

Wann konservativ/medikamentös, wann operativ behandeln?

Extrauterine Gravidität (EUG)

In diesem Artikel werden nach einer kurzen Beschreibung der diagnostischen Massnahmen verschiedene Therapieoptionen der EUG und deren Indikationen diskutiert. Eine extrauterine Gravidität ist eine Schwangerschaft, die sich an einem anderen Ort als im Endometrium der uterinen Kavität implantiert. 98% der EUG liegen in einer der Tuben, meistens im ampullären Teil.



L'article traite les mesures diagnostiques et les différentes options thérapeutiques (qui existent lors de diagnostic précoce) en cas de grossesse extra-utérine (ou ectopique) (= GEU). Cette pathologie regroupe toute grossesse qui ne s'implante pas dans l'endomètre de la cavité utérine (qui inclut donc des grossesses interstitielles, cervicales ou situées dans la cicatrice après césarienne). La grande majorité des GEU se localisent dans les trompes (98%), le plus souvent dans la partie ampullaire.

Zu den häufigsten Symptomen der EUG zählt die vaginale Blutung im ersten Trimester mit oder ohne Bauchschmerzen. Die Symptome treten typischerweise zwischen 6 und 8 Schwangerschaftswochen auf, sie sind allerdings auch früher oder später möglich. Die Diagnose einer EUG wird vor allem mit Hilfe des transvaginalen Ultraschalls sowie des quantitativen β -HCG im Serum gestellt. Eine EUG muss bei jeder Frau im reproduktiven Alter mit vaginaler Blutung/Bauchschmerzen und positivem β -HCG, bei welcher keine intrauterine Schwangerschaft nachweisbar ist, ausgeschlossen werden. Der diskriminative β -HCG Wert, bei welchem eine intrauterine Gravidität (IUG) mittels TVUS gesehen werden kann, liegt bei $> 1500\text{IU}$ (1).

Medikamentöse Therapie der EUG

Parallel zur Entwicklung der frühdiagnostischen Möglichkeiten (Ultraschall, quantitative β -HCG-Bestimmung) wurde die Therapie der EUG mit Methotrexat (MTX) in den 80er Jahren eingeführt. MTX ist ein Folsäure-Antagonist, welcher die DNA Synthese und die Zell-Reproduktion in proliferativen Zellen hemmt (1, 2).

Die übliche Dosierung zur Therapie der EUG beträgt 50 mg/m^2 oder 1mg/kg Körpergewicht. Verschiedene Verabreichungsschemata sind beschrieben. In den meisten wird MTX intramuskulär verabreicht. Dabei werden in der Regel Schemata mit einer primär einzelnen MTX Dosis bevorzugt. Die Einschlusskriterien und Kontraindikationen zur MTX Therapie sowie die prätherapeutischen Massnahmen werden in den Tabellen 1–4 beschrieben (1, 3).

Eine hohe β -HCG Konzentration ist der Hauptfaktor, welcher mit Therapieversagen assoziiert ist. Dabei gilt für die meisten Autoren ein oberer Cut-Off-Wert von 5000IU/l . Die fetale kardiale Aktivität korreliert ebenfalls signifikant mit einem Therapieversagen. Auch eine ektopische Masse über 3 bis 4 cm gilt häufig als Aus-



Dr. med. Cécile Monod
Grabs

schlusskriterium, obwohl dieses als Prädiktor des Therapieerfolges in Studien nicht bestätigt werden konnte (1, 3).

Der β -HCG Verlauf wird regelmässig nachkontrolliert, um ein Therapieversagen rechtzeitig zu erkennen (Tab. 5). Die Wiederholung der transvaginalen Sonographie ist nicht nötig, ausser eine Ruptur der EUG wird klinisch vermutet. Die EUG Masse persistiert für Wochen und kann kurz nach MTX Gabe grösser werden.

Die Nebenwirkungen des MTX sind meistens leicht und selbst-limitierend und treten bei etwa 30% der mit einer einzelnen MTX-Dosis behandelten Patientinnen auf. Am häufigsten sind Stomatitis und Konjunktivitis. Auch leichte bis milde Bauchschmerzen in der ersten Woche nach MTX Gabe treten häufig auf. Bei starken Bauchschmerzen muss eine Ruptur der EUG ausgeschlossen werden (1, 3).

