

**Diplomarbeit**

**Tubargravidität – Behandlungsoptionen und deren  
Erfolgsraten**

eingereicht von

**Lena Götz**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
LKH-Universitätsklinikum Graz**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Philipp Klaritsch**

und

**FA Dr. med. univ. Elisabeth Haas**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Garsten, am 16.01.2021*

*Lena Götz eh*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich mit Herz und Hirn bei der Fertigstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Philipp Klaritsch und Frau Dr. med. univ. Elisabeth Haas für die engagierte Betreuung, Motivation, Geduld und die wertvollen Hilfestellungen zur Verfassung dieser Arbeit.

Danke an meinen Freund Klaus Esser, der nicht nur immer für mich da ist und mir stets ehrliches Feedback gibt, sondern auch Stunden seiner Freizeit investiert hat, um mir bei der Aufbereitung der Daten zu helfen.

Vielen Dank an meine Schwester Anna Götz für das Korrekturlesen.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Inhaltsverzeichnis .....	iii
Abkürzungen .....	v
Abbildungsverzeichnis .....	vi
Tabellenverzeichnis .....	vii
Zusammenfassung .....	viii
Abstract.....	ix
1 Einleitung .....	10
1.1 Eileiterschwangerschaft.....	11
1.1.1 Definition.....	11
1.1.2 Epidemiologie.....	11
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren .....	12
1.1.3.1 Direkte Veränderungen an den Eileitern .....	12
1.1.3.2 Verhütung .....	13
1.1.3.3 Lifestyle .....	14
1.1.3.4 Künstliche Befruchtung.....	14
1.1.4 Symptome.....	15
1.1.5 Diagnose .....	15
1.1.5.1 Humanes Choriongonadotropin.....	16
1.1.5.1.1 Einflussfaktoren .....	17
1.1.5.1.2 Quantitative $\beta$ -hCG-Werte .....	17
1.1.5.1.3 $\beta$ -hCG-Verlauf – steigende Werte.....	18
1.1.5.1.4 $\beta$ -hCG-Verlauf – Plateau und fallende Werte .....	19
1.1.5.2 Transvaginaler Ultraschall (TVUS).....	19
1.1.5.3 Progesteron im Serum .....	21
1.1.5.4 Dilatation und Curettage (D&C) .....	22
1.1.6 Komplikationen .....	22
1.1.7 Therapie .....	22
1.1.7.1 Abwartendes Verhalten .....	23
1.1.7.2 Methotrexat (MTX) intramuskulär .....	23
1.1.7.2.1 „Single-dose“-Protokoll .....	25
1.1.7.3 Operativ .....	26
1.1.7.3.1 Salpingotomie.....	27

1.1.7.3.2	Salpingektomie.....	27
1.1.7.4	Andere Therapieformen.....	27
1.1.7.5	Therapieempfehlungen.....	28
1.1.8	Fertilität nach EUG.....	28
2	Material und Methode.....	30
2.1	Literaturrecherche.....	30
2.2	Datenerhebung.....	30
2.3	Datenanalyse.....	31
2.4	Fallkollektive.....	31
2.4.1	Fallkollektiv 1.....	31
2.4.2	Fallkollektiv 2.....	32
2.4.3	Fallkollektiv 3.....	33
2.5	Ziele der Studie.....	34
2.6	Protokoll der MTX-Therapie.....	34
2.7	Aufbereitung der Daten.....	35
3	Ergebnisse.....	38
3.1	Fallkollektiv 1.....	38
3.2	Fallkollektiv 2.....	42
3.3	Fallkollektiv 3.....	46
4	Diskussion.....	52
4.1	Fallkollektiv 1.....	52
4.2	Fallkollektiv 2.....	52
4.3	Fallkollektiv 3.....	53
4.4	Limitationen.....	56
5	Anhang.....	57
6	Literatur.....	61

## Abkürzungen

ART	Künstliche Befruchtung (engl.: artificial reproductive technology)
D&C	Dilatation und Curettage
DSS	Engl.: double sac sign
EUG	Extrauterin gravidität
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
Grav. tub.	Eileiterschwangerschaft (lat.: Graviditas tubaria)
hCG	Humanes Choriongonadotropin
i.m.	Intramuskulär
IDS	Engl.: intradecidual sign
IUD	Intrauterin pessar (engl.: intrauterine device)
IUG	Intrauterine Gravidität
LH	Luteinisierendes Hormon
Lskp.	Laparoskopisch
MTX	Methotrexat
PID	Entzündliche Erkrankungen des Beckens (engl.: pelvic inflammatory disease)
PPV	Positiver Vorhersagewert (engl.: positive predictive value)
PUL	Engl.: pregnancy of unknown location
RMSE	Mittleres Abweichungsquadrat (Engl.: root-mean-square error)
ROC	Engl.: receiver operating characteristic
TVUS	Transvaginaler Ultraschall
V.	Vena

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientinnenkollektiv/Fallkollektiv 1 .....	32
Abbildung 2: Fallkollektiv 2 .....	33
Abbildung 3: Fallkollektiv 3 .....	34
Abbildung 4: Verschiedene Methoden zur Ermittlung des $\beta$ -hCG-Verlaufes in der MTX-Gruppe im Vergleich .....	36
Abbildung 5: Häufigkeit der Therapien und deren Outcome.....	38
Abbildung 6: Alter bei Therapie nach den unterschiedlichen Therapieoptionen.....	39
Abbildung 7: Häufigkeiten von Seitenangabe der Eileiterschwangerschaft (links) und Ruptur bei Primärintervention (rechts) .....	40
Abbildung 8: Sekundäre Interventionen aufgeschlüsselt nach den primären Therapien .....	41
Abbildung 9: Initiales $\beta$ -hCG nach Therapie und Outcome .....	42
Abbildung 10: Initiales $\beta$ -hCG bei Ruptur und intakter Grav. tub. ....	43
Abbildung 11: $\beta$ -hCG-Werte in den unterschiedlichen Altersgruppen.....	44
Abbildung 12: $\beta$ -hCG-Verlauf nach Intervention .....	45
Abbildung 13: Auf „Tag 1“ normierte $\beta$ -hCG-Mittelwerte bis „Tag 7“ .....	47
Abbildung 14: Verhältnis der $\beta$ -hCG-Änderungen in der MTX-Therapie .....	48
Abbildung 15: $\beta$ -hCG mit und ohne zweiter Dosis MTX.....	50
Abbildung 16: ROC-Kurve für das Outcome in Bezug auf die initialen $\beta$ -hCG-Werte bei MTX-Therapie .....	51

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Therapieerfolg je initialem $\beta$ -hCG-Spiegel nach Lipscomb et al. (9) .....	26
Tabelle 2:	Therapieerfolg je initialem $\beta$ -hCG-Spiegel .....	46
Tabelle 3:	Spezifität und Sensitivität von unterschiedlichen Richtwerten bezüglich $\beta$ -hCG-Abfall.....	49
Tabelle 4:	Vergleich der Erfolgsraten zwischen Daten des LKH Graz und Limbscomb et al. (9) .....	54
Tabelle 5:	Sensitivität und Spezifität der Daten des LKH Graz in Bezug auf mögliche Cutoff-Level für die MTX-Therapie.....	55
Tabelle 6:	Teststatistik "Misserfolg > 1" vs. "Erfolg > 1" .....	57
Tabelle 7:	Teststatistik "Misserfolg < 1" vs. "Erfolg < 1" .....	57
Tabelle 8:	Koordinaten der ROC-Kurve für das Outcome in Bezug auf die initialen $\beta$ -hCG-Werte bei MTX-Therapie .....	57

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Schwangerschaften, die sich außerhalb des Uterus einnisten, treten in ca. 2% aller Schwangerschaften auf und befinden sich am häufigsten in einem der Eileiter. Eileiterschwangerschaften können mittels minimal-invasiver Chirurgie oder medikamentöser Therapie mit Methotrexat (MTX) behandelt werden. Einen maßgeblichen Faktor für die Therapieentscheidung stellt das Hormon  $\beta$ -hCG dar. Laut aktuellen Studien sinkt mit höherem initialen  $\beta$ -hCG die Rate an erfolgreichen medikamentösen Behandlungen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Erfolgsraten der am LKH-Univ. Klinikum Graz durchgeführten Therapien von Eileiterschwangerschaften.

**Methoden:** In einer retrospektiven Studie wurden Daten von Frauen mit Eileiterschwangerschaften, die zwischen inklusive 2004 und 2018 am LKH-Univ. Klinikum Graz behandelt wurden, zusammengefasst und analysiert. Als Hauptzielgröße wurde der Therapieerfolg festgesetzt, die sekundäre Intervention stellte die Nebenzielgröße dar. Einflussfaktoren waren die Therapiemethode, der  $\beta$ -hCG-Spiegel, sowie das mütterliche Alter.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 846 Eileiterschwangerschaften von 789 Patientinnen eingeschlossen werden. Davon wurden 116/144 (80,6%) Fälle erfolgreich mit einer MTX-Therapie behandelt, 334/356 (93,8%) Fälle wurden erfolgreich durch eine laparoskopische Salpingotomie therapiert und 321/322 (99,7%) Fälle konnten erfolgreich mit einer laparoskopischen Salpingektomie versorgt werden. Es bestanden signifikante Unterschiede in der Höhe der initialen  $\beta$ -hCG-Werte zwischen diesen drei Therapiegruppen ( $p < 0,01$ ). Bei initialen  $\beta$ -hCG-Werten  $< 2.000$  mIU/mL kam es zu signifikant besseren Erfolgsraten in der MTX-Therapie im Vergleich zu höheren  $\beta$ -hCG-Spiegeln ( $p < 0,01$ ). Mit einem Cutoff-Level der MTX-Therapie von 5.000 mIU/mL konnte zwar eine Sensitivität von 93%, jedoch eine Spezifität von nur 19,5% berechnet werden. Ein Cutoff-Level von 2.368,5 mIU/mL für die MTX-Therapie erreichte im vorliegenden Kollektiv eine Sensitivität von 78,1% und eine Spezifität von 59,3%.

**Diskussion:** Die Erfolgsrate der MTX-Therapie lag mit 80,6% über dem Durchschnitt der Vergleichsdaten aus der Literatur (63,8 – 92,5%). Wie erwartet konnten bessere Erfolgsraten bei niedrigeren initialen  $\beta$ -hCG-Spiegeln detektiert werden. Ein an die oben dargestellten Ergebnisse angepasstes Cutoff-Level für die primäre MTX-Therapie könnte die Notwendigkeit für sekundäre Interventionen senken. Daher sollte eine Änderung nach individuellen Richtlinien erwogen werden.

## Abstract

**Background:** Pregnancies that settle outside of the uterine cavity occur in 2% of all pregnancies and are most often located in one of the fallopian tubes. Tubal pregnancies can be treated with minimally invasive surgery or drug therapy with methotrexate (MTX). The hormone  $\beta$ -hCG is a key factor in therapy decision. According to recent studies, drug therapy with MTX is more likely to fail if the initial  $\beta$ -hCG level is high. This thesis focuses on the success rates of therapies carried out for ectopic pregnancies at the LKH-Univ. Klinikum Graz.

**Methods:** In a retrospective study, data from women with tubal ectopic pregnancies treated between 2004 and 2018 at the LKH-Univ. Klinikum Graz were summarized and analysed. The therapy success was set as the main outcome parameter, with secondary intervention as the secondary outcome parameter. Side parameters were the therapy method, the level of the hormone  $\beta$ -hCG and the maternal age.

**Results:** A total of 846 tubal pregnancies that occurred in 789 patients were included. Thereof, 116/144 (80.6%) cases were medicated successfully with MTX therapy, 334/356 (93.8%) cases were treated successfully with laparoscopic salpingotomy and 321/322 (99.7%) cases were treated successfully with laparoscopic salpingectomy. Significant differences were observed in the level of initial  $\beta$ -hCG between all three therapy groups ( $p < 0.01$ ). In MTX therapy, there was a significantly higher success rate if the initial  $\beta$ -hCG level was  $< 2,000$  mIU/mL compared to higher levels. With a cutoff level for MTX therapy of 5,000 mIU/mL, a sensitivity of 93% but a specificity of only 19.5% were calculated. A cutoff level set at 2,368.5 mIU/mL for MTX therapy reached a sensitivity and specificity of 78.1% and 59.3%, respectively, with the existing data.

**Conclusion:** With 80.6%, the success rate of MTX therapy was above average compared to data from the literature (63.8 – 92.5%). As expected, better success rates were detected with lower initial  $\beta$ -hCG levels. Since a cutoff level for primary MTX therapy adapted to the results presented above could reduce the need for secondary interventions, a change should be considered according to individual guidelines.

# 1 Einleitung

Im Jahr 1883 wurde die erste erfolgreiche Operation bei rupturiertem Eileiter aufgrund einer Eileiterschwangerschaft (EUG) von Lawson Tait durchgeführt (1). Seitdem hat sich die Kenntnis über Entstehung, Risikofaktoren, Komplikationen, Diagnostik und Therapie von EUG kontinuierlich erweitert und verbessert. Doch auch Veränderungen in der Bevölkerung, wie ein anderer Lifestyle und der Anstieg des durchschnittlichen mütterlichen Alters, sowie Fortschritte in der Medizin, wie assistierte Reproduktionstechniken und Verhütungsmethoden, z.B. Intrauterinpressare (IUD), nehmen wiederum Einfluss auf die Entstehung einer EUG (2–4). Laut einer US-amerikanischen Studie (5) aus dem Jahr 2017 sind rupturierte EUG heutzutage für 2,7% aller schwangerschaftsabhängigen Todesfälle verantwortlich. Die relative Häufigkeit von EUG wird mit 2% angegeben, wobei die außerklinische Behandlung vieler Patientinnen die exakte Abschätzung erschwert (6, 7). Somit stellt die EUG, trotz allen Fortschritts der Wissenschaft und Forschung, ein Zustandsbild mit potenziell lebensbedrohlichem Verlauf dar.

Ein Überblick über den aktuellen Wissensstand zum Thema EUG soll im theoretischen Teil dieser Arbeit gegeben werden. Um zu zeigen, wie erfolgreich sich die Theorie in die Praxis umsetzen lässt, wurden die Daten von Frauen mit EUG, die zwischen 2004 und 2018 an der Frauenklinik des LKH-Univ. Klinikum Graz behandelt wurden, erhoben und analysiert. Der rote Faden in dieser Diplomarbeit ist dabei das „Schwangerschaftshormon“ humanes Choriongonadotropin (hCG), welches Rückschlüsse auf das Alter der Schwangerschaft sowie auf ihre Überlebensfähigkeit zulässt (8). Einflüsse dieses Hormons auf die Therapieentscheidung und den Therapieerfolg bei EUG werden untersucht. Weiters kann das Level von  $\beta$ -hCG bei erstmaliger Präsentation der Patientinnen und die Wertekurve im Verlauf der Nachkontrollen statistisch dargestellt werden. Aktuell wird die Studie von Lipscomb et al. (9) zur Abschätzung des erwartbaren Therapieerfolges einer medikamentösen Behandlung mit Methotrexat (MTX) in Bezug auf die  $\beta$ -hCG-Werte herangezogen. Andere Studien (10–16) erläutern den Nutzen eines Cutoff-Levels für diese Art der Therapie, also eines Wertes, über welchen hinaus keine MTX-Therapie angewendet wird. Ein solches Cutoff-Level ist zurzeit am LKH-Univ. Klinikum Graz nicht im Therapieschema verankert, allerdings wird üblicherweise mit einer Obergrenze von 5.000 mIU/mL  $\beta$ -hCG im Serum für eine MTX-Therapie gearbeitet. Die gesammelten Daten erlauben auch Aussagen über die Erfolgsraten der unterschiedlichen Therapien, das Alter der Patientinnen mit EUG, sowie die Häufigkeit einer Ruptur bei Primärintervention.

# 1.1 Eileiterschwangerschaft

## 1.1.1 Definition

Eine ektope Schwangerschaft, auch Extrauterin gravidität (EUG) genannt, ist eine Schwangerschaft, die außerhalb der Uterushöhle auftritt. Nistet sich die befruchtete Eizelle in einem Bereich der Eileiter ein, wird dies als Eileiterschwangerschaft oder Tubargravidität (Grav. tub.) bezeichnet (7).

Die unterschiedlichen Bereiche der Eileiter sind wie folgt definiert (17):

- Der intramurale oder interstitielle Abschnitt bildet den Übergang vom Uterus zur Tube.
- Der Isthmus ist die engste Stelle und liegt kurz vor der Mündung in den Uterus.
- Die Ampulle legt sich von außen bogenförmig um den Eierstock.
- Der Tubentrichter (Infundibulum) öffnet sich zur Bauchhöhle und besitzt „fransenartige“ Ausläufer, sogenannte Fimbriae tubae uterinae, um die Eizelle bei Ovulation aufnehmen zu können.

## 1.1.2 Epidemiologie

In den meisten Fällen einer EUG kommt es zur Eileiterschwangerschaft; nur 4,5% aller EUG werden außerhalb der Eileiter beobachtet. Innerhalb der Tuben ist der häufigste Bereich der Einnistung die Ampulle mit 73% (18). Außergewöhnliche Einzelfälle bilden z.B. eine heterotope Schwangerschaft, bei der gleichzeitig sowohl eine EUG als auch eine intrauterine Schwangerschaft (IUG) besteht (19). Sogar bei Frauen nach Gebärmutterentfernung ohne vollständige Entfernung der Eileiter wurden Fälle von Tubargravidität berichtet (20).

Eine Grav. tub. tritt signifikant häufiger auf der rechten Seite auf (21–23). Fukada et al. (24) detektierten mit 55% eine signifikant häufigere Ovulation des rechten Eierstocks. Diese Asymmetrie könnte von einem Unterschied in der Gefäßversorgung der beiden Ovarien herführen: die rechte Vena (V.) ovarica mündet normalerweise in die V. cava, wohingegen die linke V. ovarica in die V. renalis mündet. Die Verbindung zwischen der linken V. ovarica und der V. renalis ist in der Regel senkrechter als die der Gegenseite, was zu einer höheren Temperatur im Eierstock oder zu einem Reflux von Blut führen könnte. Beide Faktoren könnten das Fruchtbarkeitspotential der Oozyten des linken Eierstocks reduzieren (22).

Studien besagen, dass sich die Inzidenz von EUG von 1970 bis 1992 auf das Sechsfache erhöht hat, seitdem allerdings konstant bleibt (25). Auf die Gründe wird im nachfolgenden Kapitel näher eingegangen.

