

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 Svensson	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:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Externt review:

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

COI for referees: Se appendiks 1

Indholdsfortegnelse:

Indledning og resume af kliniske rekommandationer	side 1
PICO 1: Tubotomi eller salpingektomi?	side 4
PICO 2: Ekspekterende eller medicinsk behandling?	side 7
PICO 3: Ekspekterende eller kirurgisk behandling?	side 11
PICO 4: Medicinsk eller kirurgisk behandling?	side 14
Cikatriciell graviditet	side 18
Appendiks 1: Henvisning til AMSTAR scoringssystem	side 23
Appendiks 1: COI for forfattere og reviewere	side 23

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

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:

Vælg salpingektomi frem for tubotomi hos kvinder med fertilitetsønske og 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

<ul style="list-style-type: none"> • Evt. supplerende MTX og pause i fertilitetsbehandling på tre måneder • Muligvis en øget risiko for fornyet EUG 	
Overvej ekspekterende behandling af ekstrauterint gravide kvinder som alternativ til methotrexat eller kirurgisk behandling, når hCG < 2000, er stationær eller faldende, patienten er hæmodynamisk stabil, ikke har signifikant hæmoperitoneum eller akutte abdominal smerter og når der ikke er FHA	C
Anvend kun ekspekterende behandling efter nøje overvejelser, når hCG er over 2000 (men stationær eller 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 negativ.	D
Vælg kirurgisk behandling hvis patienten er hæmodynamisk ustabil, har akutte abdominal smerter eller er peritoneal	D
Overvej anden behandling end ekspektans hvis s-hCG ved to eller flere på hinanden følgende målinger er stigende	C
Upåvirkede kvinder med stigning i hCG på over 20 % over 24 timer bør følges mhp. udvikling af normal graviditet, specielt ved hCG under 2000.	A
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	A
Hverken kirurgi eller MTX behandling for EUG påvirker en efterfølgende IVF behandling.	B
<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>Det må overvejes om håndtering af CSP med fordel kan centraliseres, f.eks. til afdelinger med højt specialiseret laparoskopisk kompetence.</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

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	Retrospektivt	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.

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 tværsnitsstudie 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 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

Vælg salpingektomi frem for tubotomi hos kvinder med fertilitetsønske og 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 • Opfølgningsprogram med hCG • Øget risiko for gentaget medicinsk eller kirurgisk intervention • Evt. supplerende MTX og pause i fertilitetsbehandling på tre måneder • Muligvis en øget risiko for fornyet EUG 	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
Fornyset EUG	5 år	Kritisk
Fornyset 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 titre. 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 smerte og blødningsvarsel til hCG er negativ.	V

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Overvej ekspekterende behandling af ektrauterint gravide kvinder som alternativ til methotrexat, når hCG ikke overstiger 1500-2000, er stationær eller faldende og når der ikke er FHA.	C
Anvend kun ekspekterende behandling efter nøje overvejelser, når hCG er over 2000 (men stationær eller 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 negativ.	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, Papageorghiou 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 Svensson

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 cicatricer.

Forfatter/år	Tidsskrift	Design	Antal	Resultater	Oxford
Mavrellos et al./2013	Ultrasound Obstet Gynecol	Prospektivt observations	333	146 ekspekterende, 104/333 havde en succesfuld ekspekt. beh. (71%) (Hcg<1500)	2a
Sharon et al./2012	Gynecol Surg.	Prospektivt observations	411	Kirurgi direkt 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 ektrauterin graviditet. Patienterne blev valgt til ekspekterende behandling ud fra følgende kriterier: Få eller ingen abdominale smerter, hæmodynamisk stabile, ingen hæmoperitoneum, ektopisk graviditet < 30mm uden kardiel 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 ektrauterin 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 kardiel 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.

Resume af evidens

Evidensgrad

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

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
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
Vælg kirurgisk behandling, hvis patienten er hæmodynamisk ustabil, har akutte abdominal smerter eller er peritoneal	D
Overvej anden behandling end ekspektans hvis s-hCG ved to eller flere på hinanden følgende målinger er stigende	C

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), Fadhlouei 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

Studie, år, sted, ref.	Tidsskrift	Design	Antal (n)	Inklusionsperiode (år)	Oxford
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 enkelt dosis 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 reoperationshyppigheden 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>Resume af evidens</i>	<i>Evidensgrad</i>
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 fremtidig fertilitet., men reoperationshyppigheden efter MTX er 6 gange større end efter kirurgisk behandling (hhv 25% og 4%).	Ib
Behandling med MTX til patienter med EUG < end 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.	IIb
IVF-behandlede kvinder med EUG, som behandles med enten MTX eller laparoskopi, har samme mulighed for at opnå efterfølgende graviditet og ingen af de to behandlingsmodaliteter påvirker ovarie responset i en følgende IVF behandling.	IIb

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Upåvirkede kvinder med stigning i hCG på over 20 % over 24 timer bør følges mhp. udvikling af normal graviditet, specielt ved hCG under 2000	A
Hæmodynamisk stabile kvinder som diagnosticeres med EUG på under 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.	A
Hverken kirurgi eller MTX behandling for EUG påvirker en efterfølgende IVF behandling.	B

Referencer

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Juneau C, Bates GW. Reproductive outcomes after medical and surgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(2):455–60.
7. Fadhlou 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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. Wisner 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 ekstrauterin 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 gaviditet

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. Søgstring: (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 uterinkavititet 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 scoreet 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 curretage”). 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, afhængig af graviditetens størrelse og om der er FHA:

a) Laparoskopi (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

Der er behov for RCT for en endelig anbefaling. Det må overvejes om håndtering af CSP med fordel kan centraliseres, f.eks. til afdelinger med højtspecialiseret laparoskopisk kompetence.

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 cikatricen 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. placentalsøsnings 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, laparoskopi, 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.

Opsummering, cikatriciell graviditet

Resume af evidens

Evidensgrad

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

Kliniske rekommandationer

Styrke

<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>Det må overvejes om håndtering af CSP med fordel kan centraliseres, f.eks. til afdelinger med højt specialiseret laparoskopisk kompetence</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.
7. 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.
 8. Yang XY, Yu H, Li KM, Chu YX, Zheng A. Uterine artery embolisation combined with local methotrexate for treatment of cesarean scar pregnancy. *BJOG.* 2010 Jul;117(8):990-
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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