

Operatives, medikamentöses und exspektativ-konservatives Vorgehen

Therapie der extrauterinen Gravidität

Bei ca. 2% aller Schwangerschaften findet sich eine Extrauterin-Gravidität (EUG). In 96% der Fälle ist die EUG in der Tube lokalisiert, hiervon finden sich 85% im ampullären und 15% im isthmischen Teil der Tube. Die Inzidenz einer intramuralen Tubargravidität liegt bei 1:2500–1:5000 Schwangerschaften. Im Rahmen reproduktionsmedizinischer Massnahmen ist das Risiko für eine simultane extra- und intrauterine Schwangerschaft (SS) auf 1:1000 gestiegen. Seltener Lokalisationen für ektope SS finden sich zervikal (0,4%), innerhalb einer Sectionarbe, ovarial (0,5%) oder intraabdominal.

Dans environ 2% de toutes les grossesses une grossesse extra-utérine (GEU) est retrouvée. Dans 96% des cas, la grossesse extra-utérine est située dans le tube, dont 85% sont dans la partie ampullaire et 15% dans la partie isthmique du tube. L'incidence de la grossesse extra-utérine intra-muros est 1:2500 – 1:5000 grossesses. Dans le cadre de mesures de médecine reproductive, le risque d'une grossesse simultanée extra-et intra-utérine a augmenté à 1:1000. Des localisations plus rares pour des grossesses ectopiques sont trouvées cervicales (0,4%), dans un cicatrice sectio, ovariennes (0,5%) ou intra-abdominales.

Das klinische Bild einer extrauterinen Gravidität ist variabel: Es reicht von der asymptotischen Patientin bis hin zum akuten Abdomen mit Schocksymptomatik. Die Kombination aus Vaginalsonographie und quantitativer serologischer hCG-Bestimmung ermöglicht heute, prinzipiell jede extrauterine Gravidität vor einer Ruptur zu diagnostizieren. Ziel dieses Artikels ist es, die unterschiedlichen Therapieoptionen darzulegen. Die klinische Situation der Patientin ist entscheidend für das Vorgehen. Nach allen den aufgeführten Therapien müssen die hCG-Werte kontrolliert werden.

Operative Therapie

Die Laparoskopie gilt als Standard-Verfahren [2]: Bei geringerer Belastung der Patientin zeigt sich in prospektiven und retrospektiven Studien kein negativer Einfluss auf die spätere Fertilität



Dr. med. Matthias Siebert
Basel

im Vergleich zur Laparotomie. Andererseits ist nicht eindeutig geklärt, ob eine Salpingektomie bei kontralateral intakter Tube oder ein tubenerhaltendes Vorgehen hinsichtlich des Fertilitätserhaltes günstiger ist. Der laparoskopische Tubenerhalt zeigt allerdings eine erhöhte Rate an Trophoblastpersistenz gegenüber dem Vorgehen per laparotomiam [3].

Die Ausräumung der ampullären Tubargravidität wird über eine antimesenteriale, longitudinale Salpingotomie mit feiner, monopolarer Nadel oder Laser vorgenommen (Abb. 1). Hilfreich zur Reduktion von Blutungen kann die extravasale Injektion von 1:100'000 verdünnter Adrenalinlösung in die Mesosalpinx sein. Es folgt die Extraktion der EUG (Abb. 2) ggfs. mittels Aquadissektion.

Der Verschluss der Salpingotomie durch Endonaht hat in prospektiv randomisierten Studien im Vergleich zum Offenlassen keinen Unterschied hinsichtlich späterer Schwangerschaftsraten gezeigt. Das Ausspülen einer EUG bei distal ampullärer Lokalisation ist umstritten, da eine erhöhte Rezidivrate beschrieben wurde. Möglicherweise werden auch nur Koagel ausgespült, da ampulläre Schwangerschaften häufig extraluminal implantiert sind.