NSAR sollten aufgrund klinisch relevanter Interaktionen mit MTX (Knochenmark-Suppression, gastrointestinale Toxizität) nicht als Analgetika verabreicht werden (1).

Exspektatives Management der EUG

Für EUG oder Schwangerschaft unklarer Lokalisation kann bei niedrigen β -HCG Wertem mit einem Plateau $< 1500\text{IU/l}$, ein konservatives Management mit seriellen β -HCG Kontrollen bis 0 gewählt werden (1). Eine aktuelle randomisierte Studie zeigte keinen Unterschied zwischen abwartendem Management oder MTX Therapie (4).

Chirurgische Therapie der EUG

Eine chirurgische Therapie der EUG sollte nur bei im transvaginalen Ultraschall nachweisbarer extrauteriner Schwangerschaft oder sichtbarer Raumforderung im Bereich der Adnexe, welche mit einer EUG kompatibel sind, durchgeführt werden. Wenn die EUG mit dem transvaginalen Ultraschall nicht dargestellt werden kann, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass sie auch intraoperativ nicht auffindbar ist (1).

Die Indikationen zur chirurgischen Therapie entsprechen weitgehend den Kontraindikationen zur medikamentösen Therapie (Tab. 6) (3). Der Vorteil der chirurgischen Therapie gegenüber der medikamentösen Therapie liegt vor allem in der verkürzten Zeit der

TAB. 1 Prätherapeutische Massnahmen

β-HCG
Transvaginale Sonographie
Labor: Blutgruppe, Hämatologie, Kreatinin, Leberparameter
Anti-D Gabe bei Rhesus negativen Patientinnen

TAB. 2 Einschluss-Kriterien für eine MTX Therapie

Hämodynamische Stabilität
Fehlende Hinweise auf rupturierte EUG (Bauchschmerzen, Hämoperitoneum)
Compliance zur Nachkontrolle und geografische Nähe zum Spital
β-HCG <5000 IU/l
Fehlende embryonale kardiale Aktivität
Ektopische Masse <3–4 cm

Nachkontrolle. Die Chirurgie erlaubt ebenfalls eine genaue Beurteilung der Anatomie des Abdomens.

Die Laparoskopie ist dabei der Zugang der Wahl. Die klassischen Indikationen zur Laparotomie (massives Hämoperitoneum, hämodynamische Instabilität) sind heutzutage in erfahrenen Teams keine absoluten Kontraindikationen mehr für die Laparoskopie (5).

In der Regel sollte eine nicht rupturierte ampulläre Schwangerschaft via eine lineare Salpingotomie operiert werden. Allerdings ist die Salpingektomie in gewissen Situationen eine sinnvolle Alternative. Zum Beispiel bei abgeschlossener Familienplanung, Rezidiv einer ipsilateralen EUG, ausgeprägter Schädigung der betroffenen Tube mit gesunder kontralateraler Tube, sowie bei unkontrollierter Blutung zum Beispiel bei rupturierter EUG. Eine grosse EUG, meist ab einer Grösse >3 cm, wird von gewissen Autoren ebenfalls als Indikation zur Salpingektomie genannt (1–3,5).

Eine weitere beschriebene Technik, das sogenannte „milking out“, wird allgemein nicht empfohlen, da diese Technik möglicherweise mit mehr Gewebeschaden verbunden ist und auch höhere Raten an Trophoblastpersistenz aufweist (5).

Nach Salpingektomie sind keine β-HCG Kontrollen indiziert, sofern die histopathologische Untersuchung die EUG bestätigt (1). Das Risiko der Trophoblastenpersistenz nach Salpingotomie wird mit 4–15% angegeben (3). Nach einer Salpingotomie sind regelmässige β-HCG Kontrolle indiziert. Ein β-HCG Abfall >50% am 1. postoperativen Tag ist ein guter prädiktiver Parameter. Falls der β-HCG Wert nicht genügend abfällt wird die einmalige Gabe von MTX 50 mg/m² empfohlen (1). Alternativ kann prophylaktisch nach Salpingotomie MTX verabreicht werden, um das Risiko eines Therapieversagens zu reduzieren (2).

Outcome und Fertilität nach Therapie der EUG

Ungefähr 35% der Patientinnen mit EUG erfüllen die Kriterien für eine MTX Therapie. Für diese Patientinnen ist die Therapie mit MTX genau so effektiv wie die laparoskopische Salpingotomie, mit Erfolgsraten von 82–95% vs. 80–92% (6). Das Risiko einer erneuten EUG liegt nach einer ersten EUG bei ca. 15% und nach der zweiten bei ca. 30% (1). Die Rezidiv Raten sind unabhängig von der gewählten Therapie (1,6).

