

Titel

Behandling af Ekstrauterin Graviditet

Forfattere:

Arbejdsgruppens medlemmer anføres alfabetisk efter efternavn.

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Attila Botházi	Kursist	Hjørring
Nathalie Bülow	Kursist	Herlev
Tórir Dalsgaard	Overlæge, Ph.d.	Rigshospitalet
Katherine K. Hedengran	Kursist	Hillerød
Louise Inkeri Hennings	Prækursist	Hvidovre
Caroline Madsen	Intro	Herlev
Hanna Bertoli	Intro	Hillerød
Julie Hartnack Tharin	Afdelingslæge	Herlev
Christina Steen Vorbeck	Prækursist	Rigshospitalet
Hanne Trap Wolf	Prækursist, ph.d. stud.	Hvidovre

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrespondance

Tórir Dalsgaard, torur.dalsgaard@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 01.08.2016

Diskuteret af Sandbjerg/Hindsgavl/DGCG/DSFM/DFS dato: 16.09.2016

Korrigeret udkast dato: 23.10.2016

Endelig guideline dato: 20.3.-2017

Guideline skal revideres seneste dato: 2020

Externt review:

Guideline gennemgået af overlæge Charlotte Møller, Skejby Sygehus, og overlæge Lars Bo Krag Møller, Hvidovre Hospital, forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 16.09.2016.

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse:

Indledning	side 2
Resume af kliniske rekommandationer	side 2
Resume af ikke-reviderede rekommandationer fra guideline 2009	side 3
PICO 1: Tubotomi eller salpingektomi?	side 6
PICO 2: Ekspekterende eller medicinsk behandling?	side 9
PICO 3: Ekspekterende eller kirurgisk behandling?	side 13
PICO 4: Medicinsk eller kirurgisk behandling?	side 16
Cikatriciell graviditet	side 20
Appendiks 1: Henvisning til AMSTAR scoringssystem	side 25
Appendiks 2: COI for forfattere og reviewere	side 25
Appendix 3: Ikke reviderede afsnit af guideline fra 2009	side 26

Indledning:

Graviditet uden for livmoderen (ekstrauterin graviditet eller EUG) er en hyppig og ind i mellem kompliceret problemstilling i den gynækologisk klinik. Diagnostikken kan være udfordrende og der er ofte forskellige holdninger til, hvornår det er bedst med ekspekterende, medicinsk eller kirurgisk behandling. Der er efterhånden bred konsensus om at gold standard for den kirurgiske behandling er laparoskopi, men der er fortsat hyppigt diskussion om, hvorvidt kvinder med fertilitetsønske er bedst tjent med salpingektomi (hvor hele salpinx fjernes) eller tubotomi (hvor salpinx bevares). Seneste guideline om EUG fra DSOG er fra 2009. Siden er der primært kommet ny evidens om den kirurgiske behandling. I denne revision af guidelinen har vi derfor valgt at fokusere på 4 PICO spørgsmål om hhv. kirurgisk, medicinsk og ekspekterende behandling af EUG samt et afsnit om cikatricielle graviditeter, som med stigende sectiofrekvens formentlig er et problem vi hyppigere kommer til at støde på i klinikken. Udover dette henvises fortsat til den oprindelige guideline, herunder diagnostik af EUG. I den forbindelse henvises til at hele problemstillingen omkring PUL (Pregnancy of Unknown Location) er behandlet i guideline om tidlige graviditetskomplikationer.

Evidensgradering:

Oxford version Marts 2019

Forkortelser:

EUG	Extrauterin graviditet
HSG	Hysterosalpingografi
hCG	Humant choriongonadotropin
PP	Per protocol
ITT	Intention to treat
RCT	Randomized controlled trial
MTX	Methotrexat
FHA	Føtal hjerteaktion
PUL	Pregnancy of unknown location
UL	Ultralyd
CSP	Cesarean scar pregnancy
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
UAE	Uterine Artery Embolization

Resume af kliniske rekommandationer:

Man bør vælge salpingektomi frem for tubotomi hos kvinder med fertilitetsønske og makroskopisk normal kontralateral salpinx	A
Hvis den kontralaterale salpinx er makroskopisk patologisk eller kvinden har stærk præference for tubotomi bør dette overvejes. Der skal informeres om: <ul style="list-style-type: none">• At salpingektomi kan blive nødvendigt pga. blødning• Risiko på ca. 7 % for persisterende trofoblast• Opfølgingsprogram med hCG• Øget risiko for gentaget medicinsk eller kirurgisk intervention	B
Overvej ekspekterende behandling af ekstrauterint gravide kvinder som alternativ til MTX eller kirurgisk behandling, når hCG < 2000 og faldende, patienten er	C

hæmodynamisk stabil, ikke har signifikant hægoperitoneum eller akutte abdominal smerter og når der ikke er FHA	
Anvend kun eksperterende behandling efter nøje overvejelser, når hCG er over 2000 (men faldende) og/eller ved FHA, da succesraten er usikker	C
Det er god praksis at følge kvinder, der modtager eksperterende behandling med smertevarsel til hCG er umålelig	D
Hæmodynamisk stabile kvinder som diagnosticeres med EUG på op til 36 mm ved transvaginal ultralyd, med stigende hCG ved tre på hinanden følgende målinger, kan som ligeværdig behandling tilbydes enten laparoskopisk kirurgi eller medicinsk behandling med MTX. Dog falder succesraten for MTX behandling med stigende hCG-udgangsværdi	A
Hverken kirurgi eller MTX behandling for EUG påvirker en efterfølgende IVF behandling.	B
Guidelinegruppen har på baggrund af den gennemgåede litteratur vanskeligt ved at anbefale en behandling frem for en anden ved CSP. Ud fra den sparsomme evidens samt ud fra et klinisk relevant synspunkt må overvejes, afhængig af graviditetens størrelse og om der er FHA: a) Laparoskopi (evt. laparotomi) med fjernelse af graviditeten og synligt trofoblastvæv samt suturering, evt forudgået af MTX. b) Ultralydsvejledt injektion af MTX i blastocyste kombineret med systemisk indgift c) UAE efterfulgt af udskrabning, evt. UL-vejledt d) Hysteroskopisk resektion	D
Fornyet graviditet efter CSP frarådes ikke, men pt. skal informeres om gentagelsesrisiko på op til 15-25 % og bør følges med tidlig UL, indtil normal lokalisationen af gestationssækken kan bekræftes.	C

Resume af ikke-reviderede rekommandationer fra guideline 2009.

Oxfordgradering af tidligere dato anvendt.

Asymptomatiske patienter med PUL følges konservativt med P-hCG og TVS indtil en endelig diagnose kan stilles. Det anbefales at gentage P-hCG efter 48-72 timer før stillingtagen til videre kontrol og behandling.	C
Patienterne bør alle have smertevarsel.	D
Kvinder med tidligere kirurgi på tubae, tidligere ekstrauterin graviditet og kvinder, der bliver gravide trods sterilisation eller spiral, har en øget risiko for ekstrauterin graviditet. TVS i uge 6-7 med henblik på at bestemme graviditetens lokalisation kan være relevant.	B
Hos IVF-patienter med smerter og/eller blødning og intrauterin graviditet bør heterotop graviditet overvejes.	C
Transvaginal ultralydsscanning bør indgå i diagnostikken af ekstrauterin graviditet	B
Hos kvinder med klinisk mistanke om ekstrauterin graviditet bør enhver adneksudfyldning bortset fra simple cyster og intraovarielle læsioner betragtes som EUG	B
Fri væske i Fossa Douglasi er ikke diagnostisk for EUG, men risikoen herfor stiger med stigende mængde og ekkogenicitet af væsken.	C
Tolkning af kvantitativ P-hCG er ofte vanskelig, specielt ved EUG, hvor der ikke findes noget entydigt P-hCG-mønster. Den bør derfor aldrig stå alene, men skal	B

som minimum suppleres med vurdering ved UL og altid sammenholdes med kliniske symptomer.	
Da P-hCG er højere ved flerfoldsgraviditet, lavere hos adipøse og udviser et andet stigningsmønster med et tidligere plateau hos fertilitetsbehandlede sammenlignet med spontant gravide bør diskriminationszoner anvendes med forsigtighed.	B
I ganske få tilfælde er P-hCG positiv uden at patienten har trophoblastvæv. Anvendelse af andre biokemiske assays kan afklare denne situation.	B
Ved tubabevarende behandling tages P-hCG på 4. og 7. postoperative dag og patienten skal herefter følges med blodprøve en gang om ugen til P-hCG er under detektionsgrænsen pga. risikoen for persisterende trofoblast.	C
P-hCG-værdier bør ved sammenligning være analyseret på samme laboratorium.	D
Progesteron anbefales endnu ikke som en del af rutineundersøgelsen ved EUG.	D
Ved hæmodynamisk stabil patient, hvor der indikation for operation, anbefales laparoskopisk operation.	A
Ved blødende, hæmodynamisk instabil patient vælges den operationsmetode, som operatøren anser for at give den hurtigste hæmostase.	D
Det er ikke fundet forskel på antallet af aborter hos gravide og malformationer hos fostrene i graviditeter indtrådt før eller 6 mdr. efter MTX- behandling for ekstrauterin graviditet. Da MTX kan måles i leveren indtil 3 mdr. efter behandling, fastholdes den hidtidige anbefaling om 3 mdrs. abstinens.	C
Hos fertilitetspatienter er det fundet at antallet af oocytter er signifikant lavere ved behandling opstartet før 6 mdr. efter MTX-exponering end efter 6 mdr. hvorfor kan det overvejes at vente ca. 6 måneder efter MTX-exponering før opstart af en ny IVF/ICSI- cyklus hos patienter med lav ovariel reserve.	C
Anti Mullerian Hormone som mulig markør for den ovarielle reserve: Der er ikke observeret en forskel på AMH-værdier før og efter MTX-eksponering.	C
Diagnosen cervical graviditet stilles ved ultralyd.	D
Hvis patienten er klinisk stabil er MTX første behandlingsvalg. Dette kan gives som enkeltdosis, i multiple doser eller lokalt.	D
Ved behandlingssvigt af MTX suppleres med evacuatio, ± ballon i cervix, ± cervical suturer, ± vasokonstringens, ± a. uterina embolisering	D
Abdominal graviditet tilstræbes afbrudt, så snart diagnosen er stillet.	D
Behandlingen er primært laparotomi eller laparoskopi ved tidlig graviditet uden større blødningsrisiko.	D
Det kan være nødvendigt at efterlade placenta in situ pga risiko for komplikationer.	D
Embolisering af kar til placenta kan også udføres postoperativt i tilfælde af blødning.	D
Methotrexate-behandling anvendes oftest som supplerende behandling, hvis placenta ikke kan fjernes under operationen, men dette er omdiskuteret	D
Ved cirkulatorisk instabil patient tilrådes operation (laparoskopi eller laparotomi) med formålet at opnå hæmostase.	D
Ved cirkulatorisk stabil patient kan medicinsk og/eller kirurgisk behandling overvejes	D

GUIDELINE 2016

PICO 1: Tubotomi eller salpingectomi?

Nathalie Bülow og Attila Botházi

Bør man tubotomere eller salpingektomere en patient med en graviditet i salpinx, hvis den kontralaterale salpinx er makroskopisk normal?

Population: Kvinder med operativt verificeret ekstrauterin graviditet og fertilitetsønske

Intervention: Tubotomi

Comparison: Salpingektomi

Outcomes:

	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Persisterende trofoblast	1 år	Kritisk
Fornyet ekstrauterin graviditet ipsilateralt	3 år	Kritisk
Fremtidig fertilitetsrate	2-3 år	Kritisk

Konklusioner i eksisterende guidelines:

NICE guideline 2014: Consider salpingotomy as an alternative.

DSOG 2010: Ikke overbevisende evidens til fordel for den ene operationsteknik frem for den anden (B).

På baggrund af en formodet bedre fertilitetsrate må man overveje at foretrække tubotomi frem for salpingektomi (C).

Søgestrategi

Litteratursøgning afsluttet dato: 1. Januar 2016

Databaser der er søgt i: Pubmed. Der er desuden søgt i clinicaltrials.org og ikke fundet upublicerede studier.

Søgetermer: Pregnancy, ectopic OR Pregnancy, tubal AND Salpingectomy AND Salpingostomy OR Salpingotomy

Tidsperiode: Intervallet 1.januar 2009-1.januar 2016

Sprogområde: Engelsk

Filter: Fuld tekst, mennesker

Antal artikler fundet: 107 abstracts

Antal artikler fremskaffet og læst: 13 fuld tekst

Efter hvilke principper er artikler udelukket: Højeste evidens, dog er observations studier med deltagere over 500 inkluderet, såfremt der ikke er høj risiko for bias.

Forfatter	Tidsskrift	Årstal	Design	Antal	Oxford
Mol et al	Lancet	2014	RCT	446	Ib
Fernandez et al	Human Reproduction	2013	RCT	199	Ib
Li et al	BMJ open	2015	Retrospekti vt	618	IIb
De Bennetot	Fertil Steril	2012	Tværsnit	1064	IIc

Herudover har Mol et al publiceret en metaanalyse i Lancet 2014, baseret på to af studierne i tabellen ovenfor, hhv. Fernandez et al 2013 og Mol et al 2014.

Hvis salpinx bevares ved tubotomi, er der øget risiko for persisterende trofoblast, og der er international konsensus om, at serum værdier af human choriogonadotropin (hCG) skal kontrolleres i efterforløbet. De eksisterende kohorte studier har vist divergerende resultater, og der har ikke været klar evidens om fertiliteten forbedredes med salpinx-bevarende kirurgi¹⁻³.

Der er to nyere randomiserede forsøg (RCT), de er begge veludførte med lav risiko for bias^{4,5}. I Mol et al er interventionen kun kirurgi og er mest sammenlignelig med dansk klinisk praksis, mens Fernandez et al efter fransk tradition bruger profylaktisk methotrexat. Dette er dog vist i Cochrane review ikke at nedsætte risikoen for persisterende trofoblast⁶. En anden væsentlig forskel er at Fernandez et al har en 3. arm i forsøget til medicinsk behandling uden kirurgi. De inkluderede patienter er derfor selekteret og klinisk suspekter for ruptur. I begge studier må der konverteres fra tubotomi til salpingektomi i 20-25% af tilfældene pga. blødning.

Begge studier viser ved ”intention to treat analysen” (ITT), at den fremtidige fertilitetsrate ikke bedres ved tubotomi: Efter 3 år har 55-60% opnået naturlig konception med levende foster. Metaanalyse med hazard ratio 1,079 95% CI [0,856–1,361]. Såfremt der analyseres ”per protocol” (PP) er der fortsat ikke bedring i fertilitetsraten i Mol et al. Det kan derfor med stor sikkerhed konkluderes, at selvom det kirurgisk er muligt at lave tubotomi bedrer det ikke fertiliteten. Hvis der er mulighed for gennemskylning af salpinges peroperativt kan det evt. overvejes som beslutningsstøtte, men da begge RCT udelukkende er baseret på makroskopisk vurdering er dette ikke en primær anbefaling.

Mol et al finder en øget risiko for persisterende trofoblast med en relativ risiko på 15, 95% CI [2,0–113,4]. Der ses en tendens til øget risiko for fornyet ekstrauterin graviditet i Mol et al efter tubotomi, men risikoen er ikke signifikant øget i metaanalysen. Studierne har dog få inkluderede til at opnå styrke til dette mere sjældne udkomme end normal graviditet. De to RCT og kohorte studiet finder alle risiko for fornyet EUG på 5-12% uanset kirurgisk metode, mens et større tværnsnitstudie finder en signifikant øget risiko fra 18% til 25 % over 2 år ved tubotomi⁷.