### **1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren**

Das größte mutmaßliche Risiko für die Entstehung einer Eileiterschwangerschaft stellen Umstände dar, die die Migration der befruchteten Eizelle auf dem Weg zur Gebärmutter behindern oder verzögern (2). Eine bereits stattgehabte extrauterine Einnistung ist eine der stärksten Assoziationen für das Auftreten einer EUG (2, 26). Das Risiko einer erneuten EUG steigt mit der Anzahl der vorausgegangenen EUG. Barnhart et al. untersuchten symptomatische Frauen im ersten Trimester. Dabei hatten jene Patientinnen mit einer aktuellen EUG beinahe dreimal so häufig bereits eine EUG durchgemacht, als die Vergleichsgruppe mit aktueller IUG bzw. spontaner Fehlgeburt. Eine Theorie dafür bezieht sich auf dauerhafte Pathologien in den Tuben, die entweder schon vor der ersten Eileiterschwangerschaft bestanden haben oder im Zuge dieser verursacht wurden. Dies kann zu einer erhöhten Inzidenz in derselben Patientin führen (2, 26). Ob vorausgegangene spontane Fehlgeburten sowie induzierte Schwangerschaftsabbrüche ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer EUG nach sich ziehen, wird widersprüchlich diskutiert (2, 3, 27).

Auch verschiedene Ursachen für Infertilität bei der Frau sind vergesellschaftet mit ektopter Schwangerschaft. Am deutlichsten kann der Effekt bei Tubensterilität gezeigt werden, wobei sich das Risiko für eine EUG mit der Dauer der Unfruchtbarkeit erhöht (4, 27).

Ein weiterer Faktor, mit welchem in vielen Studien eine signifikante Veränderung des Risikos für EUG einhergeht, ist das mütterliche Alter. Frauen über 35 haben ein deutlich erhöhtes Risiko für eine ektope Einnistung einer Eizelle. Hingegen scheint ein Alter unter 25 eher protektiv zu sein (4, 26, 27).

#### **1.1.3.1 Direkte Veränderungen an den Eileitern**

Was viele Risikofaktoren gemeinsam haben, ist der direkte Effekt auf eine oder beide Tuben. Eine vorausgegangene Operation an den Tuben sowie intrauteriner Kontakt mit Diethylstilbestrol, einem synthetischen Östrogen, das früher zur Prävention von Fehlgeburten verschrieben wurde (28), können Schäden im Bereich der Tuben wie Vernarbungen oder Verklebungen nach sich ziehen. Gleichzeitig sind diese Risikofaktoren,

gemeinsam mit bekannten Pathologien der Tuben, signifikant am stärksten mit EUG assoziiert (2, 3, 26).

Weiters korreliert Endometriose mit dem Auftreten einer EUG (26). In einer Studie aus dem Jahr 2018 von Xia et al. (29) werden erstmals direkte Effekte von tubarer Endometriose auf die Tubenschleimhaut gezeigt: Es konnten eine niedrigere Frequenz von Zilienschlägen, prozentuell weniger Zilien-tragende Zellen, sowie schwächere und weniger Kontraktionen festgestellt werden. Zusätzlich kann die Entzündung der Tubenschleimhaut mit Ödem und Schädigung der Mukosa zu einer herabgesetzten Transportfunktion und zu Verklebungen der Tuben führen.

Ebenfalls auf die Folgen einer Entzündung zurückzuführen ist das erhöhte Risiko für eine EUG nach genitalen Infektionen durch Chlamydien, Gonorrhoe und allgemein entzündlichen Erkrankungen des Beckens (PID) (2, 3, 27, 29). Während einer bestehenden PID ist das Risiko allerdings nicht erhöht (2).

### **1.1.3.2 Verhütung**

Generell kommt es bei jeglicher Art von Verhütung zu weniger Schwangerschaften, sowohl intra- als auch extrauterin. Versagt die Verhütung, kommt es auf die verwendete Verhütungsmethode an, ob und wie sehr das Risiko für eine EUG erhöht ist (20, 30).

Bei der Sterilisation der Frau werden entweder die Eileiter entfernt, unterbrochen oder verschlossen (31). Kommt es trotz einer dieser Maßnahmen in weiterer Folge zu einer Schwangerschaft, ist das Risiko für eine extrauterine Einnistung neun Mal höher als in der Vergleichsgruppe ohne Sterilisation (30).

Die Verwendung eines Intrauterinpressars (IUD) erhöht im Fall einer Schwangerschaft das Risiko einer EUG (20, 30). Die Inzidenz beträgt dabei ca. 4%, wobei eine höhere Rate bei Gebrauch von Progesteron-IUD und weniger bei Verwendung von Kupferspiralen gefunden wurde (20). Während der Verwendung eines IUD wird außerdem eine Verschiebung der Häufigkeit einer EUG in den unterschiedlichen Abschnitten der Tuben festgestellt. Bei einem IUD in situ befindet sich das Schwangerschaftsprodukt häufiger weiter distal (18). Auch nach Entfernung einer Spirale wird ein erhöhtes Risiko für EUG nachgewiesen (27, 30). Weiters wird aufgezeigt, dass eine vorausgegangene Verwendung eines IUD an sich zu einem erhöhten Risiko für EUG führt, und nicht, wie vermutet, durch die Assoziation von IUD und Infektionen (27).

Widersprüchliche Ergebnisse werden zu oralen Kontrazeptiva beschrieben (27, 30). Eine Studie zur Notfallpille (32) zeigte keine erhöhte Rate an EUG bei dieser Art der Notfallverhütung.

### **1.1.3.3 Lifestyle**

Wie bereits oben erwähnt, hat das Alter einer Frau erwiesenermaßen Einfluss auf ihr Risikoprofil für das Auftreten einer EUG. In den letzten Jahren war eindeutig ein Trend zu höherem mütterlichen Alter bei Geburten festzustellen. Nach Angaben der Statistik Austria hat sich das Durchschnittsalter aller gebärenden Frauen in Österreich von 26,1 Jahren im Jahr 1984 auf 31,0 Jahre im Jahr 2018 deutlich erhöht. Was das mütterliche Durchschnittsalter bei der ersten Geburt betrifft, sind Frauen heutzutage 5,9 Jahre älter als im Jahr 1984 (33).

Rauchen wurde als weiterer Risikofaktor einer EUG identifiziert (3, 27). Dabei scheint das Risiko dosisabhängig zu sein (27). Für den zugrundeliegenden Pathomechanismus wird eine Beeinflussung der Tubenmotilität durch Rauchen angenommen. Überlegt wird allerdings auch, ob Rauchen generell mit einem bestimmten Lebensstil einhergeht, der mit einem höheren Risiko für EUG assoziiert wird (3).

Sowohl mehrere Sexualpartner als auch frühe sexuelle Aktivität korrelieren mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für EUG (3). Dieser Einfluss wird zurückgeführt auf die erhöhte Rate an sexuell übertragbaren Erkrankungen, die bei Frauen mit einer höheren Anzahl an Sexualpartnern gefunden werden kann (3, 34).

Auch psychische Faktoren spielen eine Rolle. So wird das Auftreten von EUG vermehrt bei Patientinnen mit psychiatrischen Erkrankungen wie Depressionen, Ängsten, Anpassungsstörungen und somatoformen Störungen beobachtet (26).

### **1.1.3.4 Künstliche Befruchtung**

Das Risiko durch eine künstliche Befruchtung, auch assistierte Reproduktion (ART) genannt, eine EUG zu erleiden ist mit ca. 1,7% nicht höher als in der Normalbevölkerung. Bei einer ART gibt es allerdings wiederum Umstände und Techniken, die die Rate an EUG erhöhen. So ist z.B. eine EUG wahrscheinlicher, wenn nicht nur ein Embryo, sondern mehrere in demselben Zyklus transferiert werden. Die Wahrscheinlichkeit erhöht sich stetig mit der Anzahl an transferierten Embryonen. Weiters haben Frauen, die in der Vergangenheit bereits einen ART-Zyklus durchlaufen haben, häufiger eine ektopre Einnistung. Wenn das follikelstimulierende Hormon (FSH) als Methode zur Stimulation der

Ovarien verwendet wird, können häufiger EUG bei höheren Dosierungen beobachtet werden. Dieser Effekt wird vor allem bei Dosierungen über 3.500 internationale Einheiten sichtbar. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass höhere Hormonspiegel zu einer höheren Kontraktionsfähigkeit der Gebärmutter führen, woraus retrograde Bewegungen in die Eileiter folgen können. Weniger EUG werden im Vergleich dazu bei dem Transfer von zuvor eingefrorenen Embryonen beobachtet, bei dem es seltener zu einer ovariellen Hyperstimulation kommt (4).

#### **1.1.4 Symptome**

Die Hauptsymptome einer EUG sind Unterbauchschmerzen, vaginale Blutung und eine Verzögerung bzw. das Ausbleiben der Regelblutung (2, 20, 25, 35). Eine mäßige bis starke Blutung tritt signifikant häufiger auf als eine schwache bis keine Blutung (2). Typischerweise ist die Blutung intermittierend und übersteigt die Menge der normalen Menstruationsblutung nicht. Die Schmerzen werden üblicherweise als krampfartige abdominale Schmerzen oder Beckenschmerzen beschrieben und können einseitig oder diffus auftreten (25).

Die genannten Hauptsymptome müssen allerdings nicht zwingend auftreten. Zusätzlich oder auch als alleinige Symptome können Synkopen, Diarrhoe und Erbrechen vorkommen und sollten ernst genommen werden (36).

Differentialdiagnostisch können dieselben Symptome auch bei einer spontanen Fehlgeburt auftreten. Es wird daher geraten, bei Frauen mit oben genannten Beschwerden so lange von einer EUG auszugehen, bis diese mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (2). Im Rahmen einer Studie von Barnhart et al. (37) wurden unter symptomatischen Patientinnen im ersten Trimester 20,2% EUG, 53,1% spontane Fehlgeburten und 26,6% intrauterine Schwangerschaften diagnostiziert.

#### **1.1.5 Diagnose**

Obwohl die Inzidenz einer EUG über die letzten 30 Jahre angestiegen ist, konnte die Rate an Todesfällen gesenkt werden. Dies wird zurückgeführt auf eine frühere Diagnose und somit auch Behandlung, sowie Fortschritte in der Therapie (8). Eine EUG zu erkennen bevor die Tube beschädigt und die Patientin hämodynamisch instabil wird, verbessert den Ausgang des Falls (3).

Häufig werden die Patientinnen zwischen der 6. und der 8. Schwangerschaftswoche vorstellig (20). Eine frühe Diagnose vor der 6. Schwangerschaftswoche findet signifikant häufiger bei weiter distal bis zu abdominal gelegenen Einnistungen statt (18).

In einem Notfall gilt: Die effektivste Methode, um eine EUG auszuschließen, ist es, eine intrauterine Schwangerschaft richtig zu erkennen (38). Zu identifizieren, ob sich der Embryo intra- oder extrauterin eingenistet hat, ist von großer Wichtigkeit. Wenn bei einer Frau fälschlicherweise eine IUG statt einer EUG diagnostiziert wird, wird sie möglicherweise nicht intensiv genug kontrolliert und es können im weiteren Verlauf Komplikationen, wie z.B. eine Ruptur des Eileiters und dadurch starke intraabdominale Blutungen, auftreten. Wird andererseits bei einer IUG irrtümlich eine EUG bzw. eine nicht lebensfähige Schwangerschaft angenommen, könnte die Patientin unnötigen chirurgischen oder medikamentösen Maßnahmen ausgesetzt werden. Gleichzeitig wäre damit eine potenziell lebensfähige Schwangerschaft gefährdet (37).

Die Laparoskopie gilt als Goldstandard in der Diagnostik einer EUG. Seit sich allerdings die Sensitivität und Spezifität der heutzutage üblichen Tests verbessert hat und ein akkurater Algorithmus für diese Diagnose besteht, wird die Laparoskopie zwar in der Therapie häufig eingesetzt, als Diagnostikmittel ist sie allerdings obsolet (8).

Die sicherste und kosteneffektivste Diagnosemethode ist eine Kombination aus transvaginalem Ultraschall und einer quantitativen  $\beta$ -hCG-Messung. Die Sensitivität dafür beträgt in etwa 96%, die Spezifität 97% (39). Dieses Vorgehen wird auch an der Frauenklinik des LKH-Univ. Klinikum Graz hauptsächlich angewendet.

### **1.1.5.1 Humanes Choriongonadotropin**

Es gibt drei menschliche Gonadotropine: FSH, luteinisierendes Hormon (LH) und hCG. Diese sind Proteine und bestehen aus je zwei Peptid-Ketten. Die alpha-Ketten sind in allen drei Hormonen ident, wohingegen sich die beta-Ketten unterscheiden und jeweils die spezifische Funktion bestimmen. Produziert wird hCG von der Plazenta nach der Implantation der befruchteten Eizelle. Es bindet am LH-Rezeptor und fördert den Gelbkörper und dessen Produktion von Progesteron, um die Schwangerschaft zu erhalten und das Wachstum des Fetus zu unterstützen (40). Weiters gilt  $\beta$ -hCG als Indikator für die Aktivität der Schwangerschaft (18).

$\beta$ -hCG kann mit der Radioimmunoassay-Methode quantitativ ab einem Wert von 2 mIU/mL bestimmt werden. Damit kann das Hormon im mütterlichen Serum bereits acht Tage nach

dem LH-Anstieg, der den Eisprung auslöst, detektiert werden (8, 40). Ein  $\beta$ -hCG-Level unter 5 mIU/mL wird als negativ bezeichnet, womit eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden kann (41).

#### **1.1.5.1.1 Einflussfaktoren**

Verschiedene Faktoren nehmen Einfluss auf die Höhe der  $\beta$ -hCG-Konzentration im mütterlichen Serum. Betrachtet man die Verteilung von EUG, so werden signifikant niedrigere  $\beta$ -hCG-Level beobachtet, je weiter abdominal sich das Ei eingenistet hat (18). Wiederum wirkt sich auch das mütterliche Alter aus: Die Serumkonzentration von  $\beta$ -hCG nimmt bei der frühen Schwangerschaft mit dem Alter der Mutter ab. Da hCG nur von den Trophoblastenzellen der Plazenta produziert wird, könnte dies auf eine funktionale Schwäche oder eine verzögerte Proliferation von Trophoblastenzellen im fortgeschrittenen Alter hindeuten (42). Hier wird außerdem ein Zusammenhang damit vermutet, dass bei Erstgebärenden, also durchschnittlich jüngere Frauen, höhere  $\beta$ -hCG-Werte im Vergleich zu multigraviden Patientinnen gefunden werden (33, 43). Ebenso hat das Geschlecht des Fetus einen Effekt auf  $\beta$ -hCG: In multiplen Studien wurde ein höherer Wert bei weiblichen Feten im zweiten und dritten Trimester beobachtet (44). Eine Aussage über das Hormon in einem früheren Stadium treffen Yaron et al. (44), die bereits in der dritten Woche nach der Befruchtung signifikant höhere  $\beta$ -hCG-Level bei Müttern von Mädchen nachweisen. Die Studiengruppe vermutet plazentare Gründe dahinter, allerdings ist dies nicht bestätigt bzw. vollständig geklärt. Xiong et al. (45) berichten von höheren  $\beta$ -hCG-Werten bei männlichen Feten an Tag 11 nach der Befruchtung, jedoch wird dieses Phänomen auf die ART zurückgeführt.

#### **1.1.5.1.2 Quantitative $\beta$ -hCG-Werte**

Es muss betont werden, dass ein einzelner  $\beta$ -hCG-Wert allein wenig Aussagekraft besitzt (46). Zwar wurden in Studien (8, 38, 47) durchschnittlich niedrigere  $\beta$ -hCG-Level bei Frauen mit EUG im Vergleich zu Frauen mit IUG bewiesen, allerdings treten immer wieder Fälle auf, bei denen ein Serumwert von 100.000 mIU/mL  $\beta$ -hCG überstiegen wird, obwohl eine EUG vorliegt (38, 47). Somit kann mit einem isoliert gemessenen  $\beta$ -hCG-Wert keine Aussage darüber getroffen werden, ob es sich um eine IUG, eine EUG oder eine spontane Fehlgeburt handelt und ein Cutoff-Level für EUG, das in manchen Protokollen verwendet wird, erscheint nicht sinnvoll (8, 38, 46). In Bezug auf die Therapien bei EUG steigt die Notwendigkeit eines operativen Vorgehens mit höheren  $\beta$ -hCG-Werten an (48).

Was allerdings mit einem alleinigen quantitativen  $\beta$ -hCG-Wert beantwortet werden kann, ist, ob die Schwangerschaft im transvaginalen Ultraschall zu sehen sein sollte (8). In den meisten Fällen kann eine Schwangerschaft erstmals bei einem Level zwischen 1.000 und 2.000 mIU/mL  $\beta$ -hCG im Ultraschall detektiert werden. Viele Studiengruppen arbeiten mit einer sogenannten „discriminatory zone“ von 1.500 oder 2.000 mIU/mL (37, 38, 41, 47, 49, 50). Kann bei einem  $\beta$ -hCG > 2.000 mIU/mL kein Schwangerschaftsprodukt im Ultraschall gefunden werden, wird empfohlen, die Messung in 12 – 24 Stunden zu wiederholen, da dies vor allem in Kombination mit vaginaler Blutung auf eine komplette spontane Fehlgeburt hinweisen kann (8).

#### **1.1.5.1.3 $\beta$ -hCG-Verlauf – steigende Werte**

Im Besonderen bei  $\beta$ -hCG-Werten unter der „discriminatory zone“ ist der Verlauf des Hormons das wichtigste diagnostische Tool, da im transvaginalen Ultraschall keine Hinweise auf eine Schwangerschaft erwartet werden können (41).

Bei einer IUG wird ein physiologischer  $\beta$ -hCG-Anstieg durch einen degressiven Verlauf dargestellt, bis es bei etwa 100.000 mIU/mL zu einem Stillstand kommt. Vor allem vor dem 41. Tag der Schwangerschaft ist der Verlauf annähernd linear, weshalb die Verdopplung des Wertes binnen zwei Tagen zur Überprüfung der Lebensfähigkeit der Schwangerschaft verwendet wird (8, 51). Andererseits bestehen Studien (51, 52), in denen bei intakten IUG ein langsamerer Anstieg dokumentiert wurde und somit eine zurückhaltendere Einstellung empfohlen wird, besonders, wenn der initiale  $\beta$ -hCG-Spiegel 1.500 mIU/mL übersteigt. Barnhart et al. berechnen bei symptomatischen aber lebensfähigen IUG einen  $\beta$ -hCG-Mindestanstieg von 38% nach zwei Tagen bei initial 3.500 mIU/mL, bei Werten von 5.000 mIU/mL beträgt der prognostizierte Anstieg sogar nur 33% (52). Zuspruch erhalten diese neu definierten Kurven durch eine Studie von Seeber et al. (53), die mit den erweiterten Grenzen im Durchschnitt um 2,5 Tage früher die Diagnose einer EUG stellen konnten.