Bei isthmischer Lokalisation kann als organerhaltender Eingriff eine Segmentresektion nach bipolarer Koagulation dicht an der EUG mit Möglichkeit zur sekundären Re-Anastomosierung

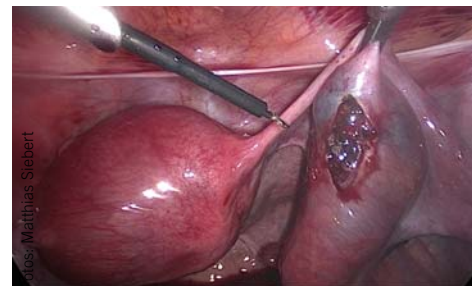


Abb. 1: Laparoskopische Salpingotomie bei Tubargravidität rechts, 33-jährige I-G 0-P in der 7.+1 SSW, hCG: 1'251 IU/ (UFK Basel, 25.12.2011)



Abb. 2: Extraktion der Tubargravidität rechts (UFK Basel, 25.12.2011)

TAB. 1 Prädisponierende Faktoren der EUG [1]

Prädisponierende Faktoren der EUG	
▶	rezidivierende Salpingitiden
▶	Rauchen (gestörte Tubenmotilität)
▶	operative Eingriffe an den Adnexen und insbesondere Tuben
▶	St. n. Sterilisation
▶	St. n. EUG (auch kontralateral)
▶	liegendes IUD
▶	Therapieversager nach gestagenhaltiger Kontrazeption (z.B. Minipille)
▶	In-vitro-Fertilisation und medikamentöse Stimulationsbehandlung
▶	Alter > 30 Jahre



Abb. 3: Tubargravidität rechts, 31-jährige II-G I-P in der 6.+4 SSW, hCG: 6240 IU/l (UFK Basel, Ultraschallabteilung 04/2012), **Procedere: laparoskopische Salpingektomie rechts bei therapieresistenter Blutung**



Abb. 4 und 5: simultane Tubargravidität links bei intrauteriner mono-chorial-diamnialer Geminigravidität, 36-jährige III-G I-P in der 6.+6 SSW, hCG: 6592 IU/l (UFK Basel, Ultraschallabteilung 01/2009), **Procedere: laparoskopische Salpingektomie links 6.+6 SSW, sekundäre Sectio caesarea der Gemelli in der 36.+3 SSW**



Abb. 6: Intakte Gravidität innerhalb Sectionarbe, 33-jährige IV-G I-P in der 7.+3 SSW, hCG: 53'300 IU/l (UFK Basel, Ultraschallabteilung 01/2008), **Procedere: Laparotomie, Resektion**



Abb. 7: Intakte zervikale Gravidität, 36-jährige II-G I-P in der 6.+4 SSW, hCG: 30'461 IU/l (UFK Basel, Ultraschallabteilung 01/2009), **Procedere: Wiederholte Methotrexat-Therapie**

der Tube durchgeführt werden. Moderneren Empfehlungen zufolge wird jedoch die Salpingektomie durchgeführt und im Falle einer sekundären Sterilität reproduktionsmedizinische Massnahmen eingeleitet.

Bei hCG-Werten <1000 IU/l und fehlender Schmerzsymptomatik kann eine laparoskopische Lokalisation schwierig sein. Falls eine EUG laparoskopisch nicht nachweisbar ist, kann eine Bestimmung des hCG aus der Peritonealflüssigkeit veranlasst werden: Werte, welche hierbei höher liegen als die Serumwerte, deuten auf das Vorliegen einer EUG hin, niedrigere Werte als im Serum sind typisch für eine intrauterine Gravidität [5].

Das Blutungsrisiko ist umso grösser, je älter und vitaler eine EUG ist. Als ultima ratio bei therapieresistenter Blutung kann auch die Salpingektomie notwendig werden, hierüber muss die Patientin präoperativ aufgeklärt werden. Eine Salpingotomie ist auch indiziert bei abgeschlossener Familienplanung zur Rezidiv-Vermeidung und kann hilfreich sein bei simultaner intrauteriner Gravidität aufgrund der fehlenden Kontrolle der abfallenden hCG-Werte (Abb. 4 und 5).

Bei laparoskopischer Inoperabilität bzw. kreislaufunstabiler, schockierter Patientin muss weiterhin die bis in die 1980er Jahre übliche Explorativlaparotomie erfolgen. Insbesondere wird dieses Vorgehen empfohlen, falls eine jeweils fortgeschrittene interstitielle, innerhalb einer Sectionarbe gelegene (Abb. 6) oder ovarielle SS vorliegt.

Die Curettage bei zervikaler Gravidität (Abb. 7) ist aufgrund der unmittelbar benachbarten Aa. uterinae mit einem sehr hohen Blutungsrisiko vergesellschaftet, welches eine Hysterektomie in selber Sitzung notwendig machen kann. Daher ist bei bekannter zervikaler Gravidität eine Curettage kontraindiziert und die medikamentöse Therapie mit Methotrexat vorzuziehen. In Einzelfällen kann die Embolisation der A. uterina oder ein resektoskopisches Vorgehen erwogen werden.