TAB. 3 Kontraindikation zur MTX Therapie (absolut)

Hämodynamische Instabilität
Hinweise auf rupturierte EUG und/oder Hämoperitoneum (starke Bauchschmerzen, >300 ml freie Flüssigkeit im Douglas, freie Flüssigkeit ausserhalb von Pelvis)
Klinisch relevante Abweichung in der Hämatologie, renale oder hepatische Funktion
Immunodefizienz, Magenulkus, aktive Lungenkrankheit
Stillzeit
Heterotope Schwangerschaft mit intakter IUG
Fehlende Compliance zur Nachkontrolle und geografische Entfernung vom Spital

TAB. 4 Kontraindikation zur MTX (relativ)

Hohe β-HCG Konzentrationen >5000 IU/l	Hauptfaktor mit Therapieversagen assoziiert
Fetale kardiale Aktivität	Signifikant mit Therapieversagen assoziiert
Ektopische Masse >3–4 cm	Schlechter Prediktor von Therapieversagen
Freie Flüssigkeit im Douglas	Wenig freie Flüssigkeit im Douglas bei EUG fast immer vorhanden

TAB. 5 MTX Verabreichungsschema

Tag 1	β-HCG MTX 50 mg/m ²
Tag 4 (je nach Schema)	β-HCG
Tag 7	β-HCG Abfall <15% zwischen Tag 4–7 2.Dosis MTX 50mg/m ² >15% zwischen Tag 4–7 Wöchentliche β-HCG Kontrolle bis 0

TAB. 6 Indikation zur chirurgischen Therapie der EUG

Hämodynamische Instabilität
Hinweise auf rupturierte EUG
Hohe β-HCG (>5000 IU/l) (relativ)
Fehlende Compliance zur Nachkontrolle und weite geografische Entfernung vom Spital
Embryonale kardiale Aktivität (relativ)
Heterotope IUG
Erfolglose medikamentöse Therapie
Wunsch nach definitiver Sterilisation
Spezifische KI für MTX

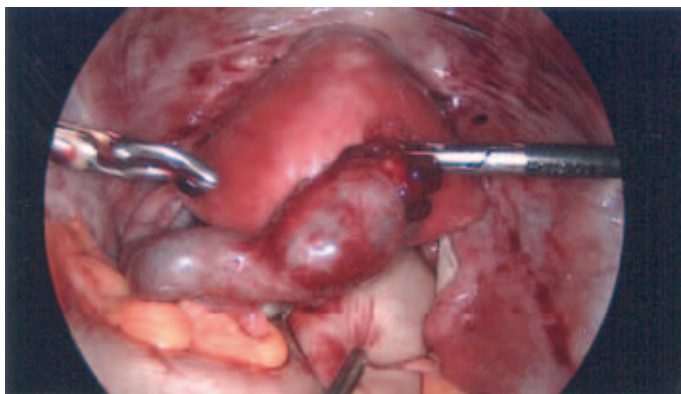


Abb. 1: Tubare EUG links

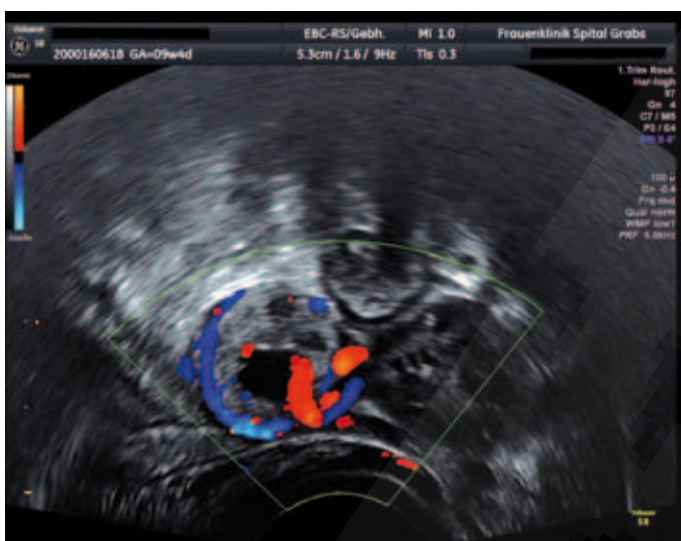


Abb. 2: Tubare EUG links

Grundsätzlich hängt die Fertilität nach EUG mehr von bereits bestehenden Patientinnen-Parametern als von der Wahl der Therapie ab. Mehrere Faktoren beeinflussen dabei die Fertilität nach einer EUG. Eine Sterilitätsgeschichte sowie eine geschädigte kontralaterale Tube sind schlechte Prognosefaktoren. Frauen mit einem