Die Bestimmung des erwartbaren Anstiegs von  $\beta$ -hCG ist ein wichtiger Schritt für die Diagnose einer nicht lebensfähigen Schwangerschaft (51). Jedoch zeigt ein unverhältnismäßiger Anstieg nur an, dass sich die Schwangerschaft nicht ideal entwickelt, unabhängig davon, ob diese intra- oder extrauterin lokalisiert ist. Somit liegt auch bei Patientinnen mit einer EUG typischerweise ein viel geringerer Anstieg von  $\beta$ -hCG vor, als physiologisch wäre (8). Ein normaler Verlauf kann jedoch niemals vollends eine EUG oder eine Fehlgeburt ausschließen (51).

#### **1.1.5.1.4 $\beta$ -hCG-Verlauf – Plateau und fallende Werte**

Als Plateau wird eine Veränderung von  $\beta$ -hCG unter 10 – 15% bezeichnet, also weder ein Anstieg noch ein Abfall darüber hinaus. Plateau-Phasen sind am aussagekräftigsten für eine EUG (8).

Erfolgt erst ein normaler Anstieg, der dann in einen Abfall übergeht, ist eine spontane Fehlgeburt am wahrscheinlichsten (53).

Fallende Werte weisen auf eine nicht lebensfähige Schwangerschaft hin; das kann eine gescheiterte IUG oder eine EUG sein. Die Abnahme von  $\beta$ -hCG in spontanen Fehlgeburten kann durch eine quadratische Funktion dargestellt werden. Ein deutlich rascherer Rückgang wird bei initial höheren Werten beobachtet (41, 54). Ist der Abfall des Hormons geringer als 21% in zwei Tagen oder geringer als 60% in sieben Tagen, so müssen entweder zurückgebliebene Trophoblastenzellen oder eine EUG in Betracht gezogen werden (41). Frauen mit einem Abfall von  $\beta$ -hCG sollten beobachtet und ihre Werte mit veröffentlichten erwartbaren Kurvenverläufen verglichen werden (50). Typischerweise ist der  $\beta$ -hCG-Abfall bei einer EUG langsamer im Vergleich zu spontanen Fehlgeburten (46).

Die Dauer des Rückgangs bei EUG bis zum negativen  $\beta$ -hCG-Level, also einem Wert unter 5 mIU/mL, variiert in verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien. Hauptsächlich beeinflusst ein Cutoff-Level für  $\beta$ -hCG die Zeit bis zur vollständigen Resolution. Als Median bei abwartendem Verhalten werden 8 – 38 Tage beschrieben. Bei MTX-Therapie vergehen im Mittel 38 Tage bis zum negativen  $\beta$ -hCG-Wert und bei operativer Entfernung der betroffenen Tube beträgt der Median 5 – 12 Tage (48, 54–56). Mavrelos et al. (54) vermerken weiter, dass bei 90% der Patientinnen ein negativer  $\beta$ -hCG-Wert innerhalb von 7 Wochen erreicht wird. Andere Faktoren, die diese Dauer beeinflussen, sind die absolute maximale  $\beta$ -hCG-Konzentration, die Vollständigkeit des Abgangs aller Trophoblastenzellen, die individuelle Geschwindigkeit der Ausscheidung des Hormons und die Art der Therapie (55). Der Durchmesser des Schwangerschaftsproduktes lässt weder Rückschlüsse auf die erwartbare Dauer bis zur Resolution noch auf die absolute Höhe von  $\beta$ -hCG zu; wahrscheinlich weil der wahre Durchmesser bei Messungen durch Ödeme und Blut in der Tube verfälscht wird (48, 54).

#### **1.1.5.2 Transvaginaler Ultraschall (TVUS)**

In den letzten 20 – 40 Jahren und somit nach der Einführung von bestimmten Kriterien zur Beurteilung einer möglichen Schwangerschaft hat sich die Technologie in der Sonographie

erheblich weiterentwickelt. Somit kann heutzutage bereits viel früher eine zuverlässige Diagnose mittels TVUS gestellt werden (47, 57).

Wie oben bereits erwähnt, können in den meisten Fällen ab Werten von ca. 1.500 – 2.000 mIU/mL  $\beta$ -hCG Strukturen einer Schwangerschaft in einem TVUS erkannt werden. Darunter ist es zwar nicht regelmäßig, aber auch nicht ausgeschlossen, schwangerschaftsspezifisches Material zu identifizieren, beispielsweise wurde eine Fruchthöhle bei einem Wert von 390 mIU/mL beobachtet (47). Bei EUG werden typischerweise niedrigere  $\beta$ -hCG-Werte im Vergleich zu IUG desselben Gestationsalters detektiert, weshalb eine EUG oft schon bei deutlich niedrigerem  $\beta$ -hCG-Spiegel im TVUS erkenntlich ist (8).

Das früheste Anzeichen einer Schwangerschaft im TVUS ist eine Fruchthöhle, auch Gestationssack genannt. Das Vorkommen einer solchen schließt grundsätzlich eine ektopie Einnistung aus (8). Mögliche Differentialdiagnosen sind intrauterine Flüssigkeitsansammlungen von Blut oder anderen Sekreten, die eine Fruchthöhle imitieren. Ein solcher Pseudogestationssack kann auch bei einer EUG oder einem Abort vorkommen (8, 57). Die Diagnose einer IUG ist erst gesichert, wenn in der Flüssigkeit ein Dottersack oder ein Embryo wahrgenommen wird. Bei einer intrauterinen Flüssigkeitsansammlung und einem positiven  $\beta$ -hCG sollte so lange von einer Fruchthöhle und folglich von einer IUG ausgegangen werden, bis das Gegenteil eindeutig bewiesen ist, damit bei einer lebensfähigen Schwangerschaft nicht interveniert wird. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Flüssigkeit schlussendlich als echter Gestationssack erweist, ist mit über 99% außerordentlich hoch (57).

Bereits in den 1980er Jahren wurden Zeichen im TVUS als Hilfsmittel zur frühen Diagnose von IUG bei (noch) nicht erkennbarem Dottersack oder Embryo beschrieben. Das sogenannte „double sac sign“ (DSS) ist definiert als zwei konzentrische hyperechogene Ringe oder Kanten (58). Das „intradecidual sign“ (IDS) wurde beschrieben als ein Gestationssack oder eine Flüssigkeitsansammlung mit deutlich dickerer Gebärmutter Schleimhaut auf einer Seite, die nicht unterbrochen ist und im Ultraschall als gerade Linie erscheint (59). Mittlerweile wurde allerdings herausgefunden, dass diese Zeichen oft gar nicht vorhanden sind und auch keine prognostische Bedeutung über den Verlauf einer IUG besitzen. Weiters sind DSS und IDS zwar klar definiert, in der Praxis allerdings abhängig von der subjektiven Einschätzung des Arztes/der Ärztin. Die Übereinstimmung über Vorhandensein eines Zeichens von zwei verschiedenen geübten Beurteilern war in der Studie von Doubilet (57) äußerst gering.

Dem gegenüber ist nicht jede tubare Masse ohne Dottersack, Embryo oder Herzaktivität mit absoluter Sicherheit eine EUG, sondern kann auch eine Corpus-luteum-Zyste darstellen, die mit einer frühen IUG assoziiert ist (8).

Ackermann et al. (35) beobachteten in 14,4% der EUG eine oder multiple gut abgrenzbare, ca. 1 – 5 mm große, zystische Strukturen im Endometrium ohne Anschluss an die Gebärmutterhöhle. Bei 5,8% aller Studienteilnehmerinnen war dies das einzige Zeichen, das auf eine EUG hinwies. Vier von fünf Patientinnen mit Endometriumzysten wurden letztendlich definitiv mit einer EUG diagnostiziert. Anhand von Endometriumzysten kann keine EUG verifizieren werden. Allerdings sollten sie nicht mit einer Fruchthöhle verwechselt werden und dem Arzt/der Ärztin die Möglichkeit einer EUG bewusst machen.

Die Sensitivität, Spezifität und der positive Vorhersagewert (PPV) variieren je nach Einschlusskriterien für die Untersuchung. Wird die Diagnose nur gestellt, wenn ein Dottersack oder Embryo im TVUS sichtbar ist, beträgt die Sensitivität beinahe 100% und der PPV 98% für die Identifikation einer EUG. Wird bereits eine extrauterine Masse ohne Dottersack oder Embryo eingeschlossen, werden signifikant mehr diagnostische Fehler gemacht (37). Verschiedene Studien bestätigen außerdem den Einfluss von  $\beta$ -hCG über oder unter der „discriminatory zone“ (37, 39, 49). Eine korrekte Diagnose ist bei  $\beta$ -hCG-Level über 1.500 mIU/mL drei Mal häufiger als darunter (49). In einem unselektierten Patientinnenkollektiv konnten 90% aller IUG und 73,9% aller EUG mit einem einzelnen TVUS korrekt erkannt werden. Schwangerschaften, die mit dem ersten Ultraschall nicht eindeutig zugeteilt werden können, werden als „pregnancy of unknown location“ (PUL) bezeichnet und müssen engmaschig beobachtet werden, da sich in dieser Gruppe ca. 25% aller EUG befinden (60).

### **1.1.5.3 Progesteron im Serum**

Progesteron-Werte im mütterlichen Serum von über 25 ng/mL weisen auf eine intakte Schwangerschaft hin. Demgegenüber sind Progesteron-Werte < 5 ng/mL mit einer nicht überlebenschäftigen Schwangerschaft assoziiert, gleich ob intra- oder extrauterin (8). Eine normal entwickelte Schwangerschaft wird bei < 5 ng/mL Progesteron nur in 0,16% der Fälle festgestellt (61).

Ein großer Nachteil dieser Methode ist, dass der Test sehr lange, nämlich mehrere Tage, dauern kann, was ihn nur sehr begrenzt nützlich macht (8). Ein einzelnes Progesteron-Level für die Diagnose einer EUG besitzt nur eine Sensitivität von 15% (39). Weiters wird bei

einer Kombination verschiedener Diagnostikmethoden eine höhere Sensitivität beobachtet, wenn das Serum-Progesteron überhaupt nicht miteinbezogen wird (38, 39).

#### **1.1.5.4 Dilatation und Curettage (D&C)**

Eine D&C wird nur dann eingesetzt, wenn eine intakte IUG durch andere Diagnostikmethoden, wie TVUS und dem  $\beta$ -hCG-Verlauf, ausgeschlossen werden kann. Werden im Curettage-Material oder im Gewebe eines spontanen Abgangs Chorionzotten nachgewiesen, ist, bis auf den seltenen Fall einer heterotopen Schwangerschaft, eine EUG ausgeschlossen (8). Lassen sich im Material einer Curettage keine Chorionzotten darstellen, ist eine EUG sehr wahrscheinlich (39).

Fortschritte vor allem in der Sonographie haben den Gebrauch einer D&C beinahe vollständig verdrängt. Einzig bei der Diagnose unter der „discriminatory zone“ wird eine D&C noch in manchen Fällen zu Hilfe genommen (8).

#### **1.1.6 Komplikationen**

Die wichtigste Komplikation einer EUG ist eine Ruptur des betroffenen Eileiters. In den Jahren 2011 – 2013 wurden 2,7% aller schwangerschaftsabhängigen Todesfälle auf rupturierte ektope Schwangerschaften zurückgeführt (5).

Symptome einer rupturierten EUG sind z.B. Zeichen von Schock wie Hypotension und Tachykardie, sowie ein Loslassschmerz. Betroffene Patientinnen müssen notfallmäßig behandelt werden (25).

Obwohl ein Riss des Eileiters mit höheren  $\beta$ -hCG-Werten sowie einem größeren Volumen des Schwangerschaftsproduktes häufiger auftritt (62, 63), können niedrigere oder fallende  $\beta$ -hCG-Level niemals eine Ruptur ausschließen (38, 41). Beispielsweise wurde von einem Fall einer Patientin mit Eileiterruptur und einem  $\beta$ -hCG-Wert von  $< 10$  mIU/mL berichtet (64).

Bei Therapieversagen von Methotrexat rupturiert der Eileiter im Mittel nach 14 Tagen, die längste Zeit bis zur Ruptur betrug in der Studie von Lipscomb et al. 32 Tage (65).

#### **1.1.7 Therapie**

Die meisten aller Fälle von EUG können, vor allem wenn sie früh erkannt werden, erfolgreich mit minimalinvasiver Chirurgie oder medikamentöser intramuskulärer (i.m.) Behandlung mit Methotrexat therapiert werden. Bei einer hämodynamisch instabilen Patientin ist eine sofortige Operation indiziert (7).

Alle Maßnahmen, die bei einer Eileiterschwangerschaft getroffen werden müssen, führen zum Verlust des Embryos (20).

### **1.1.7.1 Abwartendes Verhalten**

Wie auch bei einer Fehlgeburt einer IUG kann ein Abgang einer EUG spontan und ohne Einwirken erfolgen (64, 66). Voraussetzungen für ein ärztliches Abwarten sind hämodynamisch stabile Patientinnen, die nur minimale Beschwerden und keine Zeichen für eine intraabdominale Blutung zeigen. Weiters sollten die  $\beta$ -hCG-Level im Verlauf sinken (39, 48, 67, 68). Faktoren, die einen Erfolg des abwartenden Verhaltens begünstigen, sind ein Durchmesser des Embryos  $< 3$  cm und keine sichtbare Herzaktivität im TVUS (39). Das Zuwarten sollte abgebrochen werden, sobald Anzeichen dafür auftreten, dass sich die Schwangerschaft nicht zurückbildet. Diese sind z.B. eine Verstärkung der Symptome, ein  $\beta$ -hCG-Plateau oder -Anstieg, sowie eine Vergrößerung der adnexalen Masse im TVUS (64). Die Verlaufskontrollen müssen engmaschig erfolgen: Zu Beginn jeden zweiten Tag, danach einmal wöchentlich, bis der  $\beta$ -hCG-Wert zum Normalzustand zurückkehrt (66).

Der  $\beta$ -hCG-Wert ist ein viel diskutiertes Thema in Bezug auf das abwartende Management. Einerseits wird in Studien bestätigt, dass sich mit höheren  $\beta$ -hCG-Werten die Notwendigkeit einer weiteren Therapiemaßnahme signifikant erhöht (48, 64). Shalev et al. (64) berichten von nur 6,7%-igem Erfolg des abwartenden Managements bei Patientinnen mit  $\beta$ -hCG-Werten  $> 2.000$  mIU/mL im Vergleich zu 60% Erfolgsrate bei Werten  $< 2.000$  mIU/mL. Korhonen et al. (48) zeigen einen Therapieerfolg von 25% bei  $\beta$ -hCG  $> 2.000$  mIU/mL und dem entgegen eine Erfolgsrate von 88% bei  $\beta$ -hCG-Werten  $< 200$  mIU/mL. Daher werden unterschiedliche Empfehlungen zum  $\beta$ -hCG-Cutoff-Level für das abwartende Verhalten abgegeben (2.000 mIU/mL (64), 1.500 mIU/mL (39, 48, 67)). Vereinzelt kann diese Therapiemethode allerdings auch in Fällen von  $> 10.000$  mIU/mL  $\beta$ -hCG erfolgreich sein (48). Andererseits will man durch den Verlauf des Hormonwertes eine Aussage treffen, ob allein durch Abwarten eine vollständige Resolution erreicht werden kann. Korhonen et al. (48) berichten von einer Misserfolgsrate von 65%, wenn der  $\beta$ -hCG-Wert nach sieben Tagen  $> 64\%$  des initialen Wertes entspricht.

### **1.1.7.2 Methotrexat (MTX) intramuskulär**

Methotrexat ist ein Antimetabolit, der die Synthese, Reparatur und Vervielfältigung der DNA durch Bindung an die Dihydrofolatreduktase verhindert. Der Wirkstoff beeinflusst alle schnell proliferierenden Zellen wie z.B. Knochenmark, Schleimhäute, respiratorisches

Epithel, maligne Zellen sowie Trophoblastengewebe (69). MTX i.m. wurde 1982 erstmals von Tanaka et al. zur Therapie einer EUG erfolgreich eingesetzt (70).

Zu den möglichen Nebenwirkungen von Methotrexat zählen Knochenmarksuppression, erhöhte Leberenzyme, Ausschlag, Haarausfall, Stomatitis, Erbrechen und Durchfall. Diese sind abhängig von der Dosis und der Art der Applikation (14, 39).

Einschlusskriterien für eine MTX-Therapie bei EUG sind hämodynamische Stabilität, der Ausschluss einer IUG, sowie ein genügend hohes Maß an Compliance, um verlässlich zu den Verlaufskontrollen zu erscheinen (67, 69). Folgende Kontraindikationen gibt das „Royal College of Obstetricians and Gynaecologists“ an (67):

- Bekannte Sensitivität auf MTX
- Chronische Lebererkrankungen
- Pathologische Blutveränderungen (z.B. Leukämie, Thrombozytopenie, Knochenmarksdysplasie, schwere Anämie (69))
- Aktive Lungenerkrankung
- Immunschwäche
- Magengeschwüre
- Stillen

Generell werden sehr aktive EUG eher von der medikamentösen Therapie ausgeschlossen, da diese ein hohes Risiko einer Ruptur mit sich bringen, falls sie nicht sogar bereits zur Ruptur geführt haben. Dazu zählen EUG, die mit einem erheblichen Hämato-peritoneum oder mit großen Schmerzen einhergehen, sowie EUG, die hohe  $\beta$ -hCG-Werte, eine fetale Herzaktivität oder einen großen Durchmesser der Schwangerschaft, z.B. > 4 cm, aufweisen (8, 66). Die genannten Kriterien werden auch als relative Kontraindikationen bezeichnet (8). Vor der Verabreichung von MTX sollte eine Laboruntersuchung angefordert werden, um Serum-Kreatinin und Leber-Transaminasen zu überprüfen, sowie eine Knochenmarksdysfunktion ausschließen zu können. Häufig werden diese Labortests eine Woche nach MTX-Gabe wiederholt (69).

Es gibt drei verschiedene veröffentlichte Protokolle für die Gabe von MTX bei EUG (69):

1. „single-dose“
2. „two-dose“
3. „fixed multidose“

Das „single-dose“-Protokoll wird, bei ähnlichen Erfolgsraten zu den anderen Protokollen, mit einem niedrigeren Risiko für toxische Nebenwirkungen von MTX assoziiert, wird besser

von den Patientinnen akzeptiert und bringt im Durchschnitt niedrigere Kosten mit sich. Deswegen hat sich diese Methode gegenüber den älteren Protokollen mit mehr Dosen durchgesetzt (65, 71). Da außerdem die „single-dose“-Variante am LKH-Univ. Klinikum Graz Anwendung findet, wird in dieser Arbeit hauptsächlich auf dieses Protokoll eingegangen.