Bei inadäquatem hCG-Anstieg oder -Persistenz ohne eindeutigen Nachweis einer EUG kann zunächst auch eine diagnostische Curettage durchgeführt werden, um die häufigste Differentialdiagnose eines Abortgeschehens mittels eines Chorionzotten-Nachweises aus dem Cavum uteri zu bestätigen.

Medikamentöse Behandlung

Eine Tubargravidität führt nicht zwangsläufig zu einer Tubarruptur. Die medikamentöse Behandlung der EUG beruht auf der Erkenntnis, dass ein Teil der ektopen Graviditäten keiner operativen Therapie bedarf. Der Folsäure-Antagonist Methotrexat (MTX) ist die in der systemischen Therapie der EUG am häufigsten untersuchte Substanz, sie unterbricht die DNA-Synthese und damit die Zellproliferation.

Die ausschliesslich extrauterine Lokalisation der SS muss beim MTX-Einsatz gesichert sein.

Im so selektionierten Patientengut werden die Erfolgsraten einer MTX-Therapie mit 80–90% angegeben [1]. Therapiestandard in der UFK Basel [6] ist die MTX-Gabe mit 50 mg/m² Körperoberfläche oder 1 mg/kg KG i.m. an Tag 1 nach laborchemischer Bestimmung des hCG, des Blutbildes, der Elektrolyte, Leber und Nierenwerte. hCG-Verlaufskontrollen werden an den Tagen 3, 5 und 8 durchgeführt, an Tag 8 werden o.g. Laborparameter nochmals kontrolliert. Falls kein Abfall des hCG-Wertes >15% zwischen dem Tag 5 und 8 vorliegt, erfolgt eine erneute MTX-Gabe in o.g. Dosierung an Tag 8 mit wiederholten hCG-Kontrollen.

TAB. 2	Indikationen und Voraussetzungen einer MTX-Therapie bei EUG [1, 3, 4]
<p>Indikation und Voraussetzungen einer MTX-Therapie bei EUG:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ postoperative Trophoblastpersistenz, „frühe“ EUG oder ektopie Gravidität mit erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen ▶ ausschliesslich extrauterine Gravidität ▶ asymptomatische, kreislaufstabile Patientin ▶ immunkompetente Patientin ohne Überempfindlichkeit gegenüber Methotrexat ▶ unauffällige hämatologische, hepatische und renale Laborparameter ▶ keine pulmonale oder Ulcus-Erkrankung ▶ Möglichkeit zu regelmässigen hCG-Kontrollen und zu jederzeitigem Klinikkontakt <p>Relative Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Gestationssack < 3,5 cm ▶ fehlender Hinweis für vitale EUG ▶ <100 ml freier Flüssigkeit im Douglasraum ▶ hCG < 5000 IU/l 	

TAB. 3

Gute Prognose für exspektativ-konservatives Vorgehen bei EUG [1]

Gute Prognose für exspektativ-konservatives Vorgehen bei EUG

- ▶ initiale Beschwerdefreiheit
- ▶ Adnexprozess < 4 cm mit Größenregredienz während serieller Sonographien
- ▶ <50 ml freie Flüssigkeit im Douglasraum
- ▶ initialer hCG-Wert < 2000 IU/l mit raschem, spontanem Absinken innerhalb der ersten 48 Stunden

Der MTX-Einsatz ggfs. auch nach wiederholtem Dosierungsschema wird bei hCG-Werten > 3000 IU/l [3] oder erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen (z.B. bei zervikaler, interstitieller oder abdominaler Gravidität) empfohlen. Peritoneale, mesenteriale oder hepatische SS treten weltweit nur sporadisch auf und müssen individuell medikamentös und interdisziplinär-operativ angegangen werden [2].

Langzeituntersuchungen ergeben keine Hinweise auf erhöhte Missbildungs- oder Abortraten bei Folgeschwangerschaften bzw. Zweitumore bei Patientinnen, die eine MTX-Therapie aufgrund eines Trophoblastumors erhielten. Die sichere Kontrazeption über mindestens drei Monate muss nach Abschluss der MTX-Therapie gewährleistet sein.