Der er enkelte kritik punkter ved begge RCT. Kirurgens færdigheder er ikke graderet og udkomme kunne muligvis bedres ved erfarne kirurger. På den anden side afspejler det den kliniske virkelighed at vagthavende gynækologer har varierende erfaringer med tubotomi. Et nyere kohorte studie bekræfter konklusionen om uændret fertilitetsrate og øget risiko for fornyet EUG, men bidrager ikke med yderligere evidens⁸.

Resume af evidens

Evidensgrad

Tubotomi ved kontralateral makroskopisk normal salpinx bedrer ikke den efterfølgende graviditetsrate, men forøger risikoen for persisterende trofoblast og fornyet medicinsk eller kirurgisk behandling, samt peroperativ blødningsrisiko.	1a
--	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Man bør vælge salpingektomi frem for tubotomi hos kvinder med fertilitetsønske og makroskopisk normal kontralateral salpinx.	A
Hvis den kontralaterale salpinx er makroskopisk patologisk eller kvinden har stærk præference for tubotomi bør dette overvejes. Der skal informeres om: <ul style="list-style-type: none"> • At salpingektomi kan blive nødvendigt pga. blødning • Risiko på ca. 7 % for persisterende trofoblast • Opfølgingsprogram med hCG • Øget risiko for gentaget medicinsk eller kirurgisk intervention 	B

Referencer

- 1 Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG* 2003; **110**: 765–70.
- 2 Silva PD, Schaper AM, Rooney B. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; **81**: 710–5.
- 3 Mol BW, Matthijsse HC, Tinga DJ, *et al.* Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998; **13**: 1804–9.
- 4 Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, *et al.* Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013; **28**: 1247–53.
- 5 Mol F, van Mello NM, Strandell A, *et al.* Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; **383**: 1483–9.
- 6 Hajenius PJ, Mol F, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; : CD000324.
- 7 de Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, *et al.* Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril* 2012; **98**: 1271–6.e1–3.
- 8 Li J, Jiang K, Zhao F. Fertility outcome analysis after surgical management of tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2015; **5**: e007339.

PICO 2: Ekspekterende eller medicinsk behandling?

Katrine Kaare Hedengran og Christina Steen Vorbeck

Bør man behandle ektrauterin graviditet (EUG) hos upåvirkede patienter med medicinsk eller ekspekterende behandling?

Population: Upåvirket patient med stor sandsynlighed for diagnosen EUG bedømt ved UL, måling af serum human choriongonadotropin (hCG) og klinisk undersøgelse

Intervention: Methotrexat (MTX)

Comparison: Ekspekterende behandling

Outcomes:

	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Persisterende EUG	1 år	Kritisk
Operation	1 år	Kritisk
Komplikationer herunder ruptur	1 år	Kritisk
Persisterende trofoblast	1 år	Kritisk
Fornyet EUG	5 år	Kritisk
Fornyet spontan graviditet	5 år	Vigtigt

Eksisterende guidelines

NICE Evidence Update 2014. Ectopic pregnancy and miscarriage:

Hos selekterede kvinder med EUG eller PUL samt lav eller stagnerende hCG ser ekspekterende behandling ud til at være succesfuld, dvs. fald i hCG uden nogen anden intervention. Fra van Mello et al studiet [1] ser ekspekterende behandling ud til at være ligeså effektivt som behandling med MTX. En update af NICE guidelinen forventes i foråret 2016.

NICE 2012:

Omtaler kun ekspekterende behandling ved abort. Til EUG anbefales systemisk MTX eller operation.

RCOG Guideline No. 21. 2010

”Expectant management is an option for clinically stable asymptomatic women with an ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy and a decreasing serum hCG, initially less than serum 1000 iu/l”

DSOG guideline 2010

Omtaler ikke ekspekterende behandling af EUG.

ACOG Practice Bulletin, 2008

”If the initial hCG level is less than 200 mU/mL, 88% of patients experience spontaneous resolution”

Søgestrategi

Litteratursøgning afsluttet dato: 22. Januar 2016

Databaser der er søgt i: Pubmed.

Søgetermer: ((pregnancy) AND (extrauterine OR ectopic)) AND management AND (expectant OR methotrexate)

Tidsperiode: Intervallet 1.januar 2009 – 22.januar 2016

Sprogområde: Engelsk

Antal artikler fundet: 248

Antal artikler fremskaffet og læst: 12 blev vurderet relevante ved gennemlæsning af abstracts. Efter hvilke principper er artikler udelukket: De øvrige artikler blev sorteret fra efter læsning af abstract eller (hvis relevant) hele artiklen, da de ikke var relevante i henhold til ovennævnte PICO.

Forfatter	Tidsskrift	Årstal	Design	Antal
van Mello et al	Human Reproduction	2012	Multicentre RCT	73
Silva et al	Archives of Gynecology and Obstetrics	2014	Double-blind randomized trial	23
Kirk et al	ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica	2011	Kohorte studie	81
Mavrellos et al	Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	2013	Prospektivt observationelt studie	339
Helmy et al	PLOS ONE	2015	Retrospektivt kohorte studie	266
Rodrigues et al	Gynecological Surgery	2012	Retrospektivt	411
Capmas et al	Fertility and Sterility	2014	Review	
Oron et al	Journal of Minimally Invasive Gynecology	2013	Review	
van Mello et al	Fertility and Sterility	2012	Review	
Craig et al	Clinical Obstetrics and Gynecology	2012	Review	
Varma et al	BMJ Clinical Evidence	2012	Review	
van Mello	Best practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology	2009	Review	

Ekspekterende behandling af ekstrauterin graviditet er i de senere årtier blevet påvist at være et sikkert og effektivt alternativ til medicinsk og kirurgisk behandling hos selekterede, upåvirkede patienter med små, ikke-levedygtige ekstrauterine graviditeter, faldende hCG samt lav initial hCG [2,3]. Der er rapporteret succesrater på mellem 42% og 100% [3]. Indtil fornylig fandtes der kun få mindre studier og case reports vedr. ekspekterende behandling samt et enkelt RCT, der havde undersøgt MTX versus ekspekterende behandling [4]. Korhonen et al fandt en succesrate på 77% i begge grupper [4].

I et nyt dobbelt-blindet randomiseret prospektivt studie fra Brasilien [5] undersøgte man effektiviteten af MTX sammenlignet med placebo. Man inkluderede 23 kvinder med tubar graviditet under 5 cm, ingen foster hjerteaktion (FHA). Det var et inklusionskriterie at hCG var faldende med værdier over 1000 men under 2000. 10 kvinder modtog MTX, 13 modtog placebo. Målet var 15% fald i hCG inden 7 dage og fortsat 15% fald ugentligt indtil umålelige værdier. En patient i behandlingsgruppen havde ikke et sufficent fald i hCG og blev kirurgisk behandlet med salpingektomi, 1 patient i placebo gruppen udviklede abdominalia og blev kirurgisk behandlet med salpingektomi. Ingen af de to patienter havde blødning eller ruptur. Der var ikke signifikant forskel på de to grupper, og behandlingerne blev vurderet ligeværdige.

I et prospektivt observationelt kohorte studie fra Storbritannien [6], undersøgte man effekten og sikkerheden ved ekspekterende behandling. Studiets primære endepunkt var succesfuld ekspekterende

behandling med fald i P-hCG til <20 IU/L eller negativ graviditetstest uden intervention. Inklusionskriterierne var tubar graviditet påvist på ultralyd, ingen eller minimale mavesmerter, upåvirket/stabil patient, ingen hæmoperitoneum på UL, EUG på < 30 mm i mean diameter uden hjerteaktivitet, initial P-hCG < 1500 IU/L som ikke måtte stige til over 2000 under observationen samt informeret samtykke fra kvinden. Man fandt i alt 339 EUG, hvoraf i alt 146 kvinder modtog ekspekterende behandling. De resterende blev opereret. De kvinder, hvor ekspekterende behandling fejlede, fik foretaget laparoskopisk salpingektomi/tubotomi. Succesraten ved ekspekterende behandling var 104/146 graviditeter (71.2% (95% CI 63.9-78.6%). Man konkluderede, at man vha. ovenstående inklusionskriterier kunne undgå medicinsk eller kirurgisk behandling hos ca. 1/3 med EUG med minimal risiko for komplikationer [6].

Et Hollandsk multi-center RCT [1] med i alt 73 kvinder sammenlignede ekspekterende behandling med MTX-behandling hos kvinder med UL-verificeret EUG og ikke-stigende hCG <1500 eller PUL og ikke-stigende hCG <2000. Studiets primære endepunkt var et ukompliceret fald i P-hCG til under detektionsgrænsen (<2 IU/L). De fandt ingen signifikant forskel i succesraten ved den primære behandling mellem den gruppe, som fik MTX (31/41, 76%), og gruppen, der fik ekspekterende behandling (19/32 59%, RR 1.3 (95% CI 0.9-1.8)). I MTX-gruppen måtte 22% (9/41) have mere end en dosis, mens der i gruppen, der fik ekspekterende behandling, var 9 ud af 32 kvinder (28%, RR 0.8, 95% CI 0.4-1.7), som efterfølgende fik MTX pga. stigende P-hCG. Der opstod ingen alvorlige komplikationer, herunder ruptur. I MTX gruppen blev 1 kvinde opereret, det samme gjaldt 4 kvinder i den ekspekterende gruppe. Alle 5 kvinder fik foretaget laparoskopisk salpingektomi grundet mavesmerter i den første uges follow-up. Ingen kvinder havde ruptur. Hos 60% af kvinderne, der modtog ekspekterende behandling, faldt P-hCG til under detektionsgrænsen uden komplikationer og uden yderligere behandling. Man konkluderede ud fra studiets resultater, at ekspekterende behandling er et alternativ til MTX behandling hos kvinder med ekstrauterin graviditet eller PUL, når P-hCG er lav eller stagnerende [1].

I et kohorte studie fra Kirt et al [7], så man nærmere på variable, som kunne forudsige succesfuld behandling med MTX eller ekspekterende behandling. Man inkluderede i alt 81 upåvirkede kvinder med EUG uden FHA og med initial hCG < 5000 U/L. Serum hCG til tiden 0 og tiden 48 timer blev omregnet til hCG ratio. Ved hCG ratio < 1 fik patienterne ekspekterende behandling, og ved hCG ratio > 1 fik de enkeltdosis MTX. 39 kvinder fik ekspekterende behandling med en succesrate på 71,8% og 42 kvinder fik MTX med en succesrate på 76,2%. Ved hCG-ratio under 0,8 hos dem, der fik ekspekterende behandling, var succesraten 80%. Ved hCG-ratio over 0,8 og op til 1,2 bør man give MTX, som resulterer i en lignende succesrate. Man konkluderede, at hCG ratioen inden behandling var den vigtigste variabel til at vælge imellem MTX og ekspekterende behandling.

Der er ikke konsensus omkring selektionen af kvinder, der kan modtage ekspekterende behandling. De fleste studier inkluderer stabile kvinder med hCG på under 1500 eller 2000, et enkelt accepterede hCG under 5000, andre krævede faldende værdi. Det var ligeledes varierende om kvinder, hvor der var FHA kunne inkluderes.

Det er på det foreliggende materiale svært at udtale sig om risiko for fornyet ekstrauterin graviditet, sandsynligheden for fornyet spontan graviditet, ruptur eller sandsynlighed for operation grundet antallet af inkluderede kvinder, men det tyder på, at risikoen ikke er større ved ekspekterende behandling sammenlignet med MTX i en selekteret patientgruppe.

Resume af evidens

Evidensgrad

Hos selekterede kvinder med ekstrauterin graviditet eller PUL og ikke-stigende

I Ib

hCG kan ekspekterende behandling i udvalgte tilfælde erstatte MTX behandling.	
Ved hCG over 2000 eller EUG med FHA må det nøje overvejes, men ikke udelukkes, at kvinden kan få ekspekterende behandling.	IIIa
Kvinder med EUG på ekspekterende behandling skal følges med smertevarsel til hCG er negativ.	V

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Overvej ekspekterende behandling af ekstrauterint gravide kvinder som alternativ til methotrexat, når hCG ikke overstiger 2000, er faldende og når der ikke er FHA.	C
Anvend kun ekspekterende behandling efter nøje overvejelser, når hCG er over 2000 (men faldende) og/eller ved FHA, da succesraten er usikker	C
Det er god praksis at følge kvinder, der modtager ekspekterende behandling med smerte og blødningsvarsel til hCG er umålelig.	D

Referencer

- [1] van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod* 2013;28:60–7.
- [2] Helmy S, Mavrellos D, Sawyer E, Ben-Nagi J, Koch M, Day A, et al. Serum human chorionic gonadotropin (β -hCG) clearance curves in women with successfully expectantly managed tubal ectopic pregnancies: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2015;10:1–9.
- [3] van Mello NM, Mol F, Mol BW, Hajenius PJ. Conservative management of tubal ectopic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:509–18.
- [4] Korhonen J, Stenman UH, Ylöstalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996;88:775–8.
- [5] Silva PM, Araujo Júnior E, Cecchino GN, Elito Júnior J, Camano L. Effectiveness of expectant management versus methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a double-blind randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:939–43.
- [6] Mavrellos D, Nicks H, 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;42:102–7.
- [7] Kirk E, Van Calster B, Condous G, Papageorgiou AT, Gevaert O, Van Huffel S, et al. Ectopic pregnancy: Using the hCG ratio to select women for expectant or medical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:264–72.

PICO 3: Kirurgisk eller ekspekterende behandling?

Hanna Bertoli

Bør en kvinde med stor sandsynlighed for EUG behandles med ekspekterende eller kirurgisk behandling?

Population: Upåvirket patient med stor sandsynlighed for diagnosen EUG bedømt ved ultralyd, hCG og klinisk undersøgelse

Intervention: Laparoskopi

Comparison: Ekspekterende

Outcome: Persisterende EUG, operation, komplikationer, fornyet EUG, fornyet spontan graviditet, persisterende trofoblast

Søgestrategi

Litteratursøgning afsluttet dato: 30. Januar 2016

Databaser der er søgt i: Pubmed. Der er desuden søgt i clinicaltrials.gov og ikke fundet upublicerede studier.

Søgetermer: Tubal pregnancy OR ectopic pregnancy AND expectant OR conservative OR watchful waiting.

Tidsperiode: Intervallet 1.januar 2009-30.januar 2016

Sprogområde: Engelsk

Antal artikler fundet: 4 indenfor området

Efter hvilke principper er artikler udelukket: Studier med intervention i form af medicinsk behandling er ekskluderet samt studier med cervikale-, og ovarielle graviditeter samt graviditeter i sectio cicatricis.

<i>Forfatter/år</i>	<i>Tidsskrift</i>	<i>Design</i>	<i>Antal</i>	<i>Resultater</i>	<i>Oxford</i>
Mavrellos et al./2013	Ultrasound Obstet Gynecol	Prospektivt observations	333	146 ekspekterende, 104/146 havde en succesfuld ekspekt. beh. (71%) (Hcg<1500)	2a
Sharon et al./2012	Gynecol Surg.	Prospektivt observations	411	Kirurgi direkte 182, ekspekterende konverteret til kir. 130. Succesfuld eksp. 99. (49%) (Hcg<2500)	2b
Mavrellos et al./2015	BMC Women's health	Retrospektiv kohortstudie	474	226 ekspekterende, succesfuld ekspekterende 158/226 (70%) (hcg<1500)	4
Bignardi, G Condous/2009	Ultrasound Obstet Gynecol	Prospektivt observations Pilot studie	8	Undersøgt kvinder med hemiperitoneum. Faldende hcg over 48h blev beh. ekspekterende 100% succesfuld (hcg<5000)	4

Tidligere guidelines:

PICO spørgsmålet har ikke tidligere været en del af DSOGs guideline. Der er et begrænset antal studier hvor ekspekterende og kirurgisk behandling sammenlignes og der er ikke klar evidens for hvornår

ekspekterende behandling kan bruges i stedet for kirurgi. I RCOGs guideline fra 2004 konkluderes at ekspekterende behandling kan overvejes hvis patienten er hæmodynamisk stabil og hvis hcg er faldende med initial hcg <1000IU/L. Denne rekommandation baseres dog på ældre studier fra 1990-2001¹.