#### **1.1.7.2.1 „Single-dose“-Protokoll**

Beim ursprünglichen „single-dose“-Protokoll wird der Patientin 50 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche MTX i.m. an Tag 1 der Therapie injiziert. Danach wird an den Tagen 4 und 7 der mütterliche  $\beta$ -hCG-Spiegel im Serum gemessen. Nur wenn das  $\beta$ -hCG-Level zwischen den Tagen 4 – 7 nicht um mindestens 15% gesunken ist, wird eine Woche nach der ersten Gabe eine weitere Dosis MTX i.m. (50 mg/m<sup>2</sup>) verabreicht. Bei einem ausreichend gefallenem  $\beta$ -hCG-Wert an Tag 7 werden weitere Nachsorgekontrollen mit Messung des  $\beta$ -hCG-Wertes wöchentlich durchgeführt, bis ein Wert von < 15 mIU/mL nachgewiesen wird. Ein weiterer Zyklus MTX wird dann geplant, wenn in zwei aufeinanderfolgenden Wochen ein  $\beta$ -hCG-Plateau oder ein -Anstieg gemessen wird (72).

Die Erfolgsraten bei diesem Schema reichen von 63,8 – 92,5% (9, 12–16, 65, 73–77). Zu beachten sind allerdings die unterschiedlichen Einschlusskriterien der Studien, z.B. variiert das  $\beta$ -hCG-Cutoff-Level; weiters wird eine zusätzliche Dosis in manchen Arbeiten als Misserfolg gewertet (16). Mehr als eine Dosis ist in 18 – 43,4% notwendig (9, 15, 16, 74, 78).

Ähnlich dem abwartenden Management begünstigen verschiedene Faktoren den Ausgang der Therapie. Wird vor Therapiebeginn eine fetale Herzaktivität im TVUS erkannt, sinkt die Wahrscheinlichkeit eines Erfolges (9, 15, 79). Lipscomb et al. (9) berichten von einer Erfolgsrate von 80,4% bei einem Patientinnenkollektiv mit fetaler Herzaktivität im Vergleich zu 93,1%, wenn keine Herzaktivität nachgewiesen werden kann. Der wohl wichtigste Prädiktor für einen Therapieerfolg ist der initiale  $\beta$ -hCG-Spiegel. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass mit höherem  $\beta$ -hCG-Wert zu Beginn der Therapie die Erfolgsrate signifikant abnimmt (9, 12, 15, 16, 73, 74, 77). Laut Cohen et al. (73) kann dies durch einen exponentiellen Zusammenhang dargestellt werden. Levin et al. (13) berichten außerdem von einem größeren Erfolg der Therapie, wenn in den 24 Stunden vor der initialen Dosis MTX das  $\beta$ -hCG im Serum um weniger als 14% steigt.

Die Gynäkologie und Geburtshilfe am LKH-Univ. Klinikum Graz verwendet folgende Daten von Lipscomb et al. (9) zur Abschätzung des erwartbaren Therapieerfolges:

**Tabelle 1: Therapieerfolg je initialem  $\beta$ -hCG-Spiegel nach Lipscomb et al. (9)**

$\beta$ -hCG (mIU/mL)	Erfolge	Misserfolge	Erfolgsrate (%)
< 1.000	118	2	98
1.000 – 1.999	40	3	93
2.000 – 4.999	90	8	92
5.000 – 9.999	39	6	87
10.000 – 14.999	18	4	82
> 15.000	15	7	68

Eine Möglichkeit zur Reduktion von Misserfolgen liegt in der Einführung eines  $\beta$ -hCG-Cutoff-Level. Ein ideales Cutoff-Level ist nicht bekannt (15). Diskutiert werden z.B. Werte von 5.000 mIU/mL (11) sowie 4.000 mIU/mL (13). Eine konservativere Grenze schlagen Helmy et al. (10) mit einem  $\beta$ -hCG-Wert von 2.121 mIU/mL vor. Mit diesem Cutoff-Level berechneten die Wissenschaftler eine Sensitivität und Spezifität von 80,6% bzw. 76,5%. Nowak-Markwitz et al. (12) erreichten mit einem Cutoff-Level von 1.790 mIU/mL eine Sensitivität und Spezifität von 81% bzw. 78%. Ein noch niedrigerer Cutoff-Wert von 1.375 mIU/mL wurde durch die Studie von Mirbolouk et al. (14) mit Sensitivität und Spezifität von 70,0 bzw. 70,5% ermittelt.

Wie oben beschrieben wird im originalen Protokoll an Tag 7 die erste Aussage über einen möglichen Erfolg bzw. die Notwendigkeit einer weiteren Dosis MTX getroffen (72). Neuere Studien weisen auf eine gute Aussagekraft durch den  $\beta$ -hCG-Verlauf bereits bis Tag 4 hin (14, 75–78). Der durchschnittliche  $\beta$ -hCG-Wert an Tag 4 ist in der Erfolgsgruppe niedriger als in der Misserfolgsgruppe, weiters ist ein Therapieerfolg wahrscheinlicher, wenn der  $\beta$ -hCG-Verlauf von den Tagen 1 – 4 bereits fallend ist. So ist eine mindestens 10%-ige Reduktion von  $\beta$ -hCG zwischen den Tagen 1 – 4 in 77% der Fälle mit einem Therapieerfolg ohne weitere MTX-Gabe assoziiert (75). Laut Kanmaz et al. (78) sprechen sowohl eine  $\beta$ -hCG-Reduktion von 21% zwischen den Tagen 1 – 4, eine Reduktion von 32% zwischen den Tagen 1 – 7, sowie eine Reduktion von 15% zwischen den Tagen 4 – 7 für einen Erfolg der „single-dose“-MTX-Therapie.

### 1.1.7.3 Operativ

Eine operative Therapie kann grundsätzlich offen chirurgisch oder laparoskopisch (Iskp.) erfolgen. Die Laparoskopie wird allerdings aufgrund kürzerer Operationszeiten, kürzeren Krankenhausaufenthalten, weniger intraoperativem Blutverlust, niedrigeren Kosten,

niedrigerer Menge an notwendiger Analgesie sowie geringerer Bildung von Verwachsungen bevorzugt (67, 80).

Es besteht die Möglichkeit einer sogenannten Trophoblastenpersistenz, also eines Zurückbleibens von Trophoblastenzellen im Eileiter. Aufgrund dieses Risikos müssen auch bei Patientinnen mit operativer Therapie Verlaufskontrollen mit Überprüfung der  $\beta$ -hCG-Werte stattfinden. Eine Trophoblastenpersistenz wird signifikant häufiger bei Salpingotomie im Vergleich zur Salpingektomie beobachtet (66, 67, 81). Eine Option zum Management dieser Komplikation ist die Gabe von MTX (69). Demnach beschreiben Mol et al. (80) eine Methode mit fixer Kombination von Salpingotomie und systemischer MTX-Gabe, die eine Trophoblastenpersistenz reduzieren soll.

#### **1.1.7.3.1 Salpingotomie**

Bei einer Salpingotomie, die auch als konservative Chirurgie bezeichnet wird, wird ein linearer Schnitt über dem prall gefüllten Abschnitt der Tube gesetzt. Danach wird die Masse im Eileiter unter Erhalt des Eileiters selbst entfernt. Um die Funktion der Tube nicht zu beeinträchtigen, dürfen keine Koagel in der Tube verbleiben. Die Inzision wird offen gelassen, um sekundär heilen zu können (66, 82).

Laut Rabischong et al. (82) ist das initiale  $\beta$ -hCG-Level der einzige Faktor, der signifikant mit dem Ausgang einer Salpingotomie assoziiert ist; bei Patientinnen mit einem Serum- $\beta$ -hCG über 1.960 mIU/mL wird eine niedrigere Misserfolgsrate im Vergleich zum Patientinnenkollektiv mit  $\beta$ -hCG-Werten darunter gezeigt. Auffällig ist, dass sich die Erfolgsrate in Bezug auf die Höhe des  $\beta$ -hCG-Wertes laut dieser Studie genau gegenteilig im Vergleich zur Erfolgsrate bei Therapie mit MTX verhält.

#### **1.1.7.3.2 Salpingektomie**

Eine Salpingektomie wird auch als radikale Chirurgie bezeichnet. Dabei wird der Eileiter mitsamt dem Schwangerschaftsprodukt sowie der Verbindung zur Beckenwand, der Mesosalpinx, entfernt. Es erfolgt eine schrittweise Dissektion mit bipolarem Elektrokauter, Zange und Schere, entweder vom uterusnahen Teil bis zu den Fimbrien (anterograd) oder umgekehrt (retrograd) (66).

#### **1.1.7.4 Andere Therapieformen**

Auch wenn die Standardtherapien gute Erfolge zeigen, wird weiterhin geforscht und versucht, die Therapie der EUG zu verbessern: Eine vielversprechende neue Therapie kombiniert MTX mit der Gabe von Gefitinib, einem epidermalen Wachstumsfaktor-

Rezeptor-Antagonist. Bevor diese Therapie in der Klinik angewendet werden kann, müssen jedoch noch große randomisierte Studien erfolgen. In kleineren Studien erzielte die Kombination bereits gute Resultate; beispielsweise konnte eine Erfolgsrate von 86% erreicht werden (83).

In einem anderen Konzept wird MTX gemeinsam mit Mifepriston, einem Anti-Progesteron, verabreicht. Die zusammengefassten Ergebnisse zweier Studien dazu konnten eine bessere Wirkung im Vergleich zum „single-dose“-MTX-Protokoll nachweisen (80).

### **1.1.7.5 Therapieempfehlungen**

Die Therapieentscheidung hängt von einigen Faktoren ab, allen voran von der Höhe des  $\beta$ -hCG im mütterlichen Serum, der klinischen Präsentation sowie dem Wunsch der Patientin.

Zur Behandlung von wenig aktiven EUG wird eine medikamentöse Therapie empfohlen, da das Risiko einer Operation für die Patientin wegfällt. Eine Kostenersparnis wurde durch eine systemische MTX-Therapie im Vergleich zur laparoskopischen Operation bis zu einem  $\beta$ -hCG-Level von 1.500 mIU/mL nachgewiesen; über dieses Level hinaus besteht durch vermehrte Nachuntersuchungen sowie einer höheren Rate an chirurgischen Folgeeingriffen kein ökonomischer Vorteil (84).

Für Patientinnen mit mäßig hohen  $\beta$ -hCG-Werten, z.B.  $> 1.500$  mIU/mL, und ansonsten keinerlei Kontraindikationen kann ein „multi-dose“-MTX-Protokoll statt des „single-dose“-Protokolls überlegt werden (80).

In der Guideline des „Royal College of Obstetricians and Gynaecologists“ von 2016 (67) wird eine Salpingektomie bei gesunder kontralateraler Tube gegenüber der Salpingotomie bevorzugt. Gibt es bei der Frau allerdings eine Vorgeschichte von Faktoren, die die Fertilität beeinflussen, z.B. eine vorausgegangene EUG, eine Schädigung der kontralateralen Tube oder eine PID, sollte eine Salpingotomie erwogen werden.

### **1.1.8 Fertilität nach EUG**

In einem Patientinnenkollektiv von 1064 Frauen, die nach einer EUG eine Schwangerschaft anstrebten, wurden 70% spontan schwanger (85). In drei großen Studien zur kumulativen Inzidenz von IUG nach unterschiedlichen Therapien von EUG konnte ein Trend zu besseren Fertilitätsraten nach MTX- und konservativer chirurgischer Therapie im Vergleich zur Salpingektomie festgestellt werden, allerdings ist dieser Unterschied in keiner der Studien signifikant (81, 84, 85). Davor wurde angenommen, dass eine bessere Chance auf eine

Schwangerschaft bei zwei Eileitern anstatt nur einem einzelnen bestünde. Darauf aufbauend wurde die Hypothese gestellt, dass eine Frau mit EUG bei gesunder kontralateraler Tube von einer Salpingotomie profitieren würde. Diese Hypothese konnte somit schließlich nicht verifiziert werden, da eine einzelne funktionierende Tube suffizient scheint (81).

Vergleichbar verhalten sich auch die Ergebnisse zu den Raten an Rezidiven nach EUG bei den verschiedenen Therapien: Es konnten unterschiedliche Trends festgestellt werden, jedoch keine signifikanten Unterschiede (81, 84, 85). Die Rezidivrate beträgt 10,5 – 11,4% (18, 85).

Nach MTX-Therapie wird aufgrund des möglichen Einflusses auf die Entwicklung des Embryos empfohlen, erst nach einer dreimonatigen Wartezeit eine Schwangerschaft anzustreben (67, 86). Sollte dennoch innerhalb der ersten drei Monate nach MTX-Gabe eine Schwangerschaft zustande kommen, ist dies keine definitive Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. In diesem Fall wird zu einer weiterführenden gezielten Beurteilung des Fetus geraten (86). Auf die Eierstockreserve hat die MTX-Gabe bei EUG keine Auswirkungen (67).

## 2 Material und Methode

Es handelt sich bei dieser Studie um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie von Patientinnen, die aufgrund einer Eileiterschwangerschaft zwischen einschließlich 2004 und 2018 (Beobachtungszeitraum 15 Jahre) an der klinischen Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LKH-Universitätsklinikum Graz behandelt wurden.

Vor Beginn der Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein positives Ethikvotum ausgestellt (EK-Nummer: 31-546 ex 18/19).

### 2.1 Literaturrecherche

Zur Erörterung der Grundlagen sowie des aktuellen Standes der Wissenschaft und Forschung wurde neben Fachbüchern auf nationale und internationale Fachstudien, Publikationen und Artikel aus Fachzeitschriften zurückgegriffen. Verwendet wurden zur Literaturrecherche hauptsächlich elektronische Datenbanken wie PubMed, UpToDate und Google Scholar.

### 2.2 Datenerhebung

Im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie (Tubargravidität – Behandlungsoptionen und deren Erfolgsraten) wurde eine Abfrage des openMEDOCS-Systems (elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser) mit der ICD-10-Codierung „O00,-“ sowie einer Textsuche mit den Schlagwörtern „EUG“, „MTX“ und „Methotrexat“ durchgeführt. Daraus ergab sich eine Fallzahl von 1217 Patientinnen. Es wurden die Parameter Diagnose, Seitenangabe, Ruptur bei Therapie, Therapie, Datum der Therapie,  $\beta$ -hCG in mIU/mL bei Therapieentscheidung, Datum und  $\beta$ -hCG nach MTX an „Tag 4“ und „Tag 7“, Sekundärintervention, Datum und  $\beta$ -hCG bei Sekundärintervention sowie Datum und  $\beta$ -hCG der Verlaufskontrollen aus dem openMEDOCS-System sowie dem PIA/ViewPoint (elektronisches Schwangerschafts- und Geburtendokumentationssystem) erhoben. Das Alter bei Therapie wurde aus dem Geburtsdatum und dem Datum der Therapie berechnet.

Die Messdaten wurden in einer Microsoft Excel-Tabelle an der klinischen Abteilung für Geburtshilfe gesammelt und danach verschlüsselt und anonymisiert auf einem externen Datenträger gesichert.

## 2.3 Datenanalyse

Die deskriptive Statistik sowie die weitere Analyse der Daten fand sowohl mit Microsoft Office 365 Excel © als auch mit IBM SPSS Statistics © Version 26 statt.

Für alle statistischen Verfahren wurde das Signifikanzniveau  $\alpha$  auf 5% ( $p < 0,05$ ) festgesetzt. Eine Überprüfung auf Normalverteilung der metrisch skalierten Daten erfolgte durch den Kolmogorov-Smirnov-Test und den Shapiro-Wilk-Test. Jeweils probat zur Verteilung wurden die Unterschiede zwischen den Kohorten mittels t-Test für unabhängige Stichproben, Chi-Quadrat-Test, Binomialtest, Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test berechnet.

## 2.4 Fallkollektive

### 2.4.1 Fallkollektiv 1

Einschlusskriterien:

- Eileiterschwangerschaft mit Therapie am LKH-Universitätsklinikum Graz
- Therapie von einschließlich 2004 bis 2018
- Alterslimit 18 – 55 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Primär wurde kein Ausschlusskriterium festgelegt.

Aus der initialen openMEDOCS-Abfrage mit ICD-10-Codierung und freier Textsuche ergab sich eine Fallzahl von 1217 Patientinnen. Davon mussten aufgrund von irrtümlicher Erfüllung der Suchkriterien folgende Fälle ausgeschlossen werden:  $n = 118$  (9,7%) IUG,  $n = 154$  (12,7%) Aborte,  $n = 9$  (0,7%) ovarielle EUG,  $n = 10$  (0,8%) Narbenschwangerschaften,  $n = 5$  (0,4%) zervikale EUG,  $n = 5$  (0,4%) abdominelle EUG,  $n = 2$  (0,2%) PUL,  $n = 55$  (4,5%) Verdacht einer EUG,  $n = 8$  (0,7%) MTX anderweitig. Bei  $n = 39$  (3,2%) konnte im System keine Information bezüglich einer EUG gefunden werden. Fünfzehn (1,2%) Patientinnen wurden bei Zustand nach EUG ausgeschlossen. Weitere  $n = 3$  (0,2%) wurden aufgrund einer Therapie außerhalb des LKH-Universitätsklinikums Graz sowie  $n = 1$  (0,08%) bei Therapie vor 2004 ausgeschlossen. Zudem wurden  $n = 4$  (0,3%) infolge von Minderjährigkeit bei Therapie ausgeschlossen. Daraus ergibt sich ein Patientinnenkollektiv von  $n = 789$  Patientinnen, von denen  $n = 49$  (6,2%) einmalig ein Rezidiv und weitere  $n = 4$  (0,5%) zweimalig Rezidive im vorgegebenen Zeitraum erlitten. Somit besteht das Fallkollektiv 1 aus  $n = 846$  eingeschlossenen Eileiterschwangerschaften (Abbildung 1).