Der Therapieerfolg bei EUG entspricht bei der MTX-Einmalgabe dem der Salpingotomie [8, 9]. Auch im Falle wiederholt notwendiger MTX-Gaben entspricht der Therapieerfolg dem der Salpingotomie, wobei sich tendentiell eine höhere Erfolgsrate serieller MTX-Therapien gegenüber einer MTX-Einmaldosis abzeichnet [9]. Ein Rezidivrisiko von 15% zeigt sich gleichermassen für die MTX-Therapie und die Salpingotomie [7, 8, 9], ebenfalls kein Unterschied zeigt sich für die Tubendurchgängigkeit zwischen den beiden Verfahren. Prognostisch findet sich eine Fertilitätsrate nach EUG bei durchschnittlich 55% ohne Unterschiede zwischen operativer und medikamentöser Therapie [7, 8, 9].

Exspektativ-konservatives Vorgehen

Ein Teil der ektopen Graviditäten limitiert sich selbst und bedarf keiner zusätzlichen Therapie. Durch Selektion ist bei 33% der Patientinnen ein komplett exspektativ-konservatives Vorgehen möglich [1].

Falls sich im Verlauf Hinweise für eine intraabdominale Blutung bzw. die Persistenz einer Symptomatik innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 3–4 Wochen zeigen, muss die Indikation zum operativen Vorgehen gestellt werden. Andernfalls kann mittels serieller sonographischer und laborchemischer ambulanter Kontrollen abgewartet werden, bis der hCG-Wert <10 IU/l gesunken ist. Ein exspektativ-konservatives Vorgehen ist nur gerechtfertigt, wenn die Patientin bestens über das Krankheitsbild aufgeklärt ist, eine gute Compliance garantiert und jederzeit eine Klinik erreichen kann.

Dr. med. Matthias Siebert
Dr. med. Anjeung Kang

Frauenklinik Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21, 4031 Basel
siebertm@uhbs.ch

Literatur:

1. Huckle J. et al., Extrauterine Schwangerschaft; Der Gynäkologe 6-2005; 535-551.
2. Atlas der gynäkologischen Operationen, Thieme Verlag, 7. Auflage, S.81.
3. Mol F. et al., Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, Vol.14, No.4 pp. 309-319, 2008.
4. ACOG Practice Bulletin, Medical Management of Ectopic Pregnancy; Vol. 111, No. 6, June 2008
5. B. Uhl, Gynäkologie und Geburtshilfe compact, Thieme Verlag, 4.komplett aktualisierte Auflage 2010, S.81
6. Hausbuch Frauenklinik Universitätsspital Basel
7. Buster et al., Reproductive Performance after Ectopic pregnancy. Semin Reprod Med. 2007 Mar;25(2):131-133.
8. Moeller 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.
9. Hajenius PJ et al., Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24 ;(1):CD000324.

Take-Home Message

- ◆ Ein positiver hCG-Wert nach Amenorrhoe in Kombination mit EUG suspekten sonographischen Befunden muss so lange als Verdacht auf eine ektopre Gravidität laufen, bis diese plausibel ausgeschlossen ist
- ◆ Die laparoskopische Behandlung ist Standard in Diagnostik und Therapie von akutem Abdomen bis zur asymptomatischen Patientin mit Hämato-peritoneum
- ◆ Hinsichtlich Tubendurchgängigkeit, Schwangerschaftsrate, EUG-Rezidiv bestehen keine Unterschiede zwischen der laparoskopischen Salpingotomie und der MTX-Therapie
- ◆ Letztere ist bei Trophoblastenpersistenz, bei asymptomatischer EUG und ektopen Graviditäten mit erhöhtem Blutungsrisiko indiziert
- ◆ Nach Therapie müssen die hCG-Werte kontrolliert werden

Message à retenir

- ◆ Une valeur positive d'hCG après l'aménorrhée en combinaison avec des résultats de l'échographie suspects d'une grossesse ectopique doit être maintenue suspect d'une grossesse extra-utérine jusqu'à ce celle-ci soit exclue de façon plausible
- ◆ Le traitement laparoscopique est la norme dans le diagnostic et le traitement de l'abdomen aigu jusqu'à la patiente asymptomatique avec ascite hémorragique
- ◆ En ce qui concerne la perméabilité tubaire, le taux de grossesse, le récurrence de grossesse extra-utérine il n'y a pas de différence entre la salpingotomie laparoscopie et la thérapie par MTX
- ◆ Celle-ci est indiquée dans la persistance de trophoblastes, la grossesse extra-utérine asymptomatique, et les grossesses ectopiques à risque de saignement
- ◆ Après le traitement les taux d'hCG doivent être contrôlés