Der er fundet to veludførte prospektive observations studier med lav risiko for bias, et pilot studie med få patienter samt et retrospektivt kohortestudie²⁻⁵. I Mavrellos et al. studie fra 2013 er 333 kvinder inkluderet med ekstrauterin graviditet. Patienterne blev valgt til ekspekterende behandling ud fra følgende kriterier: Få eller ingen abdominale smerter, hæmodynamisk stabile, ingen hæmoperitoneum, ektopisk graviditet < 30mm uden kardiell aktivitet og s-hCG <1500. 165/333 opfyldte inklusionskriterierne, 89% valgte ekspekterende behandling og 71% af dem havde succesfuld forløb uden videre intervention. De kvinder som havde stigende hCG >2000IU/L i den ekspekterende gruppe blev rådgivet til kirurgi samt de kvinder som havde signifikant tiltagende abdominale smerter².

I Sharon et als studie undersøges succesraten af ekspekterende behandling hos asymptomatiske kvinder med ekstrauterin graviditet ved en hCG<2500 IU/L. 411 kvinder med mistanke om EUG blev inkluderet, 182 blev opereret fordi de var ustabile eller havde akutte smerter, 130 fik ekspekterende behandling men måtte senere konverteres til kirurgi og 99 gennemførte succesfuld ekspekterende behandling. Gruppen med ekspekterende behandling havde en succesratio på 49%. I studiet er yderligere 34 kvinder initialt behandlet ekspekterende med hCG>2500, 2 var succesfulde (5,5%). Når initial serum hCG var >3000IU/L var der ingen succesfuld ekspekterende behandling³.

I Mavrellos et als studie fra 2015 er 474 kvinder inkluderet med EUG og undersøges med henblik på hvorvidt ekspekterende behandling kan bruges samt median længde af en EUG ved ekspekterende behandling. Kvinder med hCG<1500IU/L som var hæmodynamisk stabile, uden hæmoperitoneum og uden akutte smerter blev tilbudt ekspekterende behandling. Kvinder hvor hCG stiger til ≥ 2000 rådgives til kirurgi i stedet for fortsat ekspekterende behandling. Den ekspekterende gruppe havde en succesratio på 70%. Man fandt en median længde på 20 dage indtil hCG var negativ efter den ekspekterende behandling⁴.

Der findes ud over de ovennævnte tre studier et pilot studie udført med 8 patienter med EUG og hæmoperitoneum. Målet var at vurdere hvis hæmoperitoneum altid kræver kirurgisk intervention. Patienterne blev enten behandlet ekspekterende eller med methotrexat. Inklusionskriterier var hCG < 5000IU/L, graviditet uden kardiell aktivitet, stabil hæmoglobin over 24 timer, fravær af akutte abdominal smerter samt fravær af *signifikant* hæmoperitoneum. Patienterne blev delt i to grupper ud fra hCG efter 48 timer: Hvis stigende hCG blev patienterne behandlet med MTX, hvis faldende hCG blev de behandlet ekspekterende. 75% blev behandlet ekspekterende og 25% med MTX. Alle kvinder havde overstået graviditet efter 3 uger uden behov for anden behandling. Studiet er meget lille og ud over de nævnte grænser for hCG blev hCG ikke nævnt yderligere i studiet⁵.

Aktuelt er de ovenstående studier de eneste fundne der sammenligner ekspekterende behandling med kirurgi. Man må konkludere at der er behov for yderligere forskning på området inden man kan udtale sig om klare kriterier for hvornår ekspekterende behandling kan forsøges i stedet for kirurgi.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Hos kvinder med EUG og hCG under 2500 er der en succesratio på 49 % ved ekspekterende behandling. Hvis hCG er under 1500 er succesratio op til 70 %.	IV
Hos kvinder med EUG og hCG under 1500 er den mediane længde af succesfuld ekspekterende behandling 20 dage	IV

*Kliniske rekommandationer**Styrke*

Ekspekterende behandling kan overvejes hvis hCG er faldende eller initial hCG <2000 og patienten er hæmodynamisk stabil, ikke har signifikant hæmoperitoneum eller akutte abdominal smerter og har graviditet uden FHA	D
--	---

Referencer

1. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg21_230611.pdf
2. Mavrelou D, Nicks H, 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; 102-107
3. Sharon P. Rodrigues, Kirsten J. de Burlet, Ellen Hiemsta, Andries R. H. Twijnstra, Erik W. van Zwet, Trudy C. M. Trimbos-Kemper, Frank W. Jansen. Ectopic pregnancy; when is expectant management safe? *Gynecol Surg* 2012 9:421-426
4. Mavrelou D, Memtsa M, Helmy S, Derdelis G, Jauniaux E, Jurkovic D. β -hCG resolution times during expectant management of tubal ectopic pregnancies. *BMC Women's Health* 2015 15:43
5. Bignardi T, Condous G. Does tubal ectopic pregnancy with hemoperitoneum always require surgery? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 711-715

PICO 4: Medicinsk eller kirurgisk behandling?

Louise Inkeri Hennings og Hanne Trap Wolf

Bør en patient, som med stor sandsynlighed har en EUG, tilbydes kirurgisk eller medicinsk behandling?

Population: Upåvirket pt. med stor sandsynlighed for diagnosen EUG bedømt ved UL, hCG og klinisk undersøgelse.

Intervention: Kirurgisk behandling

Comparison: Medicinsk behandling

Outcomes:

	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Persisterende trofoblast	1 år	Kritisk
Fornyet ekstrauterin graviditet	3 år	Kritisk
Fremtidig fertilitetsrate	2-3 år	Kritisk

Eksisterende guideline

I DSOGs guideline fra 2009 anbefales laparoskopisk operation til hæmodynamisk stabile patienter, hvor der vurderes at være indikation for operation af tubar graviditet. Behandling med MTX kan anvendes ved ikke-rumperet tubar graviditet hos hæmodynamisk stabile patienter med stagnerende eller ikke-signifikant stigning i P-hCG. Patienterne skal være uden svære mavesmerter samt kunne acceptere og medvirke til kontrolprogrammet efter behandling (12).

I 2012 anbefaler NICE at tilbyde patienten valget mellem medicinsk eller kirurgisk behandling, såfremt de har P-hCG mellem 1500 – 5000 IU/L, kan møde op til kontrolprogram samt opfylder følgende kriterier: Ikke har signifikante smerter, har en ikke-rumperet EUG gerne bekræftet med en adneksudfyldning på < 3,5 cm uden FHA samt fravær af intrauterin graviditet ved ultralyd. Hvis hCG < 1500 anbefales MTX som førstebehandling. NICE understreger, at kvinderne skal informeres om, at deres risiko for yderligere intervention er forhøjet, herunder risiko for akut indlæggelse, hvis deres tilstand pludselig forværres (13).

Søgestrategi

Databaser der er søgt i: Pubmed og cochrane.org

Søgestreng: (((("Pregnancy, Ectopic"[Mesh]) AND ("Controlled Before-After Studies"[Mesh]) OR ("Salpingostomy"[Mesh]) OR ("salpingectomy" [Mesh]) OR ("Methotrexate"[Mesh])))) OR ((ectopic pregnancy AND (surgery OR intervention OR salpingectomy OR Salpingostomy OR tubal/surgery OR tubal/ therapy* OR Salpingostomy* OR methotrexate/therapeutic use* OR methotrexate/administration AND dosage*)))

Tidsperiode: 1.1.2009-28.1-2016.

Sprogområde: Engelsk

Antal artikler fundet: 471 hits.

Antal artikler fremskaffet og læst: 8

Efter hvilke principper er artikler udelukket: 460 artikler blev ekskluderet på titelniveau. Fem artikler blev ekskluderet på abstract-niveau, alle pga. manglende korrekt intervention (1–5). På full-text niveau blev tre artikler ekskluderet: Juneau et al fordi der ikke var tale om et egentlig review, men nærmere en usystematisk gennemgang af litteraturen (6), Fadhlouai et al fordi outcome (ikke alvorlige bivirkninger

og cost-benefit analyse) ikke var relevant for det aktuelle PICO spørgsmål (7) og Kazandi et al fordi outcome (indlæggelsesperiode) ligeledes ikke var relevant for PICO spørgsmålet (8).

Inkluderede studier

<i>Studie, år, sted, ref.</i>	<i>Tidsskrift</i>	<i>Design</i>	<i>Antal (n)</i>	<i>Inklusionsperiode (år)</i>	<i>Oxford</i>
Møller, 2009, Danmark (9)	AOGS	RCT	n= 106	1997-2000	1b
Pereira, 2015, USA (10)	The Journal of Minimally Invasive Gynecology	Retrospektivt kohortestudie	n= 144	2004-2013	2b
Wiser, 2013, Israel (11)	Reproductive Medicine Online	Retrospektivt kohortestudie	n= 58	2005-2012	2b

I et dansk, ikke-blindet, multicenter RCT fra 2009 sammenlignede man effekten af enkeltdosis MTX og laparoskopisk tubotomi/salpingektomi (9). I protokollen anbefalede man tubotomi med mindre operatøren ikke mente at tuba var bevaringsværdig eller blødningen efter tubotomien ikke stod til at stoppe uden væsentlig lædering af salpinx. Man randomiserede i alt 106 kvinder, der var hæmodynamisk stabile, dansktalende og med et ønske om bevaret fertilitet. Der var 53 kvinder i hver af de to interventionsarme. Kvinder med heterotop graviditet, lever- nyre- eller hjertesygdom, anæmi, leukocytopeni, trombocytopeni eller alkoholmisbrug blev ekskluderet. Patienter randomiseret til medicinsk behandling havde lavere hCG, median 2.259 (176–41.000) IU/L, end patienter randomiseret til kirurgi, median 3.200 (72–42.859). Man fandt, at der ikke var nogen signifikant forskel i helbredelse, risiko for fornyet EUG eller opnåelse af efterfølgende spontan graviditet, selv om man så en ikke-signifikant trend i retning af bedre fertilitet i MTX-gruppen. Til gengæld var operationshyppigheden efter MTX 6 gange større end efter kirurgisk behandling (hhv 25% og 4%).

Et amerikansk, retrospektivt kohortestudie fra 2015 inkluderede kvinder med EUG efter IVF-behandling (10). Man ekskluderede de kvinder, der var behandlet med donor- eller fryseæg, cases med PUL og kvinder, der var blevet behandlet med både MTX og operation. Patienter diagnosticeret med EUG < end 3,5 cm og hCG < 5000 mIU/ml, blev behandlet med 50 mg/m² MTX og kvinder med EUG > 3,5 cm, FHA og hCG > 5000 mIU/ml eller betydelige abdominal smerter, blev behandlet med salpingektomi. 107 kvinder fik MTX mens 37 fik foretaget laparoskopisk salpingektomi. Man fandt, at næste graviditet var med samme forekomst af levendefødte samt af spontane aborter i begge grupper. Dog skulle den salpingektomerede gruppe behandles med højere gonadotropindoser for at opnå samme antal modne oocytter.

Et israelsk, retrospektivt kohortestudie fra 2013 inkluderede 58 kvinder, der havde fået diagnosticeret en ikke-rumperet EUG efter IVF-behandling (ikke fryseæg) og efterfølgende var behandlet med enten MTX (n= 36) eller laparoskopisk salpingektomi (n= 22) (11). Eneste variation i baseline ved inklusion var et signifikant højere niveau af hCG hos de kvinder, der blev salpingektomeret (547 IU/L vs. 1730 IU/L, p= 0,04). Man fandt, at der ikke var forskel i efterfølgende fertilitetsbehandlinger, hvad angik total FSH-dosis, antal æg, fertilisationsrate eller kvalitet af embryoner. Der var desuden ingen forskel på fornyet forekomst af EUG eller missed abortion.

I behandlingen af ultralydsverificeret EUG hos hæmodynamisk stabile patienter med tre på hinanden følgende målte stigninger i hCG er behandling med MTX og laparoskopisk ligeværdige ift. helbredelse, komplikationer og muligvis fremtidig fertilitet, men operationshyppigheden efter MTX er 6 gange større end efter kirurgisk behandling (hhv 25% og 4%).	Ib
Behandling med MTX til patienter med EUG < 3,5 cm, uden FHA og hCG < 5000 mIU/ml eller salpingektomi til patienter med EUG > 3,5 cm, +FHA og/eller hCG > 5000 mIU/ml, giver efterfølgende samme mulighed for ny graviditet og levendefødt barn ved IVF.	IIb
IVF-behandlede kvinder med EUG, som behandles med enten MTX eller laparoskopi, har samme mulighed for at opnå efterfølgende graviditet.	IIb

Kliniske rekommandationer

Styrke

Hæmodynamisk stabile kvinder som diagnosticeres med EUG op til 36 mm ved transvaginal ultralyd, med stigende hCG ved tre på hinanden følgende målinger kan som ligeværdig behandling tilbydes enten laparoskopisk kirurgi eller medicinsk behandling med MTX. Dog falder succesraten for MTX behandling med stigende hCG-udgangsværdi.	A
Hverken kirurgi eller MTX behandling for EUG påvirker en efterfølgende IVF behandling.	B

Referencer

- Li YR, Xiao SS, Wan YJ, Xue M. Analysis of the efficacy of three treatment options for cesarean scar pregnancy management. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(11):2146–51.
- Tanaka K, Baartz D, Khoo SK. Management of interstitial ectopic pregnancy with intravenous methotrexate: An extended study of a standardised regimen. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2015;55(2):176–80.
- Tan W, Zhang J, Liu Y, Yang G, Qing T, Lin J, et al. Treatment of tubal pregnancy using comprehensive interventional methods. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(6):641–6.
- Westaby DT, Wu O, Duncan WC, Critchley HOD, Tong S, Horne AW. Has increased clinical experience with methotrexate reduced the direct costs of medical management of ectopic pregnancy compared to surgery? *BMC Pregnancy Childbirth.* *BMC Pregnancy and Childbirth;* 2012;12(1):98.
- Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child.* 1989;143(3):333–7.
- Juneau C, Bates GW. Reproductive outcomes after medical and surgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):455–60.
- Fadhlaoui A, Oueslati H, Khedhiri Z, Khrouf M, Chaker A, Zhioua F. [Cost of medical treatment with methotrexate for ectopic pregnancy. Study comparing medical treatment versus laparoscopy. Experience of Aziza Othmana Hospital]. *La Tunisie médicale.* 2013 Feb;91(2):112–6.
- Kazandi M, Turan V. Ectopic pregnancy; risk factors and comparison of intervention success rates in tubal ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2011;38(1):67–70.
- Krag Moeller LB, Moeller C, Thomsen SG, Andersen LF, Lundvall L, Lidegaard Ø, et al. Success and spontaneous pregnancy rates following systemic methotrexate versus laparoscopic surgery for tubal pregnancies: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(12):1331–7.
- Pereira N, Gerber D, Gerber RS, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD, et al. Effect of methotrexate or salpingectomy for ectopic pregnancy on subsequent in vitro fertilization-embryo transfer outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* Elsevier Ltd; 2015;22(5):870–6.