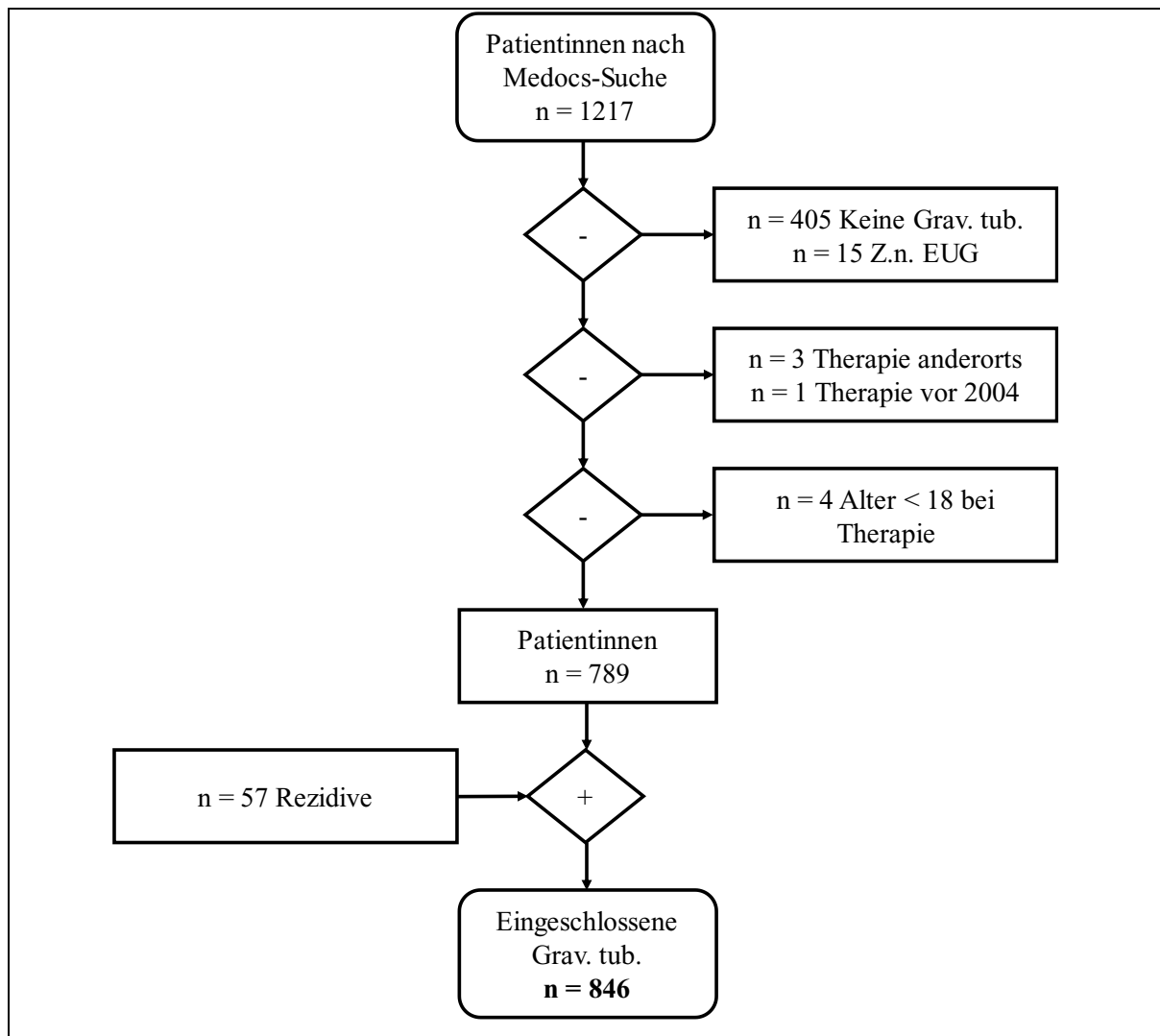


Abbildung 1: Patientinnenkollektiv/Fallkollektiv 1

## 2.4.2 Fallkollektiv 2

Für das Fallkollektiv 2 gelten dieselben Einschlusskriterien wie für das Fallkollektiv 1.

Weitere Einschlusskriterien:

- Initial bzw. vor Beginn der Therapie gemessener  $\beta$ -hCG-Spiegel

Zur Analyse der Therapien in Bezug auf die  $\beta$ -hCG-Werte wird der Fokus auf die drei häufigsten Therapien gelegt. Außerdem gelten aufgrund mangelnder Beurteilbarkeit sowie möglicher Verzerrung der Studienergebnisse weitere Ausschlusskriterien:

- „Offen chirurgische“ sowie „Andere“ Therapien
- Heterotope Schwangerschaften

Da das Fallkollektiv 2 eine Teilmenge aus Fallkollektiv 1 ist, wurde dieses weiterbearbeitet. Es wurden von den ursprünglich  $n = 846$  eingeschlossenen Grav. tub.  $n = 19$  offen chirurgisch therapierte Fälle und  $n = 5$  „Andere“ Therapien ausgeschlossen („Andere“

Therapien: n = 1 MTX lokal und systemisch, n = 2 laparoskopisch Absaugen und Spülen, n = 2 Glucose-Instillation). n = 12 Fälle wurden wegen heterotoper Schwangerschaft ausgeschlossen. Des Weiteren mussten n = 145 Grav. tub. ohne  $\beta$ -hCG-Werte ausgeschlossen werden. Daraus ergab sich für das Fallkollektiv 2 eine Fallzahl von n = 665 (Abbildung 2).

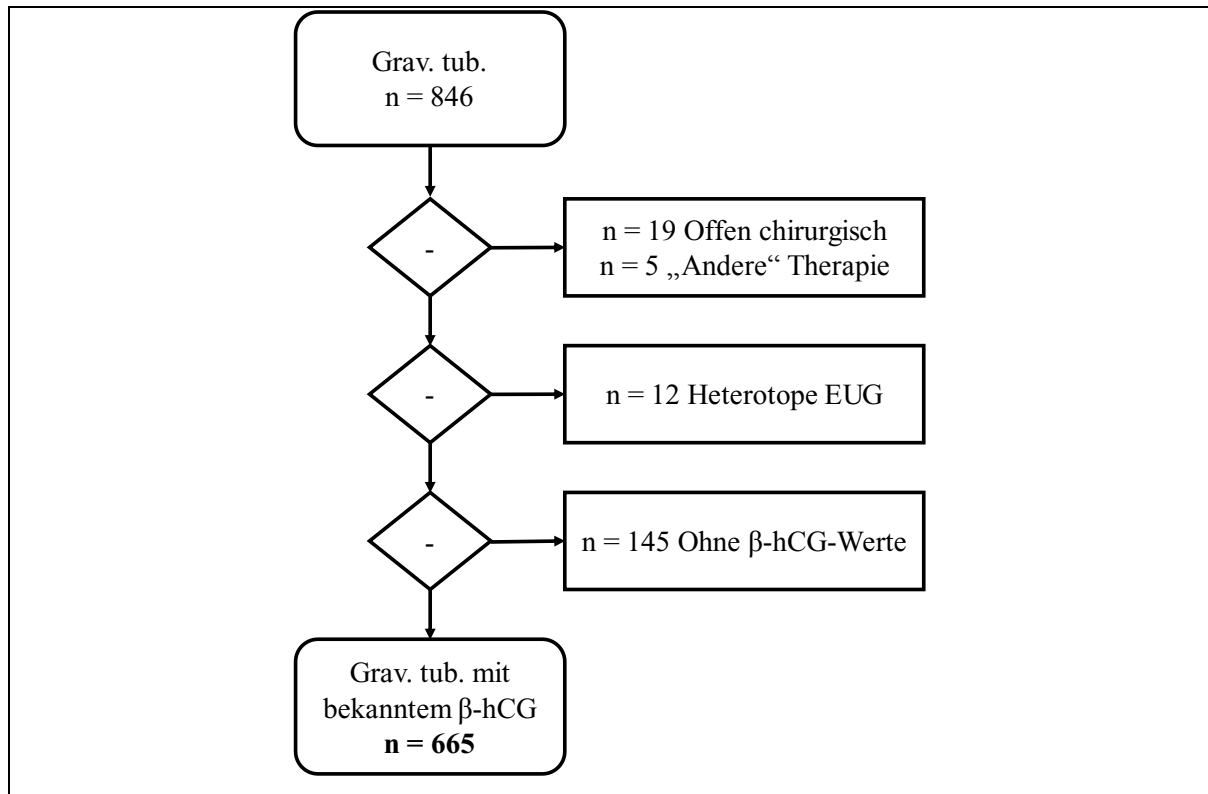


Abbildung 2: Fallkollektiv 2

### 2.4.3 Fallkollektiv 3

Für das Fallkollektiv 3 gelten dieselben Ein- sowie Ausschlusskriterien wie für das Fallkollektiv 2.

Zusätzliche Einschlusskriterien:

- Therapie mit MTX

Da das Fallkollektiv 3 eine Teilmenge aus Fallkollektiv 2 ist, wurde dieses weiterbearbeitet. Von den ursprünglich n = 665 Grav. tub. mit bekanntem  $\beta$ -hCG wurden weitere n = 524 Fälle aufgrund anderer Therapiemethoden wie folgt ausgeschlossen: n = 297 Salpingotomien, n = 227 Salpingektomien. Dadurch ergab sich für das Fallkollektiv 3 eine Fallzahl von n = 141 (Abbildung 3).

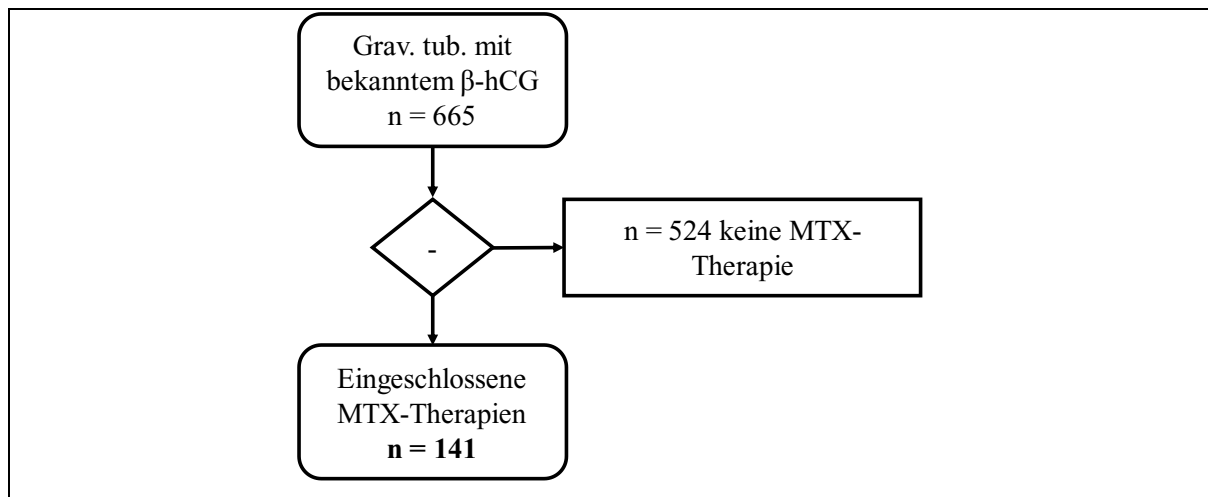


Abbildung 3: Fallkollektiv 3

## 2.5 Ziele der Studie

Ziel der Studie ist einerseits eine Darstellung der Daten der klinischen Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH-Universitätsklinikum Graz im Rahmen einer deskriptiven Statistik. Andererseits sollen durch Kohortenstudien Vergleiche zu bereits bestehenden Studien bezüglich des Einflusses der Höhe des  $\beta$ -hCG auf die Therapieentscheidung sowie den Therapie-Outcome gezogen werden.

Die **Hauptzielgröße** stellt der Therapieerfolg dar. Als Therapieerfolg wurde das Erreichen eines  $\beta$ -hCG-Wertes  $< 5$  mIU/mL ohne sekundäre Intervention definiert. Demnach wurde ein Misserfolg als Notwendigkeit einer sekundären Intervention vor Erreichen eines  $\beta$ -hCG-Wertes  $< 5$  mIU/mL festgelegt. Fälle, bei denen im Verlauf nicht bis zu einem  $\beta$ -hCG-Wert  $< 5$  mIU/mL gemessen wurde, wurden bei fehlender Beschreibung einer sekundären Intervention als Therapieerfolg gewertet. Eine zweite Dosis MTX gilt in dieser Studie nicht als eigenständige Intervention und wurde somit nicht als Misserfolg der Therapie interpretiert.

**Nebenzielgröße:** Sekundäre Intervention.

**Einflussgrößen:** Therapiemethode,  $\beta$ -hCG-Spiegel, Alter.

## 2.6 Protokoll der MTX-Therapie

Das MTX-Therapieschema zur Therapie der ektopen Schwangerschaft, das am LKH-Universitätsklinikum Graz Verwendung findet, entspricht dem Schema von Univ. Prof. Dr. Elisabeth Kucera-Sliutz (MEDUNI Wien) und findet enge Anlehnung an das „single-dose“-Protokoll von Stovall et al. (72):

Bedingungen für eine medikamentöse Therapie mit MTX i.m.:

- Häodynamische Stabilität
- Keine freie Flüssigkeit außerhalb des kleinen Beckens
- Keine Leber/Nieren/hämatologischen Erkrankungen
- Einverständnis der Patientin

#### An Tag 1

Tag des Therapiebeginns: Dosierung MTX: 50 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, i.m.,

Abnahme des kompletten Labors +  $\beta$ -hCG + eventuell Progesteron

#### An Tag 4 und Tag 7

Wiederholung der Abnahme von  $\beta$ -hCG + eventuell Blutbild

#### Von Tag 1 bis Tag 4

$\beta$ -hCG-Wert kann ansteigen, abfallen oder gleichbleiben

#### Von Tag 4 bis Tag 7

$\beta$ -hCG muss um 15% abfallen! Abfall weniger als 15% → 2. Dosis MTX (entspricht Tag 1 für weitere Kontrollen)

#### Nach dem Tag 7

Wöchentliche Kontrollen bis  $\beta$ -hCG < 5 mIU/mL

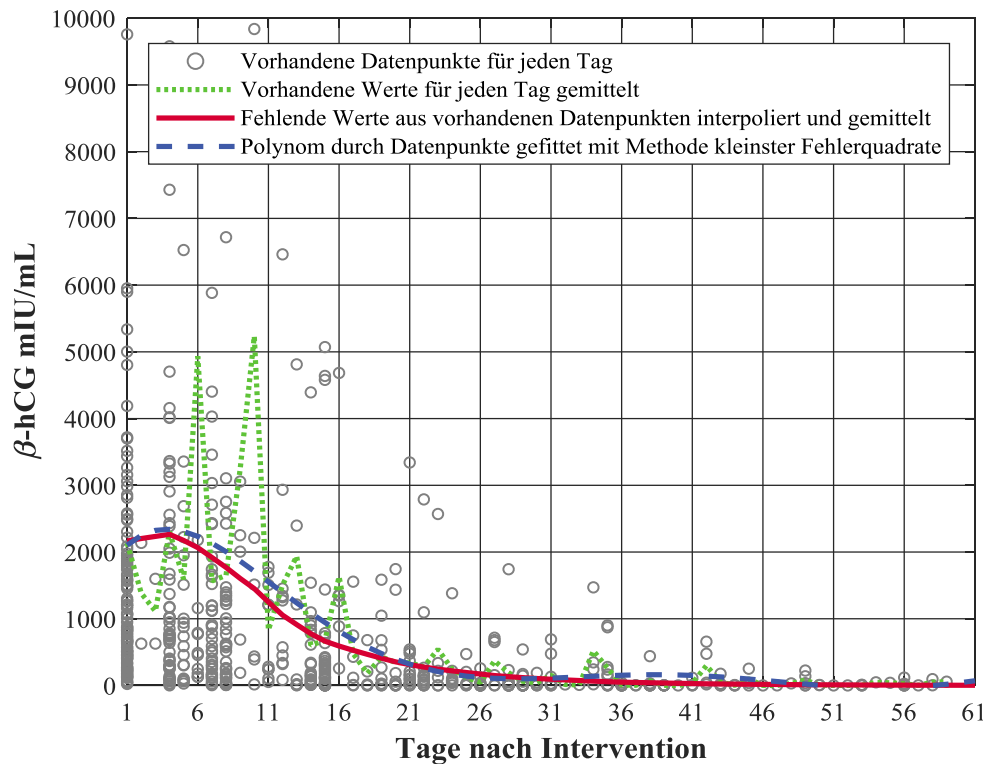
Ab Tag 7 muss das  $\beta$ -hCG um 15% pro Woche fallen, ansonsten → 2. Dosis MTX (entspricht Tag 1 für weitere Kontrollen)

## **2.7 Aufbereitung der Daten**

Vor allem die Verlaufswerte von  $\beta$ -hCG im MTX-Therapieschema betreffend wurden retrospektiv Abweichungen des Protokolls festgestellt. Vermutlich aufgrund von Wochenenden und unpassenden Terminen wurde der  $\beta$ -hCG-Spiegel nicht immer exakt an den Tagen 4 und 7 nach Intervention gemessen. Jene Daten, die die Verlaufswerte von  $\beta$ -hCG darstellen, wurden somit zur besseren Vergleichbarkeit aufbereitet.

In der Abbildung 4 werden die verschiedenen Methoden zur Darstellung der Daten in der MTX-Gruppe graphisch angeführt. Darin sieht man die wechselnde Häufigkeit von gemessenen Datenpunkten pro Tag, sowie die stark von der Erwartung abweichende Kurve der gemittelten Werte, die durch Ausreißer an Tagen mit wenig Datenpunkten verzerrt wird. Die Aufbereitung der Daten wurde einerseits mit Inter- und Extrapolation durch die vorhandenen Daten durchgeführt. Andererseits wurden die  $\beta$ -hCG-Verläufe über Regressionskurven ermittelt. Mit einem Polynom 7. Ordnung konnten die Verläufe der

MTX-Therapie dargestellt werden, einer Hyperbelfunktion repräsentiert die Verläufe der operativen Therapien.



**Abbildung 4: Verschiedene Methoden zur Ermittlung des  $\beta$ -hCG-Verlaufes in der MTX-Gruppe im Vergleich**

Interpolation: Fehlende Werte  $\beta$ hCG( $t$ ) an bestimmten Tagen  $t$  werden durch eine lineare Funktion von dem Tag davor  $t_v$ , an dem es einen Wert gibt, zu dem Tag danach  $t_n$ , an dem ein  $\beta$ -hCG-Wert besteht, eruiert:

$$\beta\text{hCG}(t) = \beta\text{hCG}(t_v) + \frac{\beta\text{hCG}(t_n) - \beta\text{hCG}(t_v)}{t_n - t_v} \cdot (t - t_v)$$

Regression: Die Regressionskurven für die zeitlichen  $\beta$ -hCG-Verläufe werden mittels Methode kleinster Fehlerquadrate ermittelt. Dazu werden die Quadrate der Abweichungen der jeweiligen mathematischen Zielfunktion  $p(t, a_0, \dots, a_7)$  bzw.  $h(t, a, b, c)$  und den  $n$  vorhandenen Datenpunkten  $\beta\text{hCG}_i(t)$  aufsummiert. Die Parameter der gewählten mathematischen Zielfunktion werden so lange variiert, bis die Summe dieser Fehlerquadrate ein Minimum erreicht.

