,14}. Ingen av studiene viste signifikante forskjeller i senere fertilitet eller forskjeller i risiko for ny ektopisk graviditet. Det bemerkes derimot at man i DEMETER-studien¹³ ga rutinemessig Metotrexat til pasientene i salpingotomigruppen, noe som ikke har vært vanlig ved norske sykehus. Ulempen med salpingotomi er fremfor alt en økt risiko for persisterende trofoblastvev¹⁴. Dette vil for noen pasienter medføre et ytterligere behandlingsbehov i form av ny kirurgi eller metotreksatbehandling. I henhold til NICE guidelines vil 1 av 5 kvinner ha behov for ytterligere behandling etter salpingotomi⁵. Salpingotomi er derfor mer kostbar en salpingektomi og krever at avdelingen har strikte rutiner for oppfølging av s-hCG verdier.

En retrospektiv kohort-studie har vist at salpingotomi har en mulig fordel med tanke på fremtidig fertilitet hos subgruppen av pasienter med bilateral tubepatologi¹⁵. For denne gruppen bør derfor trolig salpingotomi foretrekkes såfremt ikke tuben er rumpert/ødelagt eller det foreligger ukontrollerbar blødning. Ved normal kontralateral tube kan det per i dag ikke gis noen generell anbefaling utover at operatør bør så langt det er mulig ta hensyn til pasientens individuelle risikofaktorer og ønsker.

Komplikasjoner

Metotreksatrelatert

Metotreksat er en folinsyreantagonist som blokkerer DNA syntesen og celledeling. Observerte bivirkninger er kvalme og oppkast, diaré, gastritt, unormale leververdier, stomatitt, og beinmargssupresjon. Økende abdominalsmerter rapporteres hos 2/3 av pasientene

under medikamentell behandling¹⁶.

Tegn på behandlingssvikt eller tuberuptur

Betydelig økende abdominalsmerter.

Hemodynamisk ustabil pasient.

s-hCG-titer; avflating eller manglende fall etter 7 dager.

Salpingotomi relatert

Blødning eller persisterende trofoblastaktivitet.

Er hCG-nedgangen ikke tilfredsstillende eller viser avflating/stigende verdier, kan metrotreksatbehandling være et alternativ.

Referanser

1. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3224.
2. Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV. Does this woman have an ectopic pregnancy?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA* 2013;309(16):1722-9.
3. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005 13-19;366(9485):583-91.
4. [Ankum WM, Mol BW, van der Veen F, Bossuyt PM](#). Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996 Jun;65(6):1093-9.
5. [Ectopic pregnancy and miscarriage: Diagnosis and initial management](#) in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. NICE Guidelines Dec 2012.
6. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med.* 1999 23;341(26):1974-8.
7. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1. CD000324.
8. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007;87(3):481-4.
9. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):407-12.
10. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003;101(4):778-84.
11. Lunderoff P, Thorburn J, Hahlin M, Kallfelt B, Lindblom B. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A Randomized trial. *ACTA Obstet Gynecol Scand.* 1991;70(4-5):343-8.
12. Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol.* 1989;73:400-404.
13. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013 May;28(5):1247-53.
14. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383(9927):1483-9.
15. Mol BW, Matthijsse HC, Tinga DJ, Huynh T, Hajenius PJ, Ankum WM, et al. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13(7):1804-9.
16. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93(4):590-3.