11. Wiser A, Gilbert A, Nahum R, Orvieto R, Haas J, Hourvitz A, et al. Effects of treatment of ectopic pregnancy with methotrexate or salpingectomy in the subsequent IVF cycle. *Reprod Biomed Online*. Reproductive Healthcare Ltd.; 2013;26(5):449–53.
12. DSOG. Diagnostik, behandling og kontrol af ektrauterin graviditet 2010. www.dsog.dk
13. NICE. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management Clinical guideline Published: 12 December 2012 nice.org.uk/guidance/cg154

Cikatriciell graviditet

Julie Hartnack Tharin og Caroline Madsen

Det har ikke været muligt at opstille PICO spørgsmål i dette underemne. To problemstillinger forsøges belyst herunder med evidens og kliniske rekommandationer:

1) *Behandling af graviditet i sectio cicatrice*

2) *Hvordan rådgives omkring fremtidig fertilitet efter en ekstrauterin graviditet lokaliseret i sectiocicatrice?*

Litteratursøgning:

Søgning i PubMed efter ny litteratur siden sidste guideline fra 2010. Der blev søgt efter litteratur fra 1. januar 2009 og frem til 31. januar 2016. Primær søgning af dansk og engelsksprogede artikler. Søgestreng: (cesarean[All Fields] AND ("cicatrix"[MeSH Terms] OR "cicatrix"[All Fields] OR "scar"[All Fields]) AND ("pregnancy, ectopic"[MeSH Terms] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "ectopic"[All Fields]) OR "ectopic pregnancy"[All Fields] OR ("pregnancy"[All Fields] AND "ectopic"[All Fields]) OR "pregnancy ectopic"[All Fields]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])) AND (hasabstract[text] AND ("2009/01/01"[PDAT] : "2016/01/31"[PDAT])) I alt 216 abstracts. Litteratursøgningen afslørede begrænset litteratur om CSP, mest kasuistikker og mange studier fra Kina. Mange studier blev ekskluderet grundet andet sprog end dansk og engelsk, for lille population eller manglende elektronisk adgang til publikationerne.

Baggrund: Sectiofrekvensen er stigende på verdensplan, og Danmark er ingen undtagelse med en hyppighed der er steget fra godt 14 % i 1999 til 21 % i 2012 (SST). Sectio giver øget risiko for fremtidig ektopisk graviditet i sectio cicatricen, i litteraturen kaldet cesarean scar pregnancy (CSP). CSP er risikabelt, da graviditeten kan vokse i og gennem myometriet, ind i blæren og/eller ud i abdomen med ruptur og excessiv blødning til følge.

Definition: CSP er defineret ved implantation af blastocysten i cicatricen efter tidligere kejsersnit og herefter en vækst ud i myometriet. CSP er sjældent og ses i ca. 1/1800-2500 graviditeter og udgør ca. 6,1% af alle ekstrauterine graviditeter².

Diagnosticering: Symptomer kan være vaginal blødning samt abdominalsmerter^{1,2}. 75% diagnosticeres i 1. trimester². Transvaginal/abdominal ultralyd vil vise en gestationsæk beliggende i forvæggen af uterus svarende til sectiocicatricen, evt. op mod urinblæren, men med en tom uterinkavitet og cervikal kanal³.

<i>Forfatter</i>	<i>Tidsskrift</i>	<i>Årstal</i>	<i>Design</i>	<i>Antal</i>	<i>Oxford</i>
Petersen K.B et al*	Fertility and Sterility	2016	Systematisk review	2037	IIa
Jurkovic D. et al	Ultrasound Obstet Gynecol	2016	Retrospektivt	191	IIb
Zhuang Y. et al	Am J Obstet Gynecol	2009	Randomiseret	72	Ib
Yang XY. et al	BJOG	2010	Retrospektivt	66	IIIb
Wang JH. et al	Int J Gynaecol Obstet	2013	Retrospektivt	128	IIc
Maymon. et al	J Ultrasound Med	2011	Retrospektivt	18	IIIb
Wang Q. et al	Taiwan J Obstet Gynecol	2015	Retrospektivt	189	IIIb
De Vaate AJ. et al	J Clin Ultrasound	2010	Case report	4	IIIb

Qian ZD. et al	Fertil Steril	2014	Case-kontrol studie	63	IIIb
----------------	---------------	------	---------------------	----	------

* Flere af de øvrige studier i tabellen indgår formentlig i dette review

Problemstilling 1: Behandling af graviditet i sectio cicatrice

Studierne rapporterer om adskillige metoder til behandling af CSP: konservativ behandling med serielle målinger af hCG samt gentagne ultralydsskanninger, systemisk MTX, ultralyds vejledt lokal injektion af MTX, uterin curretage, laparoskopisk resektion, hysteroskopi, transvaginal resektion, uterin arterie embolisering (UAE), high intensity focused ultrasound (HIFU) kombineret med hysteroskopisk curretage samt kombinationer heraf. Nogle studier beskriver op til 14 forskellige behandlings muligheder.

Et dansk systematisk review¹ inkluderende 52 studier, heraf 4 RCT og 48 case series, med i alt 2037 patienter. Review artiklen blev scoret til 9/11 efter AMSTAR scoringssystem (læs om AMSTAR i appendix nr. 2). Man undersøgte forskellige behandlinger, og fandt 14 forskellige behandlingsmåder. Metoderne blev evalueret ud fra succesraten af "first-line treatment", effektivitet samt behov for yderligere behandling. Der blev fremhævet/anbefalet 5 behandlingsmodaliteter afhængigt af tilgængelighed, symptom sværhedsgrad samt kirurgisk kompetence:

1. Transvaginal resektion af CSP
2. Laparoskopisk resektion
3. Uterine artery embolization (UAE) kombineret med udskrabning og hysteroskopi
4. UAE kombineret med udskrabning
5. Hysteroskopisk resektion

En specifik anbefaling kræver dog større randomiserede studier.

Et nyt retrospektivt studie fra London⁶ med 191 patienter, som blev behandlet med ultralydsvejledt curettage, fandt at 4,7% af patienterne fik behov for blodtransfusion og 0,5% fik foretaget hysterektomi (n=1) på grund af ukontrollabel blødning. Af de 116 patienter, der kom til opfølgning, havde syv (6,0%) behov for gentagen kirurgisk udskrabning af graviditetsvæv. Forfatterne fandt efter multivariabel analyse at diameteren af gestationssækken (OR 1.10, 95% CI 1.03-1.17) samt vaskulariseringen af graviditeten ved Doppler undersøgelse (OR 3.41, 95% CI 1.39-8.33) var signifikante prædiktorer for stort intraoperativt blodtab (> 1000 ml).

I et studie fra Kina⁷ (n=72) blev 37 patienter randomiseret til behandling med UAE og 35 til behandling med methotrexat. Efterfølgende gennemgik alle patienter kirurgisk udskrabning ("suction curettage"). Man fandt en signifikant mindre blødningsmængde samt kortere indlæggelsestid i gruppen som initialt fik foretaget UAE. Yang et al⁸ publicerede i 2010 et retrospektivt studie med 66 cases med CSP. Patienterne blev inddelt i tre grupper, hvor man sammenlignede: A. dilatation og curretage (D&C) (11 cases), B. systemisk MTX (17 cases) samt C. lokal MTX med UAE (38 cases). De fandt at succesraten i gruppe C var signifikant større (89,5%) end i gruppe A (27,3%) og B (58,8%), samt havde lavere blodtab og hurtigere normalisering af hCG.

Wang et al⁹, ligeledes fra Kina, undersøgte risikofaktorer for svær blødning (>500 ml) ved behandling af CSP med udskrabning efter UAE. De inkluderede 128 kvinder. Femten patienter (11,7%) havde blødning over 500 ml. De konkluderede at eneste signifikante risikofaktorer for svær blødning var gestationsalder på 8 uger eller derover (OR 11.49 [95% CI 1.08-122.13]) samt størrelse af CSP på 6 cm eller mere (OR 96.59 [95% CI 6.20-150.57]). Andre risikofaktorer der disponerede til øget blødning var tyndt endometrie ved implantationsstedet samt påvisning af føtal hjerteaktion.

Konklusion ved guidelinegruppen: Guidelinegruppen har på baggrund af den gennemgåede litteratur vanskeligt ved at anbefale en behandling frem for en anden ved CSP. Ud fra den sparsomme evidens samt ud fra et klinisk relevant synspunkt må overvejes, afhængigt af graviditetens størrelse og om der er FHA:

- a) Laparoscopi (evt. laparotomi) med resektion med fjernelse af graviditeten og synligt trofoblastvæv samt suturering, evt forudgået af MTX.
 - b) Ultralydsvejledt injektion af MTX i blastocyste kombineret med systemisk indgift
 - c) UAE efterfulgt af udskrabning, evt. UL-vejledt
 - d) Hysteroskopisk resektion
- Der er behov for RCT for en endelig anbefaling.

Problemstilling 2: Hvordan rådgives omkring fremtidig fertilitet efter en ekstrauterin graviditet lokaliseret i sectiociatrice?

Der er særdeles sparsom litteratur om dette emne, men enkelte observationelle og retrospektive studier adresserer spørgsmålet om fremtidig graviditet efter tidligere CSP. Der findes i den tilgængelige litteratur en ikke negligerbar risiko for gentagen CSP på mellem 15 og 25%^{9,10}.

Et retrospektivt israelsk studie¹⁰ inkluderer 18 CSP cases og ser på fremtidig graviditet. Af disse 18 blev 16 behandlet med MTX (både lokal og systemisk injektion), hvoraf to krævede efterfølgende akut laparotomi pga. blødning. To kvinder blev behandlet alene med laparoskopisk resektion af cicatricen i uterus samt graviditetsvæv. Af de 18 kvinder havde 10 intet efterfølgende graviditetsønske, medens de 8 konciperede. De 7 blev spontant gravide medens en blev gravid ved ICSI. Af disse otte kvinder fik to recidiv af CSP (25%) mens de resterende seks opnåede en normal intrauterin graviditet og blev forløst ved sectio. To af kvinderne fik akut sectio, den ene pga. placentaløsning i 34. graviditetsuge og den anden pga. akut fetal distress i 41. graviditetsuge.

Wang et al¹¹ fra Kina undersøgte fremtidig fertilitet hos 189 kvinder, som tidligere var blevet behandlet for CSP (UAE sammen med evacuatio uteri eller lokal resektion ved enten laparotomi, laparoscopi, hysteroskopi eller transvaginal operation). Korteste opfølgingsperiode var 10 måneder. Af de 189 kvinder havde 58 fremtidigt graviditetsønske, men heraf opgav 48 kvinder forsøget pga. bekymringer om fornyet CSP og risiko for uterus ruptur under graviditeten. Af de resterende 10 kvinder, blev seks kvinder spontant gravide (60%) og fødte 7 raske børn ved sectio til termin. Derudover blev andre 26 kvinder fra studiegruppen uønsket gravide ($26/(189-58)=19,8\%$) og fik en provokeret abort. Af de i alt 32 kvinder, som blev gravide efter behandling for CSP, havde fem kvinder en gentagen CSP (15,6%).

De Vaate et al.¹² fra Holland undersøgte fire cases med CSP. De blev behandlet med lokal eller systemisk MTX, og man fandt at 3 af kvinderne efterfølgende blev gravide med normale graviditeter og fødsler.

Et kinesisk case-kontrol studie fra 2014¹³ undersøgte risikofaktorer for fornyet CSP. De så på 21 kvinder med gentagen CSP og 42 kvinder med kun et enkelt tilfælde af CSP. De fandt at følgende faktorer medførte øget risiko for gentagen CSP: Kejsersnit foretaget på ”rural” hospital (odds ratio [OR] 4.75), tyndt nedre uterin segment ≤ 5 mm (OR 7.10), gestationssæk der buler ind i den uterovesicale fold (OR 6.25), anamnese med vaginal blødning eller nedre abdominal smerter i tidligere CSP (OR 3.52), samt tidlig afslutning (≤ 56 dage) af den første CSP (OR 5.85). Man konkluderede at identifikation af ovenstående risikofaktorer kunne bidrage til tidlig genkendelse og diagnose af gentagen CSP.

Konklusion ved guidelinegruppen:

Fornyet graviditet efter CSP frarådes ikke, men pt. skal informeres om gentagelsesrisiko på op til 15-25 % og bør følges med tidlig UL, indtil normal lokaliseringen af gestationssækken kan bekræftes.

<i>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
Der er beskrevet over 14 forskellige behandlings metoder for CSP. Der er ingen sikker forskel i outcomes for de forskellige behandlinger.	IIIa
Efter CSP er der en gentagelses risiko på op til 15-25%	IIIb

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
<p>Guidelinegruppen har på baggrund af den gennemgåede litteratur vanskeligt ved at anbefale en behandling frem for en anden ved CSP. Ud fra den sparsomme evidens samt ud fra et klinisk relevant synspunkt må overvejes, afhængig af graviditetens størrelse og om der er FHA:</p> <p>a) Laparoskopi (evt. laparotomi) med fjernelse af graviditeten og synligt trofoblastvæv samt suturering, evt forudgået af MTX.</p> <p>b) Ultralydsvejledt injektion af MTX i blastocyste kombineret med systemisk indgift</p> <p>c) UAE efterfulgt af udskrabning, evt. UL-vejledt</p> <p>d) Hysteroskopisk resektion</p>	D
Fornyet graviditet efter CSP frarådes ikke, men pt. skal informeres om gentagelsesrisiko på op til 15-25 % og bør følges med tidlig UL, indtil normal lokaliseringen af gestationssækken kan bekræftes.	C

Referencer

- Petersen K.B., Hoffmann E., Larsen C., Nielsen H. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Fertility and sterility* 2016 Apr;105(4): 958-67.
- Riaz R. et al. Cesarean scar ectopic pregnancy: imaging features, current treatment options, and clinical outcomes. *Abdominal imaging* 2015; 40:2589-2599.
- Gupta S. et al. Four consecutive recurrent cesarean scar pregnancies in a single patient. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2013; 32:1878-1880.
- Fuchs N. et al. Laparoscopic management of extrauterine pregnancy in cesarean section scar: description of a surgical technique and review of the literature. *BJOG* 2015;122:137-142.
- Ko, J.K.Y., Li R. H.W. and Cheung, V.Y.T.(2015),Caesarean scar pregnancy: a 10 year experience. *Australien and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 55:64-69.
- Jurkovic D, Knez j. Appiah A., Surgical treatment of cesarean scar ectopic pregnancy: efficacy and safety of ultrasound-guided suction curettage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jun;47(6):779-83.
- Zhuang Y, Huang L., Uterine artery embolization compared with methotrexate for the management of pregnancy implants within a cesarean scar. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Aug; 201(12):152.e 1-3.
- Yang XY, Yu H, Li KM, Chu YX, Zheng A. Uterine artery embolisation combined with local methotrexate for treatment of caesarean scar pregnancy. *BJOG.* 2010 Jul;117(8):990-
- Wang JH, Qian ZD, Zhuang YL, Du YJ, Zhu LH, Huang LL., Risk factors for intraoperative hemorrhage at evacuation of a cesarean scar pregnancy following uterine artery embolization. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Dec;123(3):240-3.
- Maymon R., Svirsky R., Smorgick N, Mendlovic S., Halperin R., Gilad K., Tovbin J., Fertility performance and obstetric outcomes among women with previous cesarean scar pregnancy. *J Ultrasound Med* 2011 Sep;30(9):1179-84.
- Wang Q., Peng HL., He L, Zhao X. Reproductive outcomes after previous cesarean scar pregnancy: Follow up of 189 women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;54(5)551-3.
- De Vaate AJ., Brölmann HA., van der Slikke JW., Wouters MG., Schats R., Huirne JA. Therapeutic options of cesarean scar pregnancy: case series and literature review. *J Clin Ultrasound.* 2010 Feb; 38(2):75-84.

13. Qian ZD., Guo QY., Huang LL., Identifying risk factors for recurrent cesarean scar pregnancy: a case-control study. *Fertil Steril.* 2014 Jul; 102(1):129-134.