Methode kleinster Fehlerquadrate:

$$\min \sum_{i=1}^n [p(t, a_0, \dots, a_7) - \beta\text{hCG}_i(t)]^2$$

Polynom 7. Ordnung:

$$p(t) = a_0 + a_1 \cdot t + \dots + a_7 \cdot t^7$$

Hyperbel:

$$h(t) = a + \frac{b}{t + c}$$

Um herauszufinden, mit welcher Methode die Hormonverläufe am besten repräsentiert werden, wird jeweils das mittlere Abweichungsquadrat (RMSE) berechnet:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\beta hCG_i(t) - f(t))^2}$$

Darin bedeutet  $f(t)$  den durch die jeweilige Methode ermittelten Funktionsverlauf.

Das mittlere Abweichungsquadrat für die unterschiedlich aufbereiteten Daten der MTX-Therapie ist vergleichbar hoch [RMSE (Interpolation) 3.075,3 vs. (Regression) 3.072,1]. In der weiteren Arbeit wird mit den interpolierten Daten gerechnet, da sich die mit der Polynomfunktion berechneten Werte nach dem initialen Anstieg wider Erwarten nicht streng monoton fallend zeigen.

Die operativen Therapien werden aufgrund von geringerem RMSE durch die regressierten Daten dargestellt [Lskp. Salpingotomie: (Interpolation) 3.524,5 vs. (Regression) 3.494,3; Lskp. Salpingektomie: (Interpolation) 14.103,8 vs. (Regression) 14.103,0].

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Fallkollektiv 1

In das Fallkollektiv 1 konnten 846 Eileiterschwangerschaften eingeschlossen werden. Es wurden 144 (17,0%) systemische MTX-Therapien, 356 (42,1%) laparoskopische Salpingotomien, 322 (38,1%) laparoskopische Salpingektomien, 19 (2,2%) offen chirurgisch umgesetzte Therapie und fünf (0,6%) andere Therapien, davon zwei Glucose-Instillationen, zwei Therapien durch laparoskopisches Absaugen und Spülen und eine kombinierte systemische und lokale MTX-Therapie, durchgeführt. (Abbildung 5)

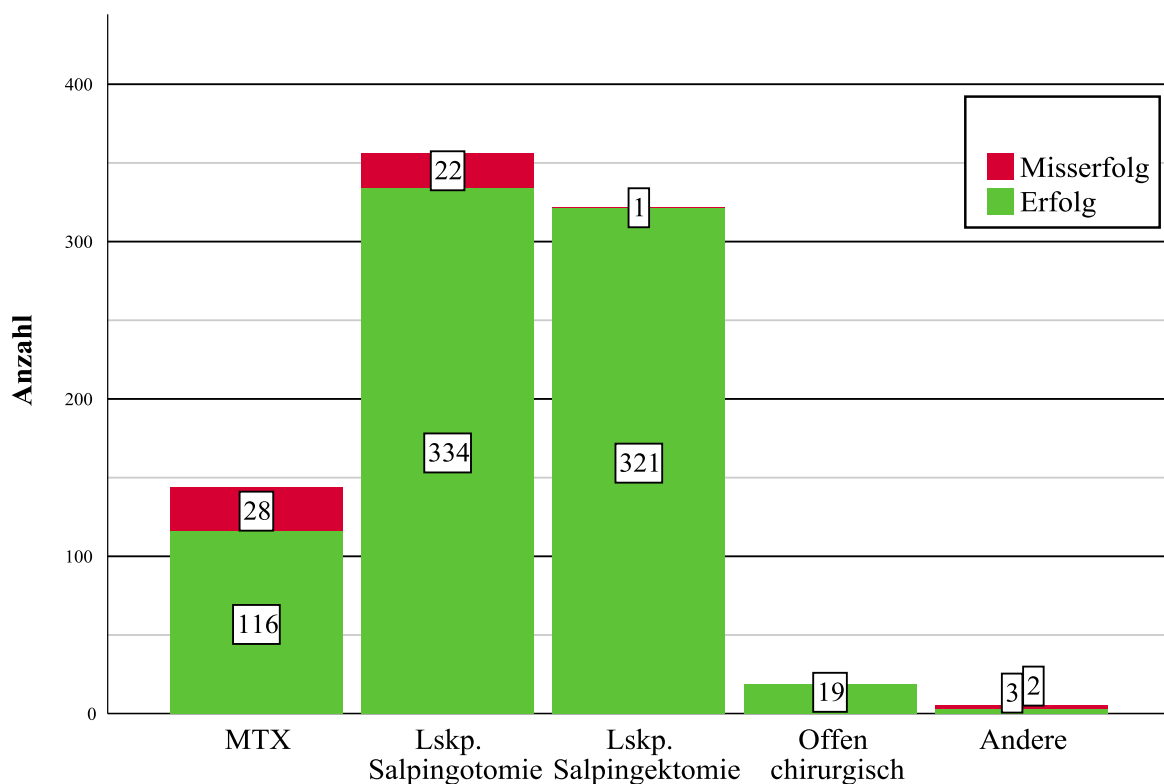
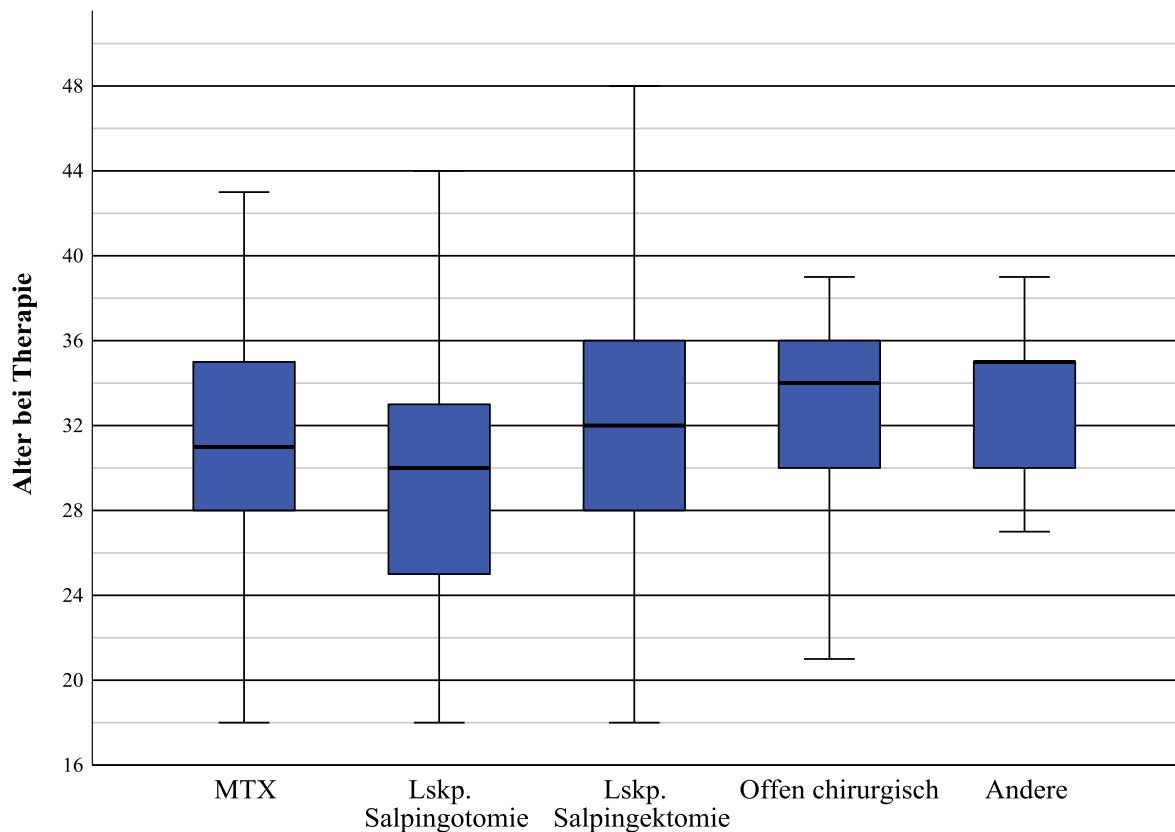


Abbildung 5: Häufigkeit der Therapien und deren Outcome

Die besten Therapieerfolge brachten, bei kleiner Fallzahl, die offen chirurgisch durchgeführte Therapie (100%), sowie die laparoskopische Salpingektomie (99,7%). 93,8% der laparoskopischen Salpingotomie und 80,6% der MTX-Therapie waren erfolgreich. Bei den „Anderen“ Therapien kam es, bei sehr kleiner Stichzahl, nur zu einer Erfolgsrate von 60%. Zwischen den drei häufigsten Therapien kam es zu signifikanten Unterschieden der Erfolgsraten [(MTX vs. Lskp. Salpingotomie)  $\chi^2 = 20,044$ ,  $p < 0,01$ ; (MTX vs. Lskp. Salpingektomie)  $\chi^2 = 62,421$ ,  $p < 0,01$ ; (Lskp. Salpingotomie vs. Lskp. Salpingektomie)  $\chi^2 = 7,772$ ,  $p < 0,01$ ]

Das Alter aller Patientinnen bei Therapie erstreckte sich von 18 bis 48 Jahren und betrug durchschnittlich 30,9 Jahre (Standardabweichung  $\pm 5,62$ ).

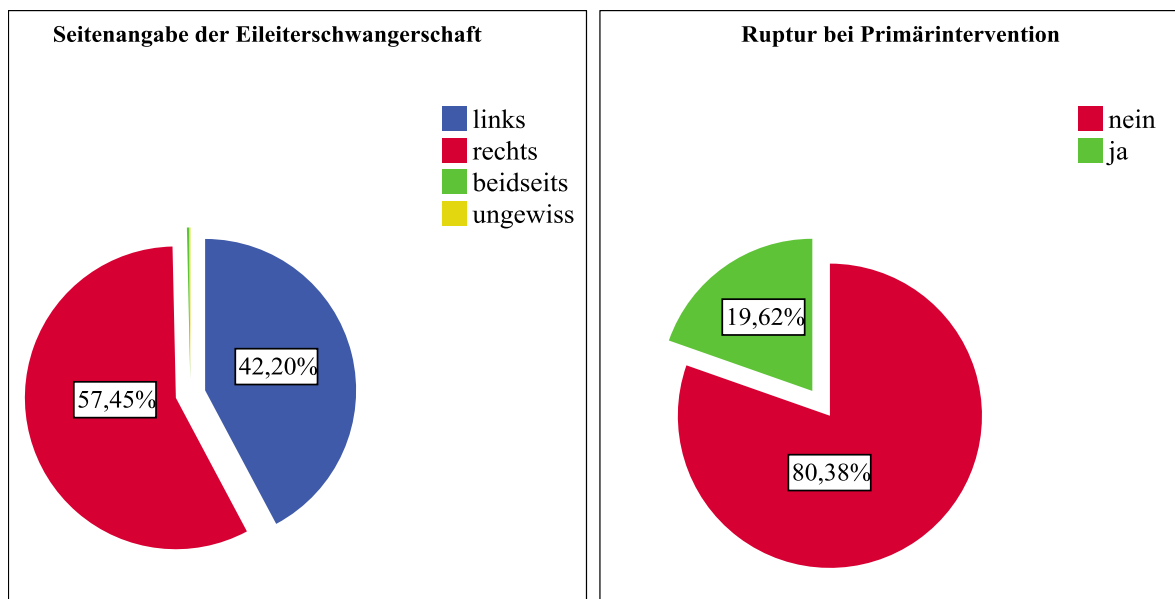
Das Alter bei Therapie je nach Therapieoption wird in Abbildung 6 graphisch dargestellt. Im Vergleich zur MTX-Therapie, laparoskopischen Salpingektomie und offen chirurgischen Therapie war das durchschnittliche Alter bei der laparoskopischen Salpingotomie signifikant niedriger [(MTX) 31,1 ( $\pm 5,4$ ), (Lskp. Salpingektomie) 32,1 ( $\pm 5,4$ ), (offen chirurgisch) 32,5 ( $\pm 5,2$ ) vs. (Lskp. Salpingotomie) 29,6 ( $\pm 5,7$ )].



**Abbildung 6: Alter bei Therapie nach den unterschiedlichen Therapieoptionen**

In 486 Fällen (57,5%) nistete sich die Eizelle in den rechten Eileiter ein, in 357 Fällen (42,2%) in den linken. Eine beidseitige Einnistung wurde in zwei Fällen (0,2%) festgestellt und in einem Fall (0,1%) blieb die Seite der Schwangerschaft bei Therapie unbekannt (Abbildung 7). Im Vergleich zu der Annahme einer Gleichverteilung der Seiten links und rechts kam es zu einer signifikant häufigeren Einnistung auf der rechten Seite (Exakter Binomialtest, zweiseitig,  $p < 0,01$ ,  $n = 843$ ).

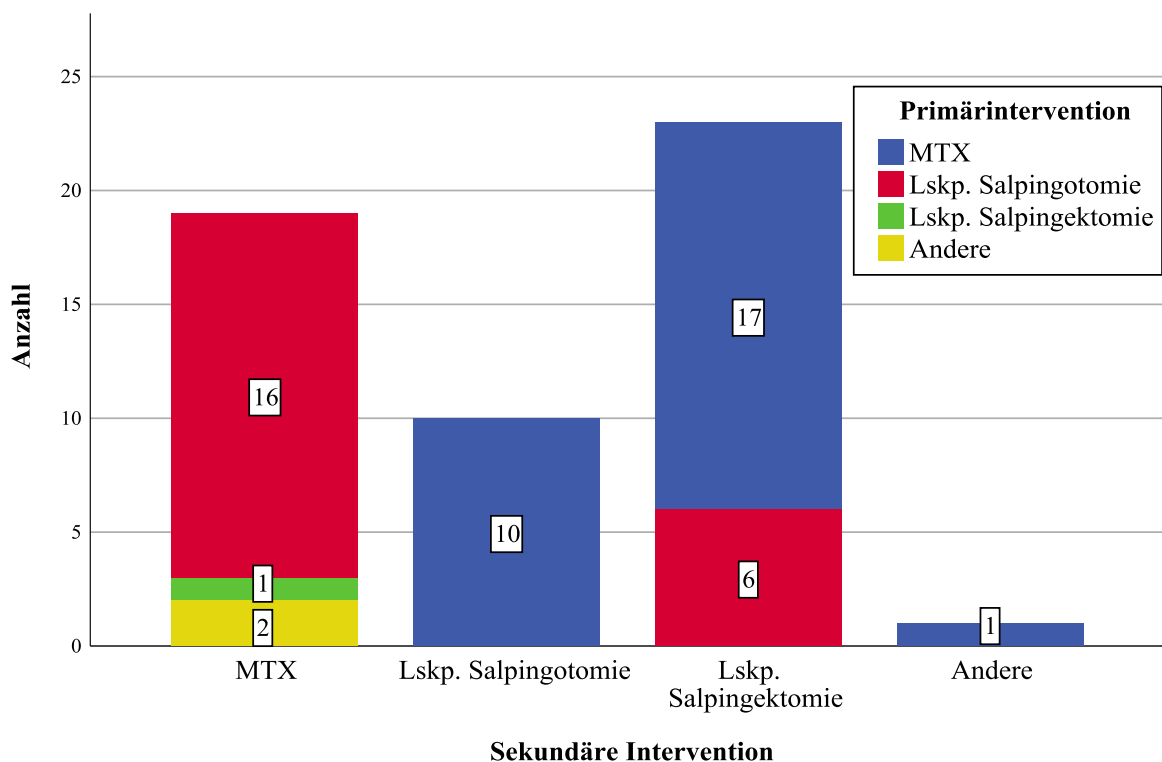
Bei Primärintervention wurde in 166 Fällen (19,6%) eine Ruptur des Schwangerschaftsproduktes beschrieben. All diese Fälle wurden operativ versorgt und die Ruptur intraoperativ bestätigt. Davon wurden 104 Fälle (62,7%) mit einer laparoskopischen Salpingektomie, 50 Fälle (30,1%) mit einer laparoskopischen Salpingotomie, elf Fälle (6,6%) offen chirurgisch und ein Fall (0,6%) mit laparoskopischem Absaugen und Spülen behandelt. In 680 Fällen (80,4%) wurde keine Ruptur bei Primärintervention beschrieben (Abbildung 7).



**Abbildung 7: Häufigkeiten von Seitenangabe der Eileiterschwangerschaft (links) und Ruptur bei Primärintervention (rechts)**

Wie bereits in Abbildung 5 dargestellt, führten 53 Primärinterventionen zum Misserfolg und die Patientinnen mussten durch eine sekundäre Intervention versorgt werden. Davon wurden 19 Fälle (35,9%) mit einer MTX-Therapie, zehn Fälle (18,9%) mit einer laparoskopischen Salpingotomie, 23 Fälle (43,4%) mit einer laparoskopischen Salpingektomie und ein Fall (1,9%) durch eine andere Therapie (Embolisierung und Punktion der Grav.tub.) behandelt. Eine offen chirurgische Intervention wurde sekundär nicht durchgeführt.

In Abbildung 8 ist dargestellt, welche primären Misserfolge durch welche sekundäre Intervention behandelt wurden.



**Abbildung 8: Sekundäre Interventionen aufgeschlüsselt nach den primären Therapien**

Der Abstand zwischen primärer und sekundärer Intervention reichte von null bis 97 Tage. Der Mittelwert betrug 13,9 Tage (Standardabweichung  $\pm 15,0$ ) und der Median lag bei acht Tagen. Die mittleren 50% lagen in einem Bereich von sechs bis 17 Tagen.

## 3.2 Fallkollektiv 2

In das Fallkollektiv 2 konnten 665 Fälle eingeschlossen werden. Der  $\beta$ -hCG-Wert bei Therapieentscheidung insgesamt betrug durchschnittlich 5.622,2 mIU/mL (Standardabweichung  $\pm$  10.761,9 mIU/mL) und reichte von 13,9 bis 107.997,0 mIU/mL (Abbildung 9).

In Bezug auf die Höhe der  $\beta$ -hCG-Werte bei Therapieentscheidung bestanden signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen [(MTX vs. Lskp. Salpingotomie)  $U = 16.299,0$ ;  $Z = -3,748$ ;  $p < 0,01$ ; (MTX vs. Lskp. Salpingotomie)  $U = 9.405,0$ ;  $Z = -6,651$ ;  $p < 0,01$ ; (Lskp. Salpingotomie vs. Lskp. Salpingektomie)  $U = 26.633,0$ ;  $Z = -4,12$ ;  $p < 0,01$ ] mit einer mittleren bis mittelstarken Effektstärke ( $r = 0,18 - 0,35$ ).

Weiters wies die Misserfolgs-Kohorte der MTX-Therapie gegenüber der Erfolgs-Kohorte signifikant höhere  $\beta$ -hCG-Werte auf ( $U = 956,5$ ;  $Z = -3,052$ ;  $p < 0,01$ ). In der mit laparoskopischer Salpingotomie therapierten Gruppe ist ein gegenteiliger Trend, nämlich höhere  $\beta$ -hCG-Werte in der Erfolgsgruppe, ersichtlich, jedoch nicht signifikant ( $U = 2.078,0$ ;  $Z = -1,555$ ;  $p = 0,12$ ).