liegenden IUD bei EUG haben eine bessere Fertilitätsprognose (1, 2, 7–9). Frauen mit einer EUG Vorgeschichte erzielen eine IUG in 38–89% (1,3). Vergleichbare Rate an IUG werden nach MTX Therapie oder Salpingotomie beschrieben (1,6).

Studien, die den besten und sicheren Zeitpunkt zur Konzeption nach MTX untersuchen, gibt es nicht. Üblicherweise wird eine sichere Antikonzepktion für 4 bis 6 Monate empfohlen. Hinweise für fetale Fehlbildungen oder schlechtes fetales Outcome bei Konzeption unter sechs Monaten liegen allerdings nicht vor. Es gibt keine Daten zum optimalen Zeitpunkt einer nächsten Konzeption nach chirurgischer Therapie einer EUG (1).

Dr. med. Cécile Monod

Dr. med. Andrea Fischer

PD Dr. med. Seraina Schmid

Spital Grabs

Spitalstrasse 44, 9472 Grabs

Cecile.Monod@srrws.ch

Literatur:

1. Uptodate: Surgical treatment of ectopic pregnancy Sep30, 2014, Togas Tulandi, MD, MHCM; Methotrexate treatment of tubal and interstitial ectopic pregnancy Jun04, 2014, Togas Tulandi, MD, MHCM; Clinical manifestations and diagnosis of ectopic pregnancy, Oct22, 2014, Togas Tulandi, MD, MHCM; Incidence, risk factors, and pathology of ectopic pregnancy, Jul 30, 2014, Togas Tulandi, MD, MHCM
2. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H, Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions, Fertil Steril. 2014 Mar; 101(3):615-20
3. Farquhar CM, Ectopic pregnancy, Lancet 2005, Aug 13-19; 366(9485):583-91
4. Vvan Mello NM, Mol F, Verhoeve HR 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 Jan;28(1):60-7
5. Traitement coelioscirurgical de la grossesse extra-utérine, Chirurgie coelioscopique en gynécologie, 2ème édition, 2013, Gérard Mage
6. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan24;(1):CD000324
7. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, et.al Fertility after ectopic pregnancy: the DE-METER randomized trial. Hum Reprod. 2013 May;28(5):1247-53
8. 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 Apr26; 383(9927):1483-9
9. De Bennetot M, Rabichong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, et al.Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. Fertil Steril. 2012 Nov; 98(5):1271-6.e1-3

Take-Home Message

- ◆ Die frühe Diagnose einer EUG ermöglicht eine Wahl zwischen unterschiedlichen Therapieoptionen
- ◆ Die Ergebnisse bezüglich Therapieerfolg und Rezidivrisiko scheinen zwischen den verschiedenen Therapieoptionen relativ ähnlich zu sein
- ◆ Die Fertilität nach EUG hängt im Wesentlichen von Patientinnen-Parametern und weniger von der Art der gewählten Therapie ab
- ◆ Schlussendlich stützt sich die Wahl der optimalen Therapie einer EUG auf verschiedene anamnestische, klinische und laborchemische Parameter sowie die Präferenz der Patientin
- ◆ Dies verleiht dem „shared decision-making“ zwischen Arzt und Patientin grosses Gewicht

Messages à retenir

- ◆ Le diagnostic précoce de la grossesse extra-utérine permet de choisir entre différentes options thérapeutiques
- ◆ Les options thérapeutiques (médicamenteuse vs chirurgicale) ont des résultats similaires en terme de réussite et de risque de récive
- ◆ La fertilité ultérieure dépend davantage des caractéristiques individuelles de la patiente que du choix thérapeutique
- ◆ Le choix thérapeutique repose sur des paramètres cliniques et de laboratoire tout comme sur des notions anamnestiques et les préférences de la patiente
- ◆ Ces éléments soulignent l'importance de l'entente entre la patiente et son médecin (dans le sens d'une prise de décision partagée)