Appendiks 1: Henvisning til AMSTAR scoringsystem
http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

Appendiks 2: COI for forfattere og reviewere

Appendix 3

Følgende blev ikke revideret i den eksisterende guideline. Dette gælder derfor fortsat indtil revision foreligger.

Forfattere:

Anne Lene Bülow-Lehnsby, Priya Chauhan, Torur Dalsgaard, Mette Schou Hammerum Solveig Brixen Larsen, Charlotte Møller, Mads Nielsen-Breining, Caroline Pehrson Mette Petri, Ingelise Qvist, Ole Sandstrøm, Annette Settnes, Agnete Vedsted-Jakobsen

Tovholder Lars Krag

Møller lk@dadlnet.dk

<http://www.gynceph.dk/x.htm>

Status:

Første udkast den 13.08.2009 Revideret udkast den

23.08.2009 Diskuteret på Hindsgavl den 11.09.2009

Korrigeret udkast den 11.11.09

Endelig guideline den 03.03.10

Anvendte forkortelser:

EUG – ekstrauterin graviditet

TVS – transvaginal ultralydsskanning

PUL (pregnancy of unknown location=graviditet uden kendt lokalisation)

Solveig Brixen-Larsen, Mette Schou Hammerum

Resumé af evidens

Definition:

PUL (pregnancy of unknown location) afgrænses i litteraturen således:

- 1) Positiv graviditetstest
- 2) Ingen påviselig intra- eller ekstrauterin graviditet ved TVS
- 3) Ingen eller kun sparsomme kliniske symptomer på ekstrauterin graviditet.

Følgende ultrasoniske fund *udelukker* altså diagnosen PUL:

- 1) Intrauterin gestationssæk
- 2) Proces uden for uterus, der tolkes som ekstrauterin graviditet
- 3) Tegn på retineret væv
- 4) Hæmoperitoneum.(4)

Baggrund:

PUL er mere en deskriptiv term end en egentlig diagnose. Ses hos 8-31 % af alle, der henvises til undersøgelse i tidlig graviditet. Klinisk stabile kvinder følges konservativt med P-hCG-målinger og TVS indtil en endelig diagnose stilles. (4,6)

Mulige udfald ved PUL er (1-5):

- 1) Tilgrundgående PUL (44-69%) (**III**). Spontan regression af intra- eller ekstrauterin graviditet, som aldrig visualiseres med TVS. (spontan fald i P-hCG til <10 IU/l)

- 2) Intrauterin graviditet (22-38%) (både normale graviditeter og spontane aborter)
- 3) Ekstrauterin graviditet (9%-26%) (både UL-påviste og de såkaldte persisterende PUL)

Studierne, der foreligger på dette område, er alle prospektive, observationelle studier. Flere med det sigte at udvikle en model, der kan forudsige den endelige diagnose ved PUL.

En enkelt måling af P-hCG til detektion af ekstrauterin graviditet ved PUL giver både lav positiv prædiktiv værdi og sensitivitet, som det fremgår af nedenstående tabel (III).(4)

Sensitivitet, specificitet samt positiv og negativ prædiktiv værdi (PPV og NPV) for detektion af ekstrauterin graviditet ved PUL og forskellige diskriminative P-hCG-værdier (4)

P-hCG I IU/l	Sandt positiv (n)	Sandt negativ (n)	Falsk positiv (n)	Falsk negativ (n)	Sensiti vitet (%)	Specifi citet (%)	PPV (%)	NPV (%)
>1000	10	420	61	36	21,7	87,3	14,1	92,1
>1500	7	449	32	39	15,2	93,4	18,0	92,0
>2000	5	458	23	41	10,9	95,2	17,9	91,8

Kliniske rekommandationer:

- Asymptomatiske patienter med PUL følges konservativt med P-hCG og TVS indtil en endelig diagnose kan stilles. Det anbefales at gentage P-hCG efter 48-72 timer før stillingtagen til videre kontrol og behandling. (C)
- Patienterne bør alle have smertevarsel. (D)

Referenceliste:

1. Hajenius PJ, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM, Lammes FB. Suspected ectopic pregnancy: expectant management in patients with negative sonographic findings and low serum hCG concentrations. [Early pregnancy. 1995 Dec;1\(4\):258-62](#)
2. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, Woelfer B, Jurkovic D. The expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. [Br J Obstet Gynecol 2001;1:158-163.](#)
3. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, Lawrence A, Jurkovic D. Expectant management of women with early pregnancy of unknown location. [Ultrasound Obstet Gynecol 1999;14:231-236.](#)
4. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, De Smet F, Timmerman D, Bourne T. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. [Ultrasound Obstet Gynecol 2005;26:770-775.](#)
5. Condous G, Okaro E, Khalid A, Timmerman D, Lu C, Van Huffel S, Bourne T. The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location. [Hum reprod 2004;19\(8\):1900-1910.](#)
6. Kirk E, Condous G, Bourne T. Pregnancies of unknown location. [Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2009;23\(4\):493-9.](#)

Problemstilling:

Diagnosen ekstrauterin graviditet

Caroline Pehrson, Agnete Vedsted-Jakobsen og Ingelise Qvist

Resume af evidens Symptomer og

risikofaktorer

Symptomer på ekstrauterin graviditet er abdominalsmerter (97-99%), menostasi (74%) og vaginalblødning (51-74%)(1,2). Den klassiske triade med smerter, blødning og udfyldning ses kun hos 44% af patienterne (3). Patienter med rumperet ekstrauterin graviditet har almindeligvis smerter, men patienter uden ruptur er ofte asymptomatiske (4)(II.b).

Risikoen for ekstrauterin graviditet er øget ved graviditet hos steriliserede kvinder (OR 9,3) (5) og spiralbrugere (OR 10,6) (6)⁶ sammenlignet med en gravid kontrolgruppe (II.a) og ved tidligere ekstrauterin graviditet (OR 10) sammenlignet med en gravid kontrolgruppe.

Rygning, tidligere genital infektion, infertilitet og tidligere brug af spiral øger tillige risikoen (7).

Heterotop graviditet er sjælden ved spontan graviditet, men kan ses hos 1% af IVF- patienter (III) (8). I en opgørelse på syv danske hospitaler er der fundet 14 heterotope graviditeter blandt 1200 ekstrauterine graviditeter uselekteret i forhold til konceptionsmetoden (spont/IVF) (ikke publicerede data fra METLAP-studiet 1997-2000).

Transvaginal ultralydsskanning

I et prospektivt observationelt studie med 5240 kvinder som besøgte en "early pregnancy unit" fandt man ved den første transvaginale ultralydsscanning en ekstrauterin graviditet hos 1,7% af kvinderne (sensitivitet 74% og specificitet 99,9%). Blandt de undersøgte kvinder havde 9% en graviditet af ukendt lokalisation, af hvilke knap 1/10 viste sig at være ekstrauterine ved opfølgende undersøgelser. Ved at bruge opfølgende ultralydsundersøgelser fik man en sensitivitet af TVS på 94%. (Andre undersøgelser 87- 99% (III) (9).

TVS-kriterier for ekstrauterin graviditet

I en metaanalyse af 10 studier med 2216 patienter med klinisk mistanke om ekstrauterin graviditet (565 kvinder med ekstrauterin graviditet og 1651 uden) undersøgte man sensitiviteten og specificiteten for 4 ultralydskriterier for ekstrauterin graviditet:

	TVS-kriterium	Sensitivitet	Specificitet	PPV*	NPV*
A	Foster med FHR sv. til adneks	20,1	100	100	78,5
B	Udfyldning med blommeseæk eller foster sv. til adneks	36,6	100	100	82,2
C	Udfyldning med ekkogen bræmme sv. til adneks ("tubal ring") eller A/B	64,6	99,5	97,8	89,1
D	Enhver udfyldning sv. til adneks bortset fra en simpel cyste eller en intraovariel læsion	84,4	98,9	96,3	94,8

*PPV: positiv prædiktiv værdi, NPV: negativ prædiktiv værdi ved prævalens rate 25,5%

Kriterier A og B har en 100% specificitet, men en lav sensitivitet dvs. mange falsk negative. Blandt kvinder med klinisk mistanke om ekstrauterin graviditet har kriterium D "enhver adneksudfyldning bortset fra en simpel cyste eller intraovariel læsion" en høj specificitet på 98,9% og en sensitivitet på 84,4% (III) (10).

Ca. 10-20% af ekstrauterine graviditeter har en pseudogestationsssæk (opklaring lejret midt i uterus) i modsætning til en naturlig gestationsssæk, som er lejret eksentrisk og som har to koncentriske ekkogene bræmmer (dobbeltring) (11) (se bilag I).

Ekkofattig fri væske i fossa Douglasi ses ved 11-12 % af intrauterine graviditeter (12), risiko for ekstrauterin graviditet stiger ved stigende mængde og hvis der ses ekkotæt væske (13).

Plasma-hCG

Torur Dalsgaard

Resumé af evidens:

Kvantitering af hCG ud fra serum (S-hCG) eller plasma (P-hCG) er identisk. I dag bruges fortrinsvis sidstnævnte. Ved tidspunktet for den udeblevne menstruation vil P-hCG (IU/L) typisk være omkring 100. Niveauet stiger til et toppunkt omkring 100.000 ved gestationsalder 8-10 uger, for herefter at falde til et stabilt niveau omkring 20.000 resten af graviditeten. Der er dog meget stor spredning på normalværdierne, ligesom tidspunktet for toppunktet, og dermed det tidspunkt, hvor stigningstakten for P-hCG aftager, er meget variabelt (15). Ved graviditet efter IVF er beskrevet samme stigningstakt som ved spontane graviditeter, men med tidligere plateau (16), og i samme studie fandt man højere absolutte P-hCG værdier ved flerfolds-graviditeter og lavere værdier hos adipøse patienter.

Den ofte citerede **”fordoblingstid”** på 2 døgn for P-hCG i den tidlige graviditet er baseret på et studie af kun 20 kvinder og ud fra et konfidensinterval på 85 % (17). Nyere studier har vist at 99 % af vitale tidlige intrauterine graviditeter, som endnu ikke kan ses med sikkerhed ved TVS, har en stigning på ³ 53 % på to døgn (18). Som eksempel på at normale graviditeter kan have værdier langt over eller under gennemsnittet, så man i et studie af IVF-gravide en tidlig graviditet med en P-hCG-stigning på 14 % over et døgn og 30 % over to døgn, som endte med fødsel af raskt barn til terminen (16).

I et studie af graviditeter, der endte med diagnosticeret spontan abort, fandt man at P-hCG faldt efter et logaritmisk lineært mønster med hurtigere fald jo højere udgangsværdien havde været (19). Ved udgangsværdier af P-hCG >5000 faldt P-hCG med ned til 35 % efter to dage og 84 % efter 7 dage (95 % konfidensinterval). Ved udgangsværdier af P-hCG på 250 var de samme kontrolværdier hhv. ned til 21 % og 60

%, mens de var ned til 12 % og 34 % ved udgangs-P-hCG på 50.

I et studie med seriel P-hCG-måling af 200 kvinder med bekræftet EUG kunne man konkludere, at der ikke er nogen enkel måde at karakterisere P-hCG-mønsteret på ved EUG. Blandt 60 % af patienterne var der en stigende P-hCG i en eller anden grad, mens 40 % havde faldende P-hCG (20). Dog fandt man at ca. 70 % af patienterne fremviste mønstre for hhv. stigning eller fald af P-hCG som var ”abnorme” ud fra de ovenfor beskrevne kriterier (15).

Mere end halvdelen af alle kvinder med EUG har P-hCG på <2000 ved symptomdebut (21).

Barnhart et al opgjorde retrospektivt 112 patienter behandlet med udskrabning pga. mistanke om EUG baseret på P-hCG <2000 uden synlig IUG ved UL eller pga. abnormt stigende eller faldende værdier af P-hCG < 2000. Hos 38,4 % af disse kvinder fandt man intrauterint graviditetsvæv (22).

Diskriminationszonen (DZ) er den P-hCG-tærskel, hvor man ved transvaginal ultralyd ville forvente at se et intrauterint graviditetsprodukt. Den er omdiskuteret (23) og angives i forskellige arbejder til mellem 2500 og helt ned til 1500 (21,23,24). I lyset af ovenstående må erindres at DZ skal bruges til at skærpe opmærksomheden på evt. EUG, men ikke alene kan benyttes til at diagnosticere EUG, endside bortdømme en i øvrigt ønsket graviditet. Eksempelvis vil op til 20% af normale gravide ikke have en synlig intrauterin graviditet ved P-hCG <2500, ligesom normale **IVF-gravide** og specielt **flerfoldsgravide** kan have væsentligt højere P-hCG, før visibel intrauterin graviditet kan forventes.

Generelt bør tilstræbes at EUG diagnosticeres ved tilstedeværelse af en adnexudfyldning, frem for ved fravær af en intrauterin graviditet (24).

Seriel måling af P-hCG som ikke stiger sufficent hos en kvinde med mistænkt EUG har en sensitivitet på 36 % og en specificitet på ca. 65 % til diagnosticering af EUG (21), mens det er beskrevet at kombinationen af TVS og seriel P-hCG-måling kan diagnosticere EUG med 97 % sensitivitet og 95 % specificitet, dog meget afhængig af set-up og undersøgernes erfaring (23). Det er vigtigt at erindre at ikke-rumperet EUG er set ved P-hCG >50.000, mens man omvendt jævnligt ser rumperet EUG ved P-hCG under 100 (21).

I sjældne tilfælde ses **falsk positiv P-hCG**, f.eks. pga heterophile antistoffer, i sådanne tilfælde kan anvendelse af andre biokemiske assays hjælpe til at afklare situationen (25- 27).

Efter tubotomi ses **persisterende trofoblast** hos 4-15 % af patienterne (23,28,29), derfor skal P-hCG altid følges til den er under detektionsgrænsen. P-hCG kan de første dage efter tubotomi såvel stige som falde ved sufficent behandling. De største fald findes ved høje udgangsværdier (30). Der er ikke påvist nogen præoperative faktorer, der med rimelig sikkerhed kan forudsige risikoen for persisterende trofoblast ved tubotomi. Således er både det præoperative og tidlige postoperative P-hCG niveau vist at have en lav diagnostisk sensitivitet (0.38-0.66) og specificitet (0.74-0.77)(28).

Plasma-progesteron

Ingelise Qvist

P-progesteron har været i spil gennem nogle år, da analysen muligvis kunne give større sikkerhed og tryghed allerede efter første besøg i gynækologisk ambulatorium og føre til færre ambulatoriebesøg og færre indgreb. (31,32)

Ved P-hCG>25 og P-progesteron <20 er den sandsynlige diagnose en tilgrundgået graviditet. Hvis P-hCG er > 25 og P-progesteron ligger mellem 20 og 60 er der øget risiko for ekstrauterin graviditet. Hvis P-progesteron er > 60 er graviditeten sandsynligvis vital (32) og TVS kan sammen med P-hCG før eller siden afgøre, hvor graviditetensidder.