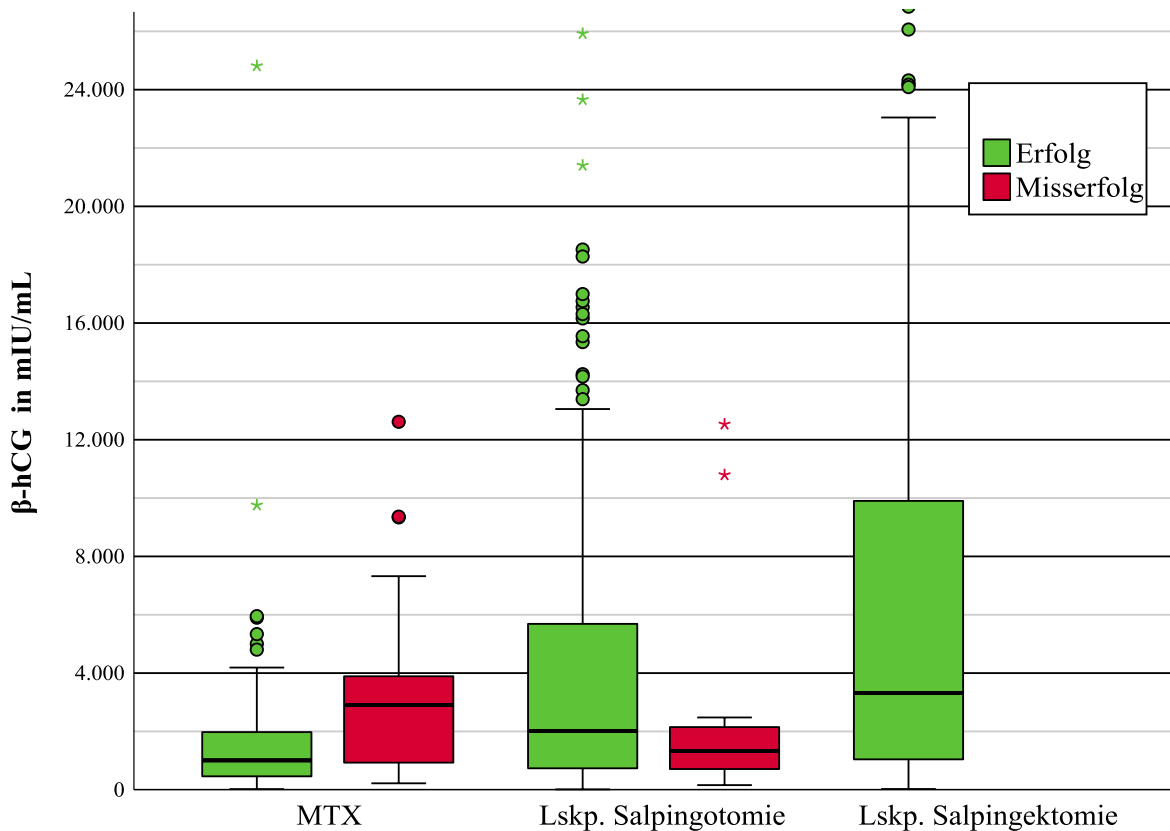


Abbildung 9: Initiales  $\beta$ -hCG nach Therapie und Outcome

Bei den n = 665 in Fallkollektiv 2 eingeschlossenen EUG wurde in 571 Fällen (85,9%) eine intakte Grav. tub. und in 94 Fällen (14,1%) eine Ruptur festgestellt. Die  $\beta$ -hCG-Werte der nicht rupturierten Gruppe reichten von 13,9 bis 107.997 mIU/mL mit einem Mittelwert von 5.206,6 mIU/mL (Standardabweichung  $\pm$  10.441,3 mIU/mL). Die  $\beta$ -hCG-Spiegel der rupturierten Gruppe lagen in einem Bereich von 132,8 bis 72.897,0 mIU/mL mit einem Mittelwert von 8.145,5 mIU/mL (Standardabweichung  $\pm$  12.297,2 mIU/mL) (Abbildung 10).

Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Höhe der  $\beta$ -hCG-Werte zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der  $\beta$ -hCG-Spiegel ist somit signifikant höher bei Ruptur im Vergleich zur intakten Grav. tub. ( $U = 21.164,0$ ;  $Z = -3,287$ ;  $p < 0,01$ ) bei schwacher bis mittlerer Effektstärke ( $r = 0,13$ ).

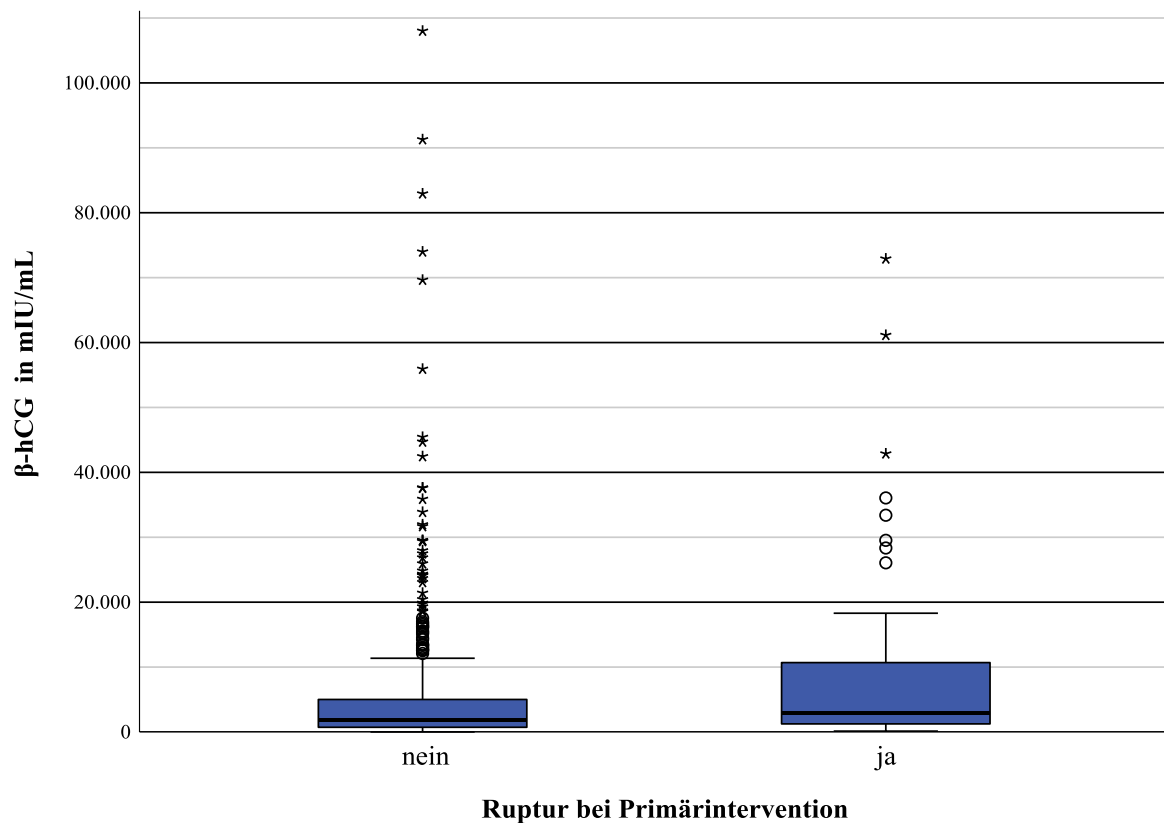


Abbildung 10: Initiales  $\beta$ -hCG bei Ruptur und intakter Grav. tub.

In Abbildung 11 werden die  $\beta$ -hCG-Werte der unterschiedlichen Altersgruppen dargestellt. Ein möglicher Einfluss des Alters auf die Höhe des  $\beta$ -hCG-Spiegels bei Therapieentscheidung ließ sich statistisch nicht bestätigen: Es gab zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der  $\beta$ -hCG-Werte bei Therapieentscheidung (Kruskal-Wallis-Test:  $H = 7,49$ ,  $p = 0,19$ ). Wie sich allerdings auch graphisch erahnen lässt, hatte die Altersgruppe  $\leq 20$  Jahre im Kruskal-Wallis-Test den niedrigsten mittleren Rang ( $[\leq 20]$  273,80;  $[21 - 25]$  348,90;  $[26 - 30]$  311,96;  $[31 - 35]$  339,13;  $[36 - 40]$  352,97;  $[41 - 45]$  363,48).

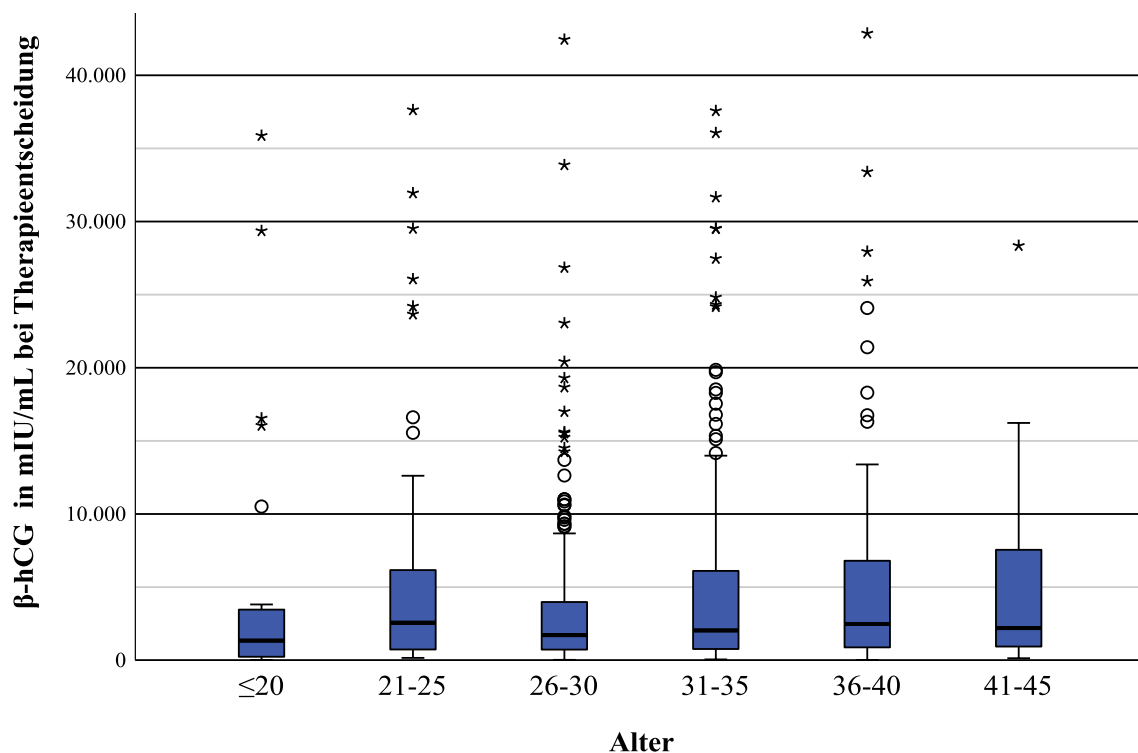


Abbildung 11:  $\beta$ -hCG-Werte in den unterschiedlichen Altersgruppen

In Abbildung 12 werden die durchschnittlichen  $\beta$ -hCG-Verläufe in den unterschiedlichen Therapien dargestellt. Um eine Verfälschung der Werte durch andere Therapien zu verhindern, wurden für die  $\beta$ -hCG-Verlaufskurven jene Fälle, in denen eine sekundäre Intervention durchgeführt wurde (Misserfolge), nicht miteinbezogen.

Nach einer MTX-Therapie kam es durchschnittlich bis zum vierten Tag nach der Medikamenten-Gabe zu einem leichten Anstieg (4,6%) der  $\beta$ -hCG-Werte, danach fand ein langsamer Abfall statt. Im Mittel kam es bei dieser Therapie an Tag 56 zu einem Wert  $< 5$  mIU/mL. Nach einer operativen Intervention kam es dementsgegen ab dem Folgetag zu einem sehr raschen Abfall der  $\beta$ -hCG-Werte. An Tag 4 wurden durchschnittlich nur noch 14,7% (Lskp. Salpingotomie) bzw. 14,3% (Lskp. Salpingektomie) des Ursprungswertes gemessen. Bei der laparoskopischen Salpingotomie wurde der Grenzwert von 5 mIU/mL im Mittel an Tag 20, bei der laparoskopischen Salpingotomie an Tag 18 unterschritten.

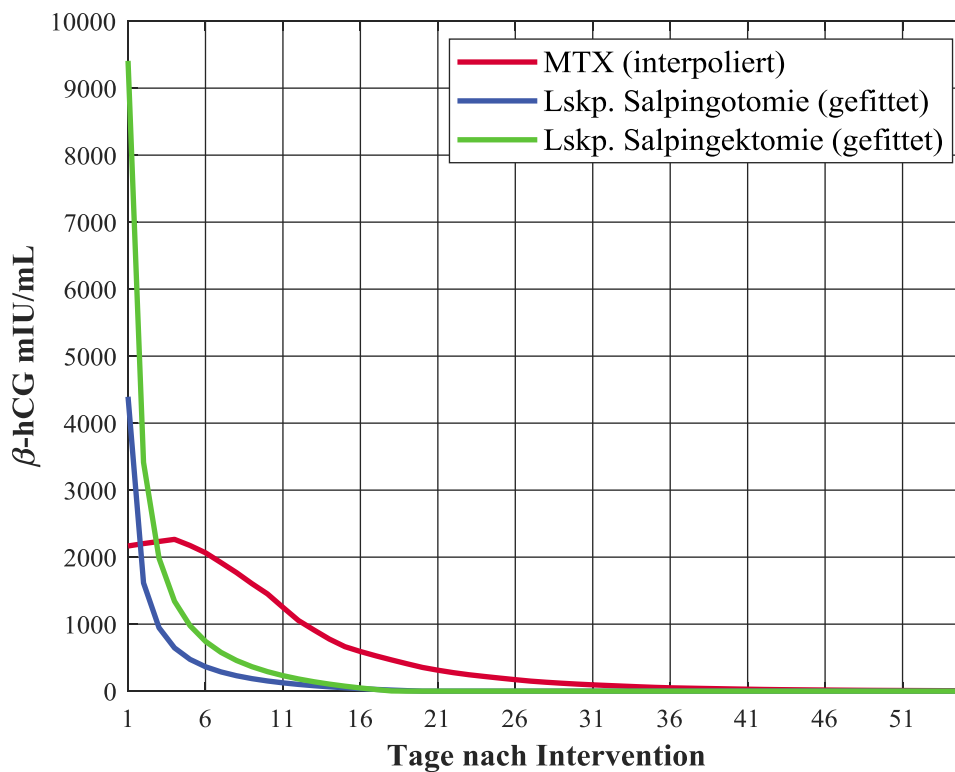


Abbildung 12:  $\beta$ -hCG-Verlauf nach Intervention

### 3.3 Fallkollektiv 3

In das Fallkollektiv 3 konnten 141 mit MTX therapierte Eileiterschwangerschaften eingeschlossen werden. Für diese Gesamtheit wurde eine Erfolgsrate von 80,9% erreicht. In Tabelle 2 werden die Erfolgsraten nach Gruppen je initialem  $\beta$ -hCG-Spiegel angeführt.

Zwischen den ersten drei  $\beta$ -hCG-Gruppen („< 500“, „500 – 999“ und „1.000 – 1.999“) konnten keine signifikanten Unterschiede in den Erfolgsraten festgestellt werden. Erst bei  $\beta$ -hCG-Werten > 2.000 mIU/mL kam es zu signifikanten Unterschieden in den Erfolgsraten der MTX-Therapie im Vergleich zu niedrigeren  $\beta$ -hCG-Spiegeln ([„< 2.000“ vs. „2.000 – 4.999“  $\chi^2(1) = 8,86, p < 0,01$ , mittlere Effektstärke bei  $\phi, V = 0,29$ ], [„< 2.000“ vs. „> 2.000“  $\chi^2(1) = 11,49, p < 0,01$ , mittlere Effektstärke bei  $\phi, V = 0,26$ ]).

Von einer genaueren Analyse der  $\beta$ -hCG-Gruppen „5.000 – 9.000“, „10.000 – 14.999“ sowie „> 15.000“ wurde aufgrund der geringen Fallzahlen ( $n = 9, n = 1, n = 3$ ) und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft Abstand genommen.

**Tabelle 2: Therapieerfolg je initialem  $\beta$ -hCG-Spiegel**

$\beta$ -hCG (mIU/mL)	Erfolge	Misserfolge	Erfolgsrate (%)
< 500	30	3	90,9
500 – 999	26	5	83,9
1.000 – 1.999	29	3	90,6
2.000 – 4.999	21	11	65,6
5.000 – 9.999	5	4	55,6
10.000 – 14.999	0	1	0
> 15.000	3	0	100

Es wurde beobachtet, dass in der Erfolgs- wie auch in der Misserfolgs-Kohorte sowohl ein Abfall als auch ein Anstieg der  $\beta$ -hCG-Werte auftrat. Folglich wurde eine weitere Gliederung der Fälle nach Anstieg oder Abfall der  $\beta$ -hCG-Werte in den ersten drei Tagen (bis „Tag 4“) durchgeführt: 1) Misserfolg mit Anstieg der  $\beta$ -hCG-Werte („Misserfolg > 1“, n = 19 [14%]), 2) Misserfolg mit Abfall der  $\beta$ -hCG-Werte („Misserfolg < 1“, n = 5 [3,7%]), 3) Erfolg mit Anstieg der  $\beta$ -hCG-Werte („Erfolg > 1“, n = 44 [32,4%]), 4) Erfolg mit Abfall der  $\beta$ -hCG-Werte („Erfolg < 1“, n = 68 [50%]). Die auf „Tag 1“ normierten  $\beta$ -hCG-Mittelwerte sind in Abbildung 13 dargestellt.

In sieben Fällen musste vor „Tag 7“ erneut interveniert werden. Diese Fälle wurden nur bis zum Tag der letzten  $\beta$ -hCG-Messung vor der sekundären Intervention in die Analyse einbezogen, um die auf die MTX-Therapie bezogenen Verlaufswerte nicht zu verfälschen.

Es konnten signifikante Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Erfolgs- und Misserfolgsgruppe in Bezug auf Abfall oder Anstieg der  $\beta$ -hCG-Werte nachgewiesen werden ( $\chi^2(1) = 12,643$ ;  $p < 0,01$ ; mittlere Effektstärke bei  $\phi, V = 0,31$ ). Somit tritt in der Erfolgs-Kohorte häufiger ein Abfall der  $\beta$ -hCG-Werte in den ersten drei Tagen auf, während in der Misserfolgs-Kohorte häufiger ein Anstieg auftritt.