En klinisk kontrolleret undersøgelse fra samme forskningsteam i London er netop blevet publiceret (33). 1110 kvinder blev inkluderet. Af disse krævede 101 (9,1%) intervention i form af evacuatio uteri, laparoskopi eller methotrexate. Hos kvinder, hvor P-progesteron var 10 nmol/L eller mindre og P-hCG var mindre end 450 IU/L var interventionsraten 1,3 %. Af disse var 3 (0,8%) ekstrauterine graviditeter. Man konkluderer, at man ved at anvende P-progesteron ved første akutte undersøgelse kan reducere behovet for follow up og indfører begrebet ”single-visit policy”. Derved minimeres den sociale og økonomiske belastning ved hyppige hospitalskontroller. (II a)

Rekommandationer:

- Kvinder med tidligere kirurgi på tubae, tidligere ekstrauterin graviditet og kvinder, der bliver gravide trods sterilisation eller spiral, har en øget risiko for ekstrauterin graviditet. TVS i uge 6-7 med henblik på at bestemme graviditetens lokalisation kan være relevant (B).
- Hos IVF-patienter med smerter og/eller blødning og intrauterin graviditet bør heterotop graviditet overvejes(C).
- TVS bør indgå i diagnostikken af EUG (B).
- Hos kvinder med klinisk mistanke om ekstrauterin graviditet bør enhver adneksudfyldning bortset fra simple cyster og intraovarielle læsioner betragtes som EUG (B).
- Fri væske i Fossa Douglasi er ikke diagnostisk for EUG, men risikoen herfor stiger med stigende mængde og ekkogenicitet af væsken(C).
- Tolkning af kvantitativ P-hCG er ofte vanskelig, specielt ved EUG, hvor der ikke findes noget entydigt P-hCG-mønster. Den bør derfor aldrig stå alene, men skal som minimum suppleres med vurdering ved UL og altid sammenholdes med kliniske symptomer (B)
- Da P-hCG er højere ved flerfoldsgraviditet, lavere hos adipøse og udviser et andet stigningsmønster med et tidligere plateau hos fertilitetsbehandlede sammenlignet med spontant gravide bør diskriminationszoner anvendes med forsigtighed. (B)
- I ganske få tilfælde er P-hCG positiv uden at patienten har trophoblastvæv. Anvendelse af andre biokemiske assays kan afklare denne situation (B)
- Ved tubabevarende behandling tages P-hCG på 4. og 7. postoperative dag og patienten skal herefter følges med blodprøve en gang om ugen til P-hCG er under detektionsgrænsen pga. risikoen for persisterende trofoblast(C)
- P-hCG-værdier bør ved sammenligning være analyseret på samme laboratorium (D)
- Progesteron anbefales endnu ikke som en del af rutineundersøgelsen ved EUG.

Litteratur:

Symptomer og TVS

1. Alsuleiman. Ectopic pregnancy: a review of 147 cases. [J Reprod med. 1982;27\(2\):101-6](#)
2. Tuomivaara. Ectopic pregnancy – an analysis of the etiology, diagnosis and treatment in 552 cases. .

3. Schwartz. β -hCG as a diagnostic marker aid for suspected ectopic pregnancy. [Obstet Gynecol. 1980;56:197-203.](#)
4. Stovall. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. [Ann Emerg Med 1990;19\(10\):1098-103](#)
5. Mol. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. [Contraception 1995;52:337-41.](#)
6. Xiong X, Buekens P, Wollast E. IUD use and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis of case-control studies. *Contraception* 1995;52:23-34.
7. Ankum. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. [Fertil Steril 1996;65:1093-99.](#)
8. Svare J, Norup P, Grove Thomsen S, Hornnes P, Maigaard S, Helm P, Petersen K, Nyboe Andersen A.. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer--a Danish survey. [Hum Reprod. 1993 Jan;8\(1\):116-8.](#)
9. Kirk. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22:2824-8.
10. Brown DL, Doubilet PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. *J Ultrasound Med* 1994;13:259-66.
11. Nyberg. Ultrasonographic differentiation of the gestational sac of early intrauterine pregnancy from the pseudogestational sac of ectopic pregnancy. *Radiology* 1983;146:755-9.
12. Bottomley C, Muruki F, Kirk E, Bourne T: *UOG* 2007; 30: 387
13. Dart R, McLean SA, Dart L: *Am J Emerg Med* 2002; jan 20(1): 1-4 Banerjee S, Aslam N, 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 Feb;108\(2\):158-63.](#)

P-hCG

15. Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy. [Semin.Reprod.Med. 2008;26:383-90.](#)
16. Chung K, Sammel MD, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Castelbaum AJ *et al.* Defining the rise of serum P-HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. [Hum.Reprod. 2006;21:823-8.](#)
17. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. [Obstet.Gynecol. 1981;58:162-6.](#)
18. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: P-HCG curves redefined. [Obstet.Gynecol. 2004;104:50-5.](#)
19. Barnhart K, Sammel MD, Chung K, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Decline of serum human chorionic gonadotropin and spontaneous complete abortion: defining the normal curve. [Obstet.Gynecol. 2004;104:975-81.](#)
20. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. [Obstet.Gynecol. 2006;107:605-10.](#)
21. Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. [Am.Fam.Physician 2005;72:1707-14.](#)
22. Barnhart KT, Katz I, Hummel A, Gracia CR. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. [Obstet.Gynecol. 2002;100:505-10.](#)

23. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. [Lancet 2005;366:583-91.](#)
24. Nama V, Manyonda I. Tubal ectopic pregnancy: diagnosis and management. [Arch.Gynecol.Obstet. 2009;279:443-53.](#)
25. Rode L, Daugaard G, Fenger M, Hilsted L, Moller LK, Raaberg L *et al.* Serum-hCG: still a problematic marker. [Acta Obstet.Gynecol.Scand. 2003;82:199-200.](#)
26. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. [Gynecol.Oncol. 1998;71:325-9.](#)
27. Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. [Lancet 2000;355:712-5.](#)
28. Lund CO, Nilas L, Bangsgaard N, Ottesen B. Persistent ectopic pregnancy after linear salpingotomy: a non-predictable complication to conservative surgery for tubal gestation. [Acta Obstet.Gynecol.Scand. 2002;81:1053-9.](#)
29. Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. [BJOG. 2003;110:765-70.](#)
30. Mock P, Chardonnens D, Stamm P, Campana A, Bischof P. The apparent late half- life of human chorionic gonadotropin (P-hCG) after surgical treatment for ectopic pregnancy. A new approach to diagnose persistent trophoblastic activity. [Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol. 1998;78:99-102.](#)

Progesteron

31. Mol BW, LijmerJG *et al.* The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. [HumReprod 1998;13\(11\):3220-7.](#)
32. Day A, Sawyer E, 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\(6\):704-710.](#)
33. Bignardi T, Condous G, Alhamdan D, Kirk E, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, Bourne T. The P-hCG ratio can predict the ultimate viability of the intrauterine pregnancies of uncertain viability in the pregnancy of unknown location population. [Hum Reprod. 2008 Sep;23\(9\):1964-7](#)
34. Condous G, Van Calster B, Kirk E, Timmerman D, Van Huffel S, Bourne T. Prospective cross-validation of three methods of predicting failing pregnancies of unknown location. [Hum Reprod. 2007 Apr;22\(4\):1156-60](#)
35. Condous G, Timmerman D, Goldstein S, Valentin L, Jurkovic D, Bourne T. Editorial. Pregnancy of unknown location: consensus statement. [Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28: 121-122](#)
36. Kirk E, Condous G, Bourne T. Pregnancy of unknown location. [Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology \(2009\) in press.](#)
37. Condous G, Kirk E, Calster B, Huffel SV, Timmerman D, Bourne T. Failing pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of the human chorionic gonadotrophin ratio. [BJOG 2006; 113: 521-527.](#)

Problemstilling:

Laparoskopi vs laparotomi

Er laparoskopi at foretrække frem for laparotomi ved operation for tubar graviditet?

Mette Schou Hammerum

Resumé af evidens

Tre randomiserede undersøgelser sammenligner laparoskopi og laparotomi (2-5). Der indgår i alt 228 patienter, alle hæmodynamisk stabile med ikke-rumperede tubare graviditeter. Der er udført salpinxbevarende kirurgi, såfremt det var muligt.

Cochrane inkluderer kun to af disse studier (165 patienter) (1).

Et studie er fravalgt (2) pga. randomiseringsproceduren (skiftende måneder).

RCOG's retningslinier medtager alle tre undersøgelser. Dette ændrer ikke på konklusionen.

Nedenstående resultater er fra Cochrane (punkt 2-4) samt fra de to inkluderede studier enkeltvis (punkt 1).

Resultaterne vedrørende den efterfølgende fertilitet baserer sig på i alt 127 kvinder, som ønskede at opnå graviditet. Gennemsnitlig follow-up tid var henholdsvis 6 mdr. (5) og 14 mdr. (3).

- 1) Laparoskopisk operation medfører mindre peroperativ blødning, lavere analgetika- forbrug, kortere indlæggelsestid og kortere sygemelding end laparotomi (**Ib**).
- 2) Ved salpinxbevarende kirurgi ses hyppigere persisterende trofoblast efter laparoskopi (11,5%) end efter laparotomi (3,5%) (OR 3,5 (CI:1,1-11,3) (**Ia**).
- 3) Den intrauterine graviditetsrate efter tubotomi ved hhv. laparoskopi (57%) og laparotomi (53%) er ens (OR=1,2 (CI:0,6-2,5) (**Ia**).
- 4) Der er en trend mod lavere gentagelsesrate for ekstrauterin graviditet ved skopi (6,5% vs 13,6%), men forskellen er ikke signifikant (OR=0,47 (CI:0,15-1,47)

Rekommendationer:

- Ved hæmodynamisk stabil patient, hvor der indikation for operation, anbefales laparoskopisk operation (A).
- Ved blødende, hæmodynamisk instabil patient vælges den operationsmetode, som operatøren anser for at give den hurtigste hæmostase. (D).

Referenceliste:

1. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. [Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24; \(1\):CD000324. Review.](#)
2. Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, Kettel LM, Torp VA, Chin HG. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy. [Fertil Steril 1992;57: 1180-1185](#)
3. Lundorff P, Thorburn J, Lindblom B. Fertility outcome after conservative surgical treatment of ectopic pregnancy evaluated in a randomized trial. [Fertil Steril 1992;57:998-1002](#)

4. Lundorff P, Thorburn J, Hahlin M, Källfelt B, Lindblom B. Fertility after conservative surgical treatment of ectopic pregnancy, evaluated by a randomized trial. [Ugeskr Laeger 1993;11:155\(41\):3282-6](#)
5. Vermesh M, Silva P, Rosen G, 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.](#)

Abstinens efter MTX

Problemstilling:

Varighed af abstinens efter MTX behandling for EUG

Priya Chauhan

Introduktion: Embryotocitet og teratogenicitet ved behandling med MTX under graviditet er kendt fra flere studier og dyreforsøg (1,2)

Siden Stovall i 1993 beskrev engangsbehandling med MTX for EUG, er behandlingens anvendelighed beskrevet talrige gange.

Anbefalet ventetid efter MTX-behandling før fornyet graviditetsforsøg, for at undgå risiko for teratogen påvirkning af det nye foster, er derimod dårligt belyst.

Resume af evidens

MTX-behandling for rheumatoid arthrit eller persisterende trofoblast syndrom og efterfølgende medfødte misdannelser er beskrevet af Rustin (3) Der blev fundet en ikke signifikant øget incidens af medfødte anomalier i forhold til baggrundspopulationen. Man anbefalede 1 års abstinens.

Donnenfield (4) foretog et prospektivt studie efter lavdosis MTX-eksponering. Han fandt en øget incidens af aborter men ikke malformationer hos 9 kvinder. Den anvendte MTX-dosis var væsentlig højere end den som anvendes ved EUG. Producenten af MTX (Suzhou Tianma Pharma, China) anbefaler 3-6 mdr. "WASH OUT" periode, da MTX kan måles i leveren helt op til 116 dage efter ophørt behandling.

I litteratursøgningen er der fundet 4 artikler, som følger patienter efter MTX-behandlet EUG med henblik på resultater af efterfølgende fertilitetsbehandling. Svirsky R et al.(5) undersøgte 125 patienter, hvor 45 kvinder opnåede graviditet indenfor de første 6 mdr.(middel:3,6 and range: 2,9 - 5,2 mdr.) efter MTX behandling og 80 gravide efter 6 mdr.(middel:23,6 and range: 8,9 - 38,3) Undersøgelsen gav ikke anledning til mistanke om forskel på graviditets-outcome eller føtale malformationer ved logistisk regressionsanalyse af de to grupper. (III)

McLarsen JF et al. (6) foretog et retrospektivt kohortestudie med 48 patienter, som var i IUI/ IVF-behandling efter MTX-behandling for EUG. Blandt 35 patienter fandt man signifikant færre oocytter, hvis IVF-cyklus var opstartet <180 dage (6 mdr.) end hvis cyklus var opstartet >180 dage efter afsluttet MTX-behandling.

Undersøgelsen tyder på en begrænset negativ impact inden for 6 mdr. på ovariel respons hos infertile patienter.

Orvieto R. et al (7) undersøgte 14 patienter med MTX-behandlet EUG efterfulgt af IVF mht. deres ovarielle respons (antal stimulationsdage, dosis af FSH, peak E2, antal aspirerede oocytter og fertiliseringsrate) før og efter MTX-behandling og man fandt ingen forskel på det ovarielle respons. Det gennemsnitlige interval mellem den nye IVF- behandling og MTX-behandling for EUG var 5,7 mdr. (range: 3,5- 12 mdr.).

Oriol B et al.(8) målte i et prospektivt observationelt studie anti-mullerian hormone (**AMH**) som prædikator for den ovarielle reserve hos 25 patienter med ekstrauterin graviditet. Der var ingen forskel på værdierne fra før MTX-behandlingen til efter resolution af den ekstrauterine graviditet. (III)

Hos 14 IVF-ICSI-patienter fandt man heller **ingen forskel** på AMH, cykluslængde, FSH- dosis, peak E2, antal oocytter eller embryoner. Ej heller på outcome af fertilitetsbehandlingen ved efterfølgende IVF-ICSI cykli. Intervallet mellem MTX-behandling og IVF-cyklus var gennemsnitligt 7,5 mdr. (III)

Rekommandationer

- Det er ikke fundet forskel på antallet af aborter hos gravide og malformationer hos fostrene i graviditeter indtrådt før eller 6 mdr. efter MTX- behandling for ekstrauterin graviditet. Da MTX kan måles i leveren indtil 3 mdr. efter behandling, fastholdes den hidtidige anbefaling om 3 mdrs. abstinens. (C)
- Hos fertilitetspatienter er det fundet at antallet af oocytter er signifikant lavere ved behandling opstartet før 6 mdr. efter MTX-exponering end efter 6 mdr. hvorfor kan det overvejes at vente ca. 6 måneder efter MTX-exponering før opstart af en ny IVF/ICSI-cyklus hos patienter med lav ovariel reserve. (C).
- Anti Mullerian Hormone som mulig markør for den ovarielle reserve: Der er ikke observeret en forskel på AMH-værdier før og efter MTX-eksponering.(C).

References:

1. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. [QJMed1999;92:551-63.](#)
2. Powell, Spellman JR. Medical management of the patient with an ectopic pregnancy. [J Perinat Neonatal Nurs. 1996 Mar;9\(4\):31-43.](#)
3. Rustin GJ, Booth M, Dent J, Salt S, Rustin F, Bagshawe KD. Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. [Br Med J \(Clin Res Ed\). 1984 Jan 14;288\(6411\):103-6.](#)
4. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. [Teratology. 1994 Feb;49\(2\):79-81.](#)

5. Svirsky R, Rozovski U, Vaknin Z, Pansky M, Schneider D, Halperin R. The safety of conception occurring shortly after MTX treatment of an ectopic pregnancy. [Reprod Toxicol. 2009. Jan; 27\(1\):85-7. Epub 2008 Dec 3.](#)
6. McLarsen JF et al. Stanford. Effect of MTX exposure on subsequent fertility in women undergoing controlled ovarian stimulation. [California Fertil Steril. 2008 Sep 29.](#)
7. Orvieto R, Kruchkovich J, Zohav E, Rabinson J, Anteby EY, Meltzer S. Does methotrexate treatment for ectopic pregnancy influence the patient's performance during a subsequent in vitro fertilization/embryo transfer cycle? [Fertil Steril. 2007 Dec; 88\(6\):1685-6. Epub 2007 May 10.](#)
8. Oriol B, Barrio A, Pacheco A, Serna J, Zuzuarregui JL, Garcia-Velasco JA. Systemic methotrexate to treat ectopic pregnancy does not affect ovarian reserve. [Fertil Steril. 2008 Nov; 90\(5\):1579-82. Epub 2007 Dec 11.](#)
9. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, Seigelstein N, Hall B. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. [N Engl J Med. 1991 Jul 18; 325\(3\):141-6.](#)
10. Perry WH. Methotrexate and teratogenesis. [Arch Dermatol. 1983 Nov; 119\(11\):874-5](#)

Cervicale graviditeter

Problemstilling:

Hvordan diagnosticeres og behandles cervicale graviditeter?