Nicht nur zwischen der Erfolgs- und der Misserfolgsgruppe mit Anstieg („Misserfolg > 1“ vs. „Erfolg > 1“), sondern auch zwischen der Erfolgs- und der Misserfolgsgruppe mit Abfall („Misserfolg < 1“ vs. „Erfolg < 1“), konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Teststatistik siehe Anhang, Tabelle 6, Tabelle 7).

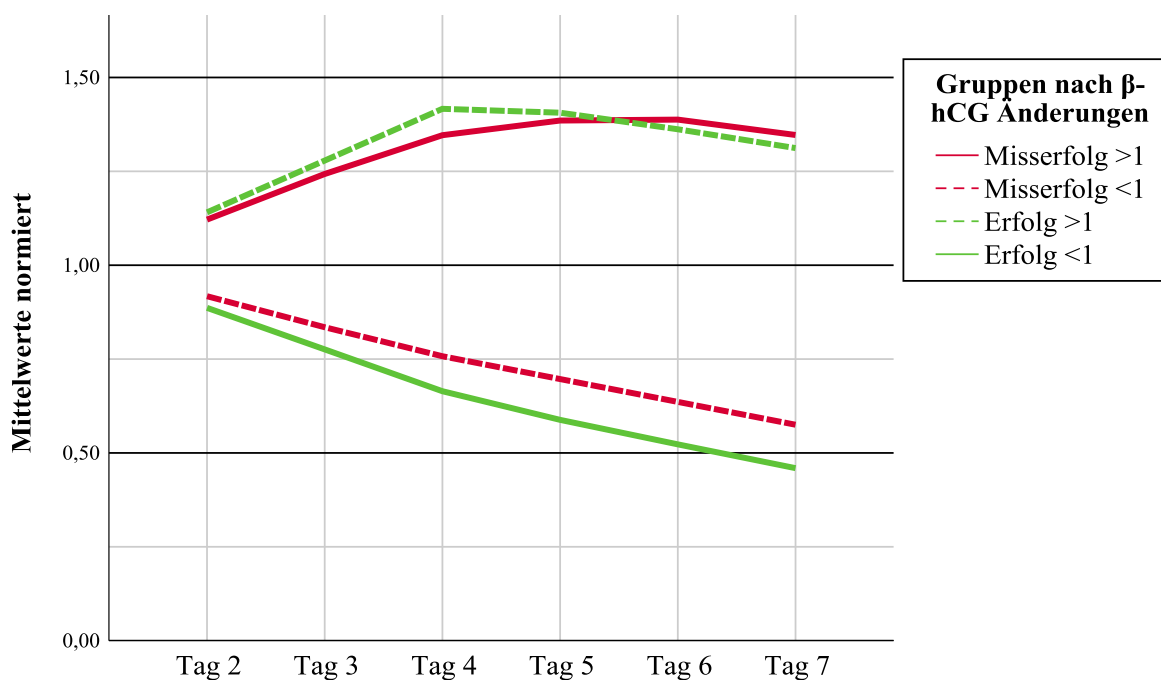


Abbildung 13: Auf „Tag 1“ normierte  $\beta$ -hCG-Mittelwerte bis „Tag 7“

Weiters wurden die normierten Werte zwischen „Tag 4“ und „Tag 1“, „Tag 7“ und „Tag 1“ und „Tag 7“ und „Tag 4“ analysiert (Abbildung 14).

Das Verhältnis zwischen „Tag 4“ und „Tag 1“ erstreckt sich in der Erfolgsgruppe von 0,12 bis 4,18 mit einem Durchschnitt von 0,96 (Standardabweichung  $\pm$  0,53). In der Misserfolgsgruppe lagen entsprechende Werte von 0,57 bis 1,81 mit einem Mittelwert von 1,22 (Standardabweichung  $\pm$  0,30) vor. Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt ( $U = 744,0$ ;  $Z = -3,425$ ;  $p < 0,01$ ; bei mittlerer Effektstärke  $r = 0,29$ ).

Das Verhältnis zwischen „Tag 7“ und „Tag 1“ betrug in der Erfolgsgruppe 0,00 bis 3,29 mit einem Durchschnittswert von 0,79 (Standardabweichung  $\pm$  0,59). In der Misserfolgsgruppe in jenem Zeitraum ergaben sich Verhältnisse von 0,29 bis 2,05 mit einem Mittelwert von 1,20 (Standardabweichung  $\pm$  0,46). Auch hier ließen sich signifikante Unterschiede berechnen ( $U = 545,0$ ;  $Z = -3,392$ ,  $p < 0,01$ ; bei mittlerer Effektstärke  $r = 0,3$ ).

Zwischen „Tag 7“ und „Tag 4“ wurden in der Erfolgsgruppe  $\beta$ -hCG-Verhältnisse von 0,00 bis 1,44 bei einem Mittelwert von 0,75 (Standardabweichung  $\pm$  0,27) beobachtet. Im selben Zeitraum ließen sich in der Misserfolgsgruppe Werte von 0,50 bis 1,34 mit einem Mittelwert von 0,95 (Standardabweichung  $\pm$  0,21) ablesen. Diese beiden Gruppen unterschieden sich signifikant voneinander ( $U = 569,0$ ;  $Z = -3,235$ ;  $p < 0,01$ ; bei mittlerer Effektstärke  $r = 0,28$ ).

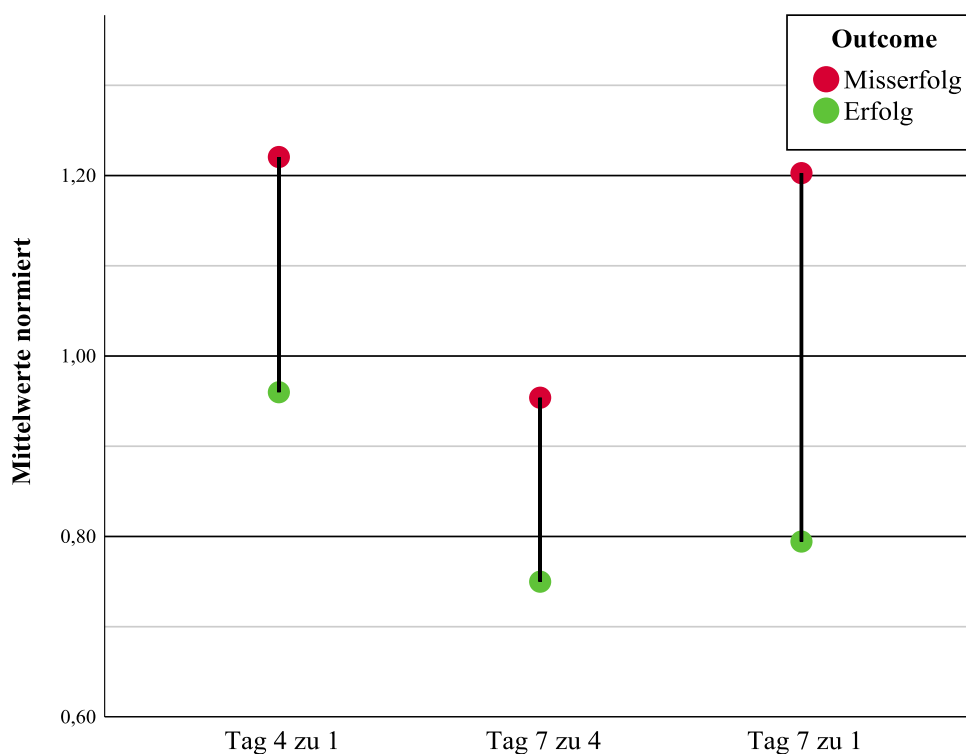


Abbildung 14: Verhältnis der  $\beta$ -hCG-Änderungen in der MTX-Therapie

Bezugnehmend auf die Arbeit von Kanmaz et al. (78) konnte beim Vorliegen eines mindestens 21%-igen Abfalls des  $\beta$ -hCG-Spiegels zwischen „Tag 1“ und „Tag 4“ eine Erfolgsrate ohne weitere MTX-Dosis von 93,8% detektiert werden. Ein Abfall von mindestens 32% innerhalb von „Tag 1“ und „Tag 7“ wies eine Erfolgsrate ohne weitere MTX-Dosis von 95,0% auf. Bei der auch am LKH Graz verwendeten Leitlinie eines Abfalls von mindestens 15% zwischen „Tag 4“ und „Tag 7“ konnte eine Erfolgsrate ohne weitere MTX-Dosis von 89,9% verzeichnet werden. Die Ergebnisse der unterschiedlichen Gruppen differieren nicht signifikant voneinander ( $\chi^2 = 1,437$ ,  $p = 0,488$ ).

In Tabelle 3 werden die Sensitivität, Spezifität und Erfolgsraten ohne weitere MTX-Dosis sowohl der einzelnen Richtlinien (21% Abfall Tag 1 auf 4, 32% Abfall Tag 1 auf 7, 15% Abfall Tag 4 auf 7) als auch für mögliche Kombinationen durch „oder“ angegeben.

**Tabelle 3: Spezifität und Sensitivität von unterschiedlichen Richtwerten bezüglich  $\beta$ -hCG-Abfall**

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Erfolgsrate (%)
21% Abfall Tag 1 auf 4	47,9	91,9	93,8
32% Abfall Tag 1 auf 7	60,6	91,9	95,0
15% Abfall Tag 4 auf 7	75,5	78,4	89,9
21% ↓ Tag 1 auf 4 oder 32% ↓ Tag 1 auf 7	60,6	91,9	95,0
21% ↓ Tag 1 auf 4 oder 15% ↓ Tag 4 auf 7	77,7	78,4	90,1
32% ↓ Tag 1 auf 7 oder 15% ↓ Tag 4 auf 7	77,7	78,4	90,1
21% ↓ Tag 1 auf 4 oder 32% ↓ Tag 1 auf 7 oder 15% ↓ Tag 4 auf 7	77,7	78,4	90,1

In 24 Fällen (17,0%) wurde eine zweite Dosis MTX verabreicht. Initial wurden in diesen Fällen  $\beta$ -hCG-Spiegel von 237,0 bis 27.942,0 mIU/mL gemessen. Der Mittelwert lag bei 5.251,0 mIU/mL (Standardabweichung  $\pm$  7.438,8). Im Vergleich zu jenen Fällen, in denen keine zweite Dosis MTX verabreicht wurde (23,3 – 24.815,0 mIU/mL; Mittelwert = 1.812,8 mIU/mL  $\pm$  2.827,6), waren die initialen  $\beta$ -hCG-Werte signifikant höher, wenn eine zweite Dosis MTX verabreicht wurde ( $U = 813,0$ ;  $Z = -3,242$ ;  $p < 0,01$ ; mittlere Effektstärke  $r = 0,27$ ) (Abbildung 15).

Mit 18 Erfolgen und sechs Misserfolgen kam es in der Gruppe, die mit zweimaliger i.m. MTX-Injektion behandelt wurden, zu einer Erfolgsrate von 75%.

Durchschnittlich änderte sich in dieser Gruppe der  $\beta$ -hCG-Wert von „Tag 4“ auf „Tag 7“ um den Faktor 1,02 (Standardabweichung  $\pm$  0,16). Das Maximum betrug 1,32. In zwei Fällen wurde eine zweite Dosis MTX verabreicht, obwohl dies dem Protokoll nach nicht indiziert gewesen wäre (Änderung um die Faktoren 0,64 und 0,83).

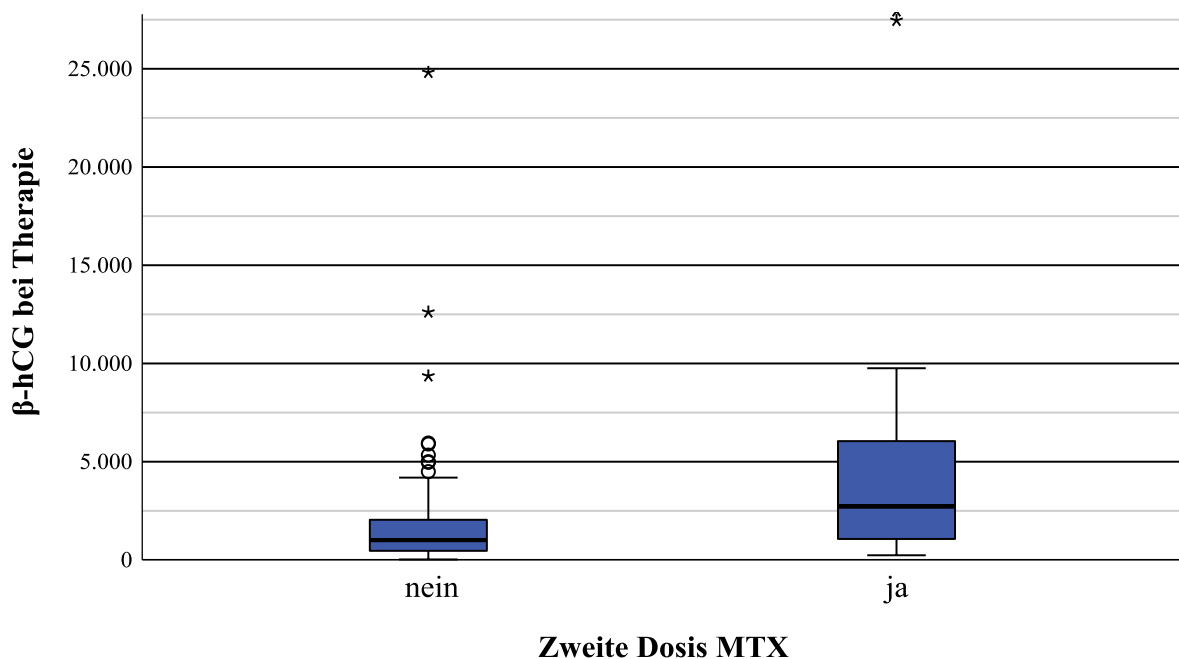


Abbildung 15:  $\beta$ -hCG mit und ohne zweiter Dosis MTX

Um ein mögliches Cutoff-Level vorschlagen zu können, wurde eine Grenzwertoptimierungskurve [englisch: receiver operating characteristic (ROC) curve] erstellt (Abbildung 16). Das beste Ergebnis wurde mit einem  $\beta$ -hCG-Wert von 2.368,5 mIU/mL erzielt, mit dem eine Sensitivität von 78,1% und eine Spezifität von 59,3% für die MTX-Therapie erreicht werden konnte.

Die Koordinaten dieser ROC-Kurve sind im Anhang zu finden (Tabelle 8), um Vergleiche zu anderen Vorschlägen für ein Cutoff-Level ziehen zu können.

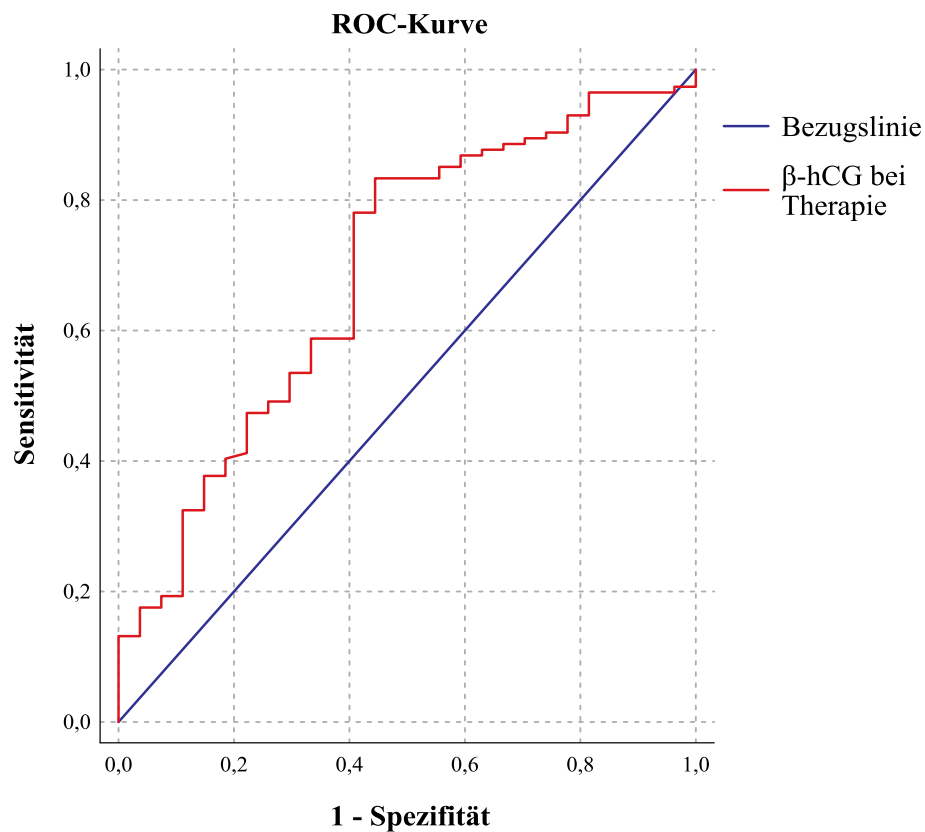


Abbildung 16: ROC-Kurve für das Outcome in Bezug auf die initialen  $\beta$ -hCG-Werte bei MTX-Therapie

## 4 Diskussion

### 4.1 Fallkollektiv 1

Als Hauptzielgröße wurde vorab der Therapieerfolg festgelegt. Um die drei Haupttherapien hervorzuheben: 99,7% der laparoskopischen Salpingektomie, 93,8% der laparoskopischen Salpingotomie und 80,6% der MTX-Therapie waren erfolgreich. Die signifikant niedrigere Erfolgsrate der Salpingotomie lässt sich durch die Trophoblastenpersistenz erklären, die signifikant häufiger bei der Salpingotomie im Vergleich zur Salpingektomie vorkommt. Die Erfolgsrate der MTX-Therapie liegt mit 80,6% im guten Mittelfeld der Vergleichsdaten aus der Literatur von 63,8 – 92,5% (9, 12–16, 65, 73–77). Da jene Fälle, die aufgrund des Patientinnenwunsches abgebrochen und anderweitig versorgt wurden, in der vorliegenden Arbeit als Misserfolg klassifiziert wurden, kann ein besseres Ergebnis der Therapie an sich vermutet werden.

Das Patientinnenalter war nur in der Gruppe der laparoskopischen Salpingotomie signifikant niedriger im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen (Abbildung 6). Es wird vermutet, dass in dieser Gruppe aufgrund von klinischen Faktoren eine operative Sanierung nötig war, bei jüngerem Alter allerdings häufiger noch ein Kinderwunsch bestand und deswegen eine „konservative Chirurgie“ bevorzugt