Solveig Brixen Larsen

Resumé af evidens

De cervicale graviditeter udgør mindre end 1% af alle ekstrauterine graviditeter. Der findes ingen randomiserede undersøgelser og nedenstående rekommandationer er baseret på små publicerede serier

Diagnose:

Symptomer: Vaginal blødning oftest uden smerter.

GU: Cervix er blød og forstørret og lige så stor som eller større end corpus uteri (timeglasformet uterus).

TVS:

1. Tom uterinkavitet.
2. Placenta og gestationssæk ligger nedenfor orificium internum og under a. uterina-niveau.
3. Tøndeformet cervix med dilateret cervikalkanal, hvor orificium internum er lukket.
4. Flow rundt om gestationssækken med farve-Doppler.
5. "Sliding sign" er fraværende (ved igangværende abort vil probetryk på cervix vise at gestationssækken glider mod endocervikalkanalen. Dette sker ikke ved en cervical graviditet.) (1)(IV)

Behandling:

Hvis en cervikal graviditet behandles med MTX, er succesraten for bevarelse af uterus i mindre serier 91-96%. Størst behandlingssucces opnås ved tilgrundgåede graviditeter med gestationsalder på under 9 uger med P-hCG under 10.000 (2,3). Hvis graviditeten er levende, må man forvente at MTX-behandlingen oftere skal suppleres med mindre indgreb (evacuatio uteri, cerclage, etc) i forhold til en ikke-levende graviditet (43% vs 13%) (3,4). (IV)

Behandlingsstrategien afhænger således af patientens kliniske tilstand og af evt. tilstedeværelse af fosterhjerreaktion.

Hvis pt. er klinisk stabil er den primære behandling MTX. Doser og protokoller for MTX samt administrationsmetode varierer i de publicerede serier.

Hvis der ikke er hjerreaktion anbefales enkeltdosis MTX i.m. 1 mg/kg (undgå samtidig præparater med folinsyre).

Er der hjerreaktion opnås formentlig højere succesrate ved at give MTX som multiple doser: inj. MTX 1mg/kg im på dag 1, 3 og 5 (evt.7) tab. Folinsyre 5 mg på dag 2, 4 og 6 (og evt dag 8).

P-hCG kontrolleres på dag 1,3 og 5 evt. 7, samme tidspunkt på dagen i behandlingsperioden.

Den fulde serie gennemføres, med mindre der er et fald på mere end 15% fra den foregående P-hCG-værdi, eller hvis pt. oplever bivirkninger, der indicerer afbrydelse af behandlingen.

Folininsyre overvejes ved svær intoxication. (6)

Alternativt kan man, hvis ekspertisen haves, injicere KCl eller MTX intra-amniotisk. (5) (IV).

Kontrolforløbet kan være langvarigt (flere uger). Patienterne følges med P- hCG og ultralydsskanninger. Ved stigende P-hCG, blødning eller persisterende gestationssæk vil man ofte gå videre til evacuatio uteri.

Dilatation og evakuering kan forudgås af intracervikal vasokonstringens, transvaginal ligering af cervikale grene af a. uterina (som sidesuturer ved knivconus) eller embolisering af a. uterina. Ved efterfølgende blødning kan oplægges intracervikalt kateter for at opnå hæmostase (Foley kateter nr. 26 med 30 ml ballon). Cervikal cerclage kan forsøges. Ultimativt må gøres hysterektomi. (7,8) (IV)

Kliniske rekommandationer

- Diagnosen cervical graviditet stilles ved ultralyd. (D)
- Hvis patienten er klinisk stabil er MTX første behandlingsvalg. Dette kan gives som enkeltdosis, i multiple doser eller lokalt. (D)
- Ved behandlingssvigt af MTX suppleres med evacuatio, ± ballon i cervix, ± cervical suturer, ± vasokonstringens, ± a. uterina embolisering (D)

Referencer:

1. Chetty M, Elson J. Treating non-tubal ectopic pregnancy. [Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2009. In Press.](#)
2. Bai SW, Lee JS, Park JH, Kim JY et al. Failed methotrexate treatment of cervical pregnancy. Predictive factors. [J Reprod Med 2002;47:483-8.](#)
3. Hung TH, Shau WY, Hsieh TT, Hsu JJ, Soong YK, Jeng CJ. Prognostic factors for an unsatisfactory primary methotrexate treatment of cervical pregnancy: a quantitative review. [Hum Reprod 1998;13:2636-42.](#)
4. Kung FT, Chang SY. Efficacy of methotrexate treatment in viable and nonviable cervical pregnancies. [Am J Obstet Gynecol 1999;181:1438,1444.](#)
5. Kirk E. Managing non-tubal ectopic pregnancy: interstitial and cervical pregnancy. In: Bourne T, Condous G. Handbook of Early Pregnancy Care. 2006. UK. Chapter 12.
6. Kirk E. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. [Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27: 430-37.](#)
7. Ushakov FB, Elchalal U, Aceman PJ, Schenker Jg. Cervical pregnancy: past and future. [Obstet Gynecol Surv. 1997;52:45-59.](#)
8. Creinin MD, Feldstein VA. Conservative management options for cervical pregnancy: Case reports and literature review. [Int J Fertil 1995;40:175-86.](#)

Abdominal graviditet

Mette Petri

Problemstilling:

Diagnostik og behandling af graviditet lokaliseret til de intraabdominale organer, oment eller peritoneum fraset graviditeter lokaliseret til ovarierne.

Definition: Der er ikke konsensus omkring definitionen af abdominal graviditet. For eksempel bruger *Hornemann et al* betegnelsen omental graviditet synonymt med abdominal graviditet, mens *Chopra et al (1)* og *Onan et al (2)* omtaler omental graviditet som en sjælden undergruppe af abdominal graviditet.

Men generelt klassificeres abdominal graviditet som enten primær eller sekundær og Studdifords kriterier for primær peritoneal graviditet fra 1942 (3) benyttes stadig:

- bilateralt normal tuba og ovarie
- fravær af en uteroperitoneal fistel
- tilstedeværelsen af en graviditet udelukkende relateret til peritonealoverfladen og tidlig nok til at udelukke muligheden af sekundær implantation efter primær nidation i tuba.

Resumé af evidens

Abdominal graviditet er en sjælden tilstand, der udgør 1% til 4 % af alle ektopiske graviditeter(4). Der er kasuistiske meddelelser om abdominal graviditet lokaliseret på tarm, nyrer, lever, oment og aorta.

Diagnosen stilles ofte sent og tilstanden kan være livstruende for moderen. Amerikanske opgørelser viser 7 gange højere mortalitet end ved ikke-abdominal ektopisk graviditet (5).

Nunyalulendho et al gennemgår litteraturen for 163 cases med fremskreden abdominal graviditet i perioden 1946-2008 (føtal eller perinatal dødelighed på 72% og maternal dødelighed på 12 %)(6). Der findes stor forskel på de enkelte forløb og behandlingsmetoder. *Ayinde et al* fra Universitetshospitalet i Ibadan, Nigeria, har i perioden 1994-2003 opgjort 14 cases og fandt en hyppighed på 4,3 % af ekstrauterine graviditeter og en maternal dødelighed på 7,1% (7).

Diagnostik: Diagnosen er ofte vanskelig at stille, da der ikke altid forekommer vaginalblødning, abdominalsmerter eller udfyldning ved ultralydsskanning. Det hyppigste symptom er underlivssmerter, der tiltager i løbet af graviditeten og kan kulminere på grund af ruptur og hæmoperitoneum evt. progredierende til shock. P-hCG er forhøjet. Ultralydsundersøgelse og MRI anvendes til at stille diagnosen, hvis der er tid. MRI er især velegnet til at bestemme placentas lokalisation og karforsyning. Ofte stilles diagnosen dog først sent i forbindelse med akut laparoskopi eller laparotomi, eller ved fødslen hvor der trods kontraktioner ikke observeres dilatation af cervicalkanalen.

Behandling: Der er ikke nogen fastlagt behandling af abdominal graviditet, men de fleste forfattere anbefaler, at en abdominal graviditet afbrydes, så snart diagnosen er stillet (8). Behandlingen er primært laparotomi eller laparoskopi ved tidlig graviditet uden større blødningsrisiko. Det kan være nødvendigt at efterlade placenta i situ pga risiko for komplikationer.

Bertrand har beskrevet et tilfælde af abdominal graviditet i uge 18, hvor der inden operationen foretages angiografi og embolisering af placentas karforsyning (9). Embolisering af kar til placenta kan også udføres postoperativt i tilfælde af blødning. Methotrexate som primær behandling af abdominal graviditet er ikke umiddelbart indiceret, men er dog anvendt i enkelte tilfælde med god effekt (10) Methotrexate-behandling anvendes oftest som supplerende behandling, hvis placenta ikke kan fjernes under operationen, men dette er omdiskuteret (11).

Der findes enkelte eksempler på konservativ behandling:

Martin anbefaler konservativ behandling efter uge 20 under tæt observation og under forudsætning af moderens velbefindende, foster uden malformationer og placentainsertion i nedre abdomen (12). *Beddock* beskriver i 2004 et tilfælde af abdominal graviditet diagnosticeret i gestationsuge 17, hvor der efter forældrenes ønske blev planlagt forløsning i uge 37, som forløb ukompliceret ved laparotomi (8)

Klinisk rekommandation

- Abdominal graviditet tilstræbes afbrudt, så snart diagnosen er stillet (8). (D)
- Behandlingen er primært laparotomi eller laparoskopi ved tidlig graviditet uden større blødningsrisiko. (D)
- Det kan være nødvendigt at efterlade placenta i situ pga risiko for komplikationer. (D)

- Embolisering af kar til placenta kan også udføres postoperativt i tilfælde af blødning. (D)
- Methotrexate-behandling anvendes oftest som supplerende behandling, hvis placenta ikke kan fjernes under operationen, men dette er omdiskuteret (11).(D)

Referencer

1. Chopra S, Keepanasseril A, Suri V, Gupta N; Primary omental pregnancy: case report and review of the literature; [Arch Gynecol Obstet. 2009 Apr;279 \(4\):441-2](#)
2. Onan MA, Turp AB, Saltik A, Akyurek N, Taskiran C, Himmetoglu O (2005) Primary omental pregnancy: case report. [Hum Reprod 2005 Mar;20\(3\):807-9. Epub 2005 Jan 7](#)
3. Studdiford WE (1942) Primary peritoneal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*44,487- 491
4. Hornemann A, Holl-Ulrich K, Finas D, Altgassen C, Diedrich K, Hornung D (2007) Laparoscopic management of early primary omental pregnancy. [Fertil Steril 2008; 89: 991.e9-e11.](#)
5. Atrash HK, Friede A, Hogue CJ (1987) Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. [Obstet Gynecol. 1987 Mar;69\(3 Pt 1\):333-7.](#)
6. Nkusu Nunyalulendho D, Einterz EM [Rural Remote Health. 2008 Oct-Dec;8\(4\):1087. Epub 2008 Dec 1](#)
7. Ayinde OA, Aimakhu CO, Adeyanju OA, Omigbodun AO. Abdominal pregnancy at the University College Hospital, Ibadan: a ten-year review, [Afr J Reprod Health 2005;9:123-7](#)
8. da Silva BB, de Araujo EP, Cronemberger JN, dos Santos AR, Lopes-Costa PV; Primary twin omental pregnancy: report of a rare case and literature review. [Fertil Steril. 2008 Nov;90\(5\):2006.e13-5](#)
9. Bertrand G, Le ray C, Simard-Emond L, Dubois J, Leduc L.; Imaging in the management of abdominal pregnancy: A case report and review of the literature. [J Obstet Gynaecol Can. 2009 Jan;31\(1\):57-62.](#)
10. Raynal P, Le Meaux J-P, Lepercq J; Medical treatment of abdominal pregnancy; [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Dec 1;117\(2\):245-6.](#)
11. Oki T, Baba Y, Yoshinaga M, Douchi T: Super-selective arterial embolization for uncontrolled bleeding in abdominal pregnancy; [Obstet Gynecol. 2008 Aug;112\(2 Pt 2\):427-9.](#)
12. Martin Jr JN, McCaul IVJF. Emergent management of abdominal pregnancy. [Clin Obstet Gynecol 1990;33-3:438-47](#)

Litteratursøgning:

Der er søgt på PubMed under *primary abdominal pregnancy* og fundet 591 artikler, herunder 104 om abdominal graviditet, som primært er kasuistiske meddelelser fra 1948 til 2009. Under søgeordet "*abdominal pregnancy*" and review er der desuden fundet i alt 58 reviews, som bygger på kasuistikker.

Interstitiel (cornual) graviditet.

Ole Sandström

Resumé af evidens

Interstitiel graviditet er lokaliseret til den intramyometriale del af salpinx' forløb og udgør fra 2 til 4 % af alle tubare graviditeter (1)

Cornual graviditet har været brugt synonymt hermed, men refererer til en interstitiel graviditet i et horn af en uni- eller bicorn uterus. Derfor er det at foretrække at bruge betegnelsen interstitiel graviditet for graviditeter lokaliseret i et hjørne af en normalt konfigureret uterus (2).

Interstitiel graviditet frembyder særlige problemer, idet ruptur kan frembyde særlig fare for kvinden, eftersom graviditeten upågtet kan udvikle sig frem til 2. trimester og ved ruptur forårsage livstruende blødning fra det velvaskulariserede uterinhjørne hvor den ascenderende gren af arteria uterina anastomoserer med tuba- og ovariearterier. Der har været rapporteret en mortalitetsrate ved ruptur på ca. 2%. I en serie på 32 tilfælde af interstitiel graviditet krævede 9 patienter laparotomi pga hæmoperitoneum. (2).

Risikofaktorer for interstitiel graviditet er tidligere ekstrauterine graviditeter, tidligere salpingektomi, uterusanomali, ovulationsinduktion inklusive IVF og seksuelt overførte sygdomme (disponerende til tubaforsnævring).

Diagnose: tidlig påvisning af "interstitial line sign" dvs ultrasonisk visualisering af en ekkogen linie der udstrækkes til uterinhjørnet og støder op til gestationssækken skulle i høj grad være specifik for interstitiel graviditet. (2,3) Endelig diagnose: Laparoskopi / laparotomi.

Behandling: Kirurgi: Kileresektion af uterinhjørnet eller hysterektomi ved svær blødning er anvendt (IV). Ved laparoskopi: Resektion +/- anvendelse af vasokonstringens eller loop sutur. (4;5). I nyere studier er der refereret kombineret laparoskopi og hysteroskopisk resektion (2) eller vakuumaspiration af graviditeten under samtidig laparoskopi og rektal ultralydscanning (6). (IV)

Medicin: Enkelt dosis eller flergangsdosering af MTX er anvendt, ligesom intraamniotisk injektion (med eller uden ledsagende systemisk behandling) er brugt. Succesraten ved methotrexat-regimer er 83%. Tæt monitorering anbefales pga rupturrisikoen efter iværksat behandling. (2,4).

Alternative behandlinger har været forsøgt med topoisomerasehæmmere, ligesom selektiv embolisering af arteria uterina er beskrevet. (2).

Prognose: Fremtidig fertilitet er mulig ved både de kirurgiske og medicinske behandlingsformer, men i alle tilfælde er der risiko for fornyet ruptur af det svækkede uterinhjørne ved ny graviditet.

Rekommandationer:

- Ved cirkulatorisk instabil patient tilrådes operation (laparoskopi eller laparotomi) med formålet at opnå hæmostase (D).
- Ved cirkulatorisk stabil patient kan medicinsk og/eller kirurgisk behandling overvejes (D).

Referencer:

- 1) Akris Ch, Varras M, Kyparos J, Demou A, Stefanaki S, Antoniou N. Early ultrasonographic diagnosis of unruptured interstitial pregnancy: a case report and review of the literature. [Clin Exp Obstet Gynecol 2003;30\(1\):60-4](#)
- 2) Molinaro, Thomas, Barnhart KT : Ectopic pregnancies in unusual locations. [Semin Reprod Med 2007 mar 25\(2\) 123-130.](#)
- 3) Lin EP, Bhatt S, Dogra VS : Diagnostic Clues to ectopic pregnancy. [Radiographics 2008 Oct 28\(6\) 1661-71.](#)
- 4) MacRae R, Olowu O, Rizzoto MI, Odejinmi F: Diagnosis and laparoscopic management of 11 consecutive cases of cornual ectopic pregnancy. [Arch Gynecol. Obstet. 2009 Jul 280 \(1\) 59-64](#)
- 5) Nq S, Hamontri S, Chua I, Chern B, Siow A: Laparoscopic management of 53 cases of cornual ectopic pregnancy. [Fertil Steril 2009 Aug 92\(2\)448-52](#)
- 6) Thakur Y, Coker A, Morris J, Oliver R: Laparoscopic and ultrasound-guided transcervical evacuation of cornual ectopic pregnancy: an alternative approach. [J. Obstet. Gynaecol 2004 Oct 24\(7\) 809-10](#)

Diagnosekoder

DO001 Gravidditas extrauterina tubaria DO001A
Gravidditas extrauterina tubaria rupta DO000
Gravidditas extrauterina abdominalis
DO000A Gravidditas extrauterina abdominalis rupta
DO008A Gravidditas cervicalis
DO008B Gravidditas cornualis DO008C
Gravidditas intraligamentosa DO008D
Gravidditas muralis
DO002 Gravidditas extrauterina ovarica DO002A
Gravidditas extrauterina ovarica rupta
DO003A Heterotop gravidditet ved spontan gravidditet
DO003B Heterotop gravidditet ved IUI/IVF/ICSI DO008
Ekstrauterin gravidditet, andre former
DO009 Ekstrauterin gravidditet uden specifikation

PER & POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONER

DO081H Blødning efter ekstrauterin gravidditet
DO083C Shock (postoperativt) efter ekstrauterin gravidditet
DO088F Urinvejsinfektion efter ekstrauterin gravidditet
DO086E Laesio coli efter ekstrauterin gravidditet
DO086G Laesio intestini efter ekstrauterin gravidditet
DO087E Thrombophlebitis efter ekstrauterin gravidditet
DO086 Skade på organer og væv i bækken efter abort, ekstrauterin gravidditet og mola DO089
Komplikationer uden specifikation efter abort, ekstrauterin gravidditet og mola DO089C

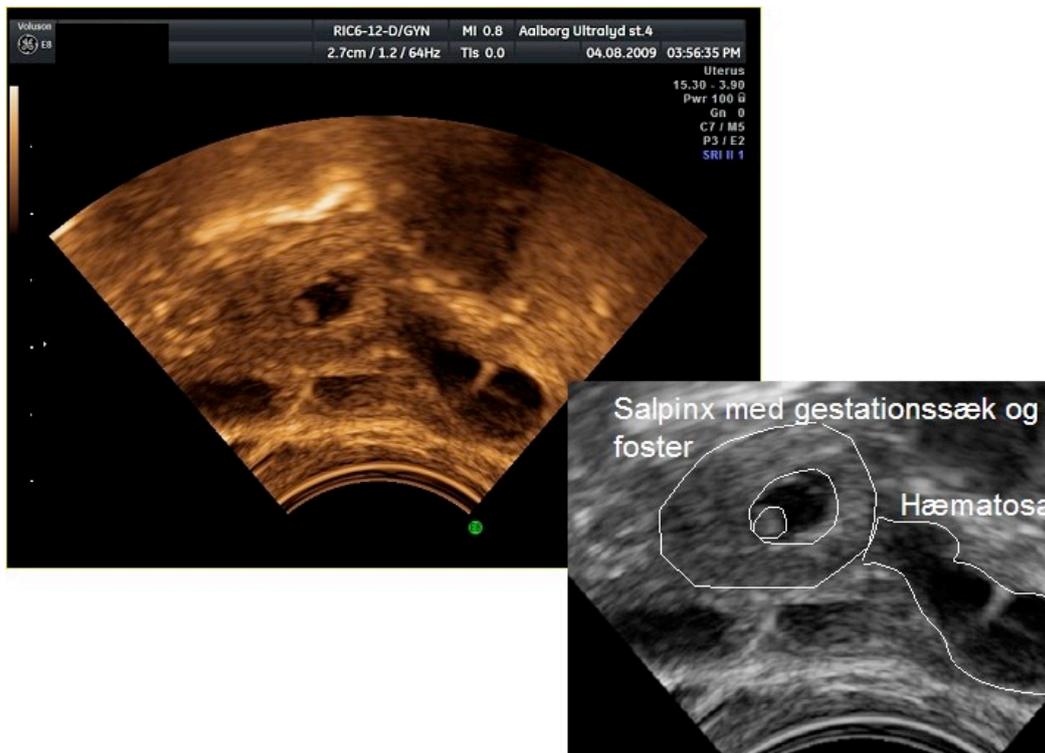
Komplikation uden specifikation efter extrauterin graviditet
DO080C Endometritis efter extrauterin graviditet DO080D
Oophoritis efter extrauterin graviditet DO080H Parametritis
efter extrauterin graviditet DO080L Peritonitis pelvis efter
extrauterin graviditet DO080M Salpingitis efter extrauterin
graviditet DO080Q Salpingoophoritis efter extrauterin
graviditet DO080T Sepsis efter extrauterin graviditet
DO080Y Shock, septisk efter extrauterin graviditet
DO081A Coagulatio intravascularis efter extrauterin graviditet
DO081F Defibrineringsyndrom efter extrauterin graviditet DO082
Emboli efter abort, ekstrauterin graviditet og mola DO082B
Amnionemboli efter extrauterin graviditet
DO082E Embolia aëris efter extrauterin graviditet
DO082G Embolia pulmonis efter extrauterin graviditet
DO082J Embolia septica efter extrauterin graviditet
DO082N Embolia uden specifikation efter extrauterin graviditet DO084
Nyresvigt efter abort, ekstrauterin graviditet og mola DO084D Oliguria
efter extrauterin graviditet
DO084H Uraemia efter extrauterin graviditet
DO085 Metaboliske sygdomme efter abort, ekstrauterin graviditet og mola
DO085B Elektrolytforstyrrelse efter extrauterin graviditet

DO086B Laesio cervicis uteri efter extrauterin graviditet DO086K
Laesio ligamenti lati uteri efter extrauterin graviditet DO086N
Laesio periurethralis efter extrauterin graviditet DO086P Laesio
uteri efter extrauterin graviditet
DO086T Laesio vesicae urinariae efter extrauterin graviditet
DO087 Venøse komplikationer efter abort, ekstrauterin graviditet og mola, andre
DO087A Phlebitis efter extrauterin graviditet
DO087I Varices efter extrauterin graviditet
DO088 Komplikationer efter abort, ekstrauterin graviditet og mola, andre
DO088A Hjertestop efter extrauterin graviditet
DO088I Institio cordis efter extrauterin graviditet

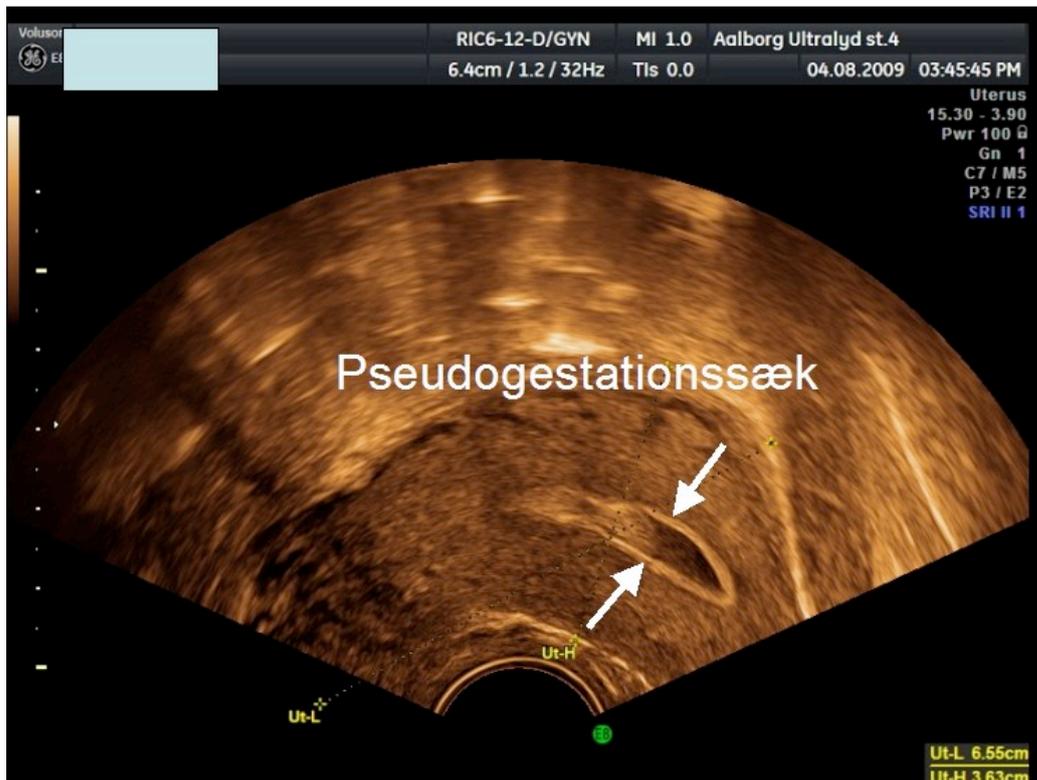
BEHANDLINGSKODER:

BKHE8 Cytostatisk behandling ved ekstrauterin graviditet
BKHE0 Medicinsk behandling af ektopisk graviditet
BLBC Operation ved tubagraviditet (uden undergrupper)
KLBC10 Fjernelse af tubagraviditet u. salpingotomi
KLBC11 Laparoskopisk fjernelse af tubagraviditet u. salpingotomi
KLBC20 Fjernelse af tubagraviditet m. salpingotomi
KLBC21 Laparoskopisk fjernelse af tubagraviditet m. salpingotomi
KLBC96 Anden operation ved tubagraviditet
KLBC97 Anden laparoskopisk operation v. tubagraviditet
KLBD Resektioner af salpinx (uden undergrupper)
KLBD00 Salpinxresektion
KLBD01 Laparoskopisk salpinxresektion KLBE
Salpingektomier (uden undergrupper)
KLBE00 Salpingektomi
KLBE01 Laparoskopisk salpingektomi

Bilag I. Ekstrauterin graviditet med h matosalpinx (fig.1) og pseudogestations sek (fig 1) (Ingelise Qvist 2009) . For video ,se evt. www.oistre.com

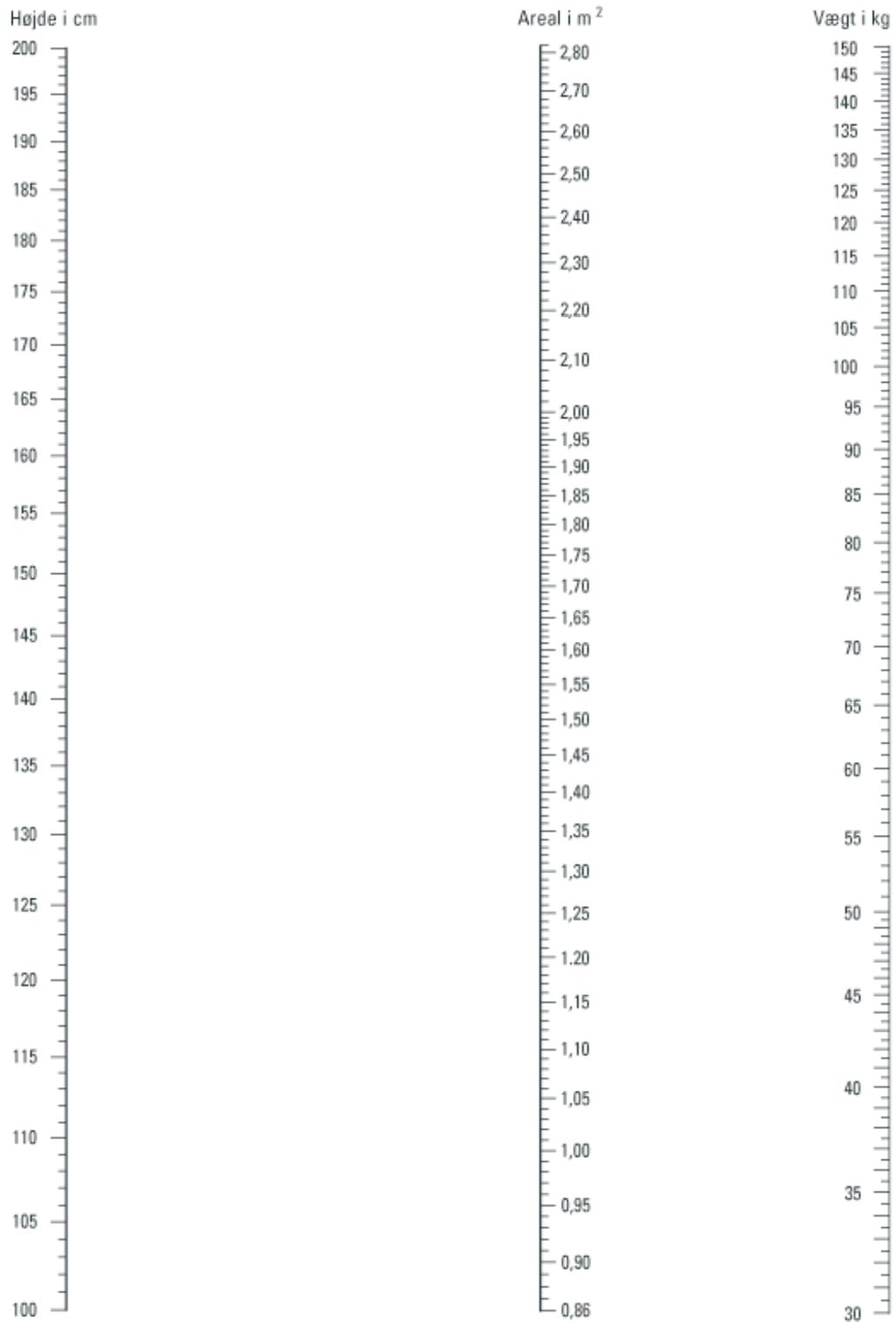


Figur 1



Figur 2

Nomogram, legemsoverfladeareal voksne



Nomogram til beregning af legemsoverfladearealet hos voksne. Patientens højde og vægt forbindes, og overfladearealet aflæses på den mellemliggende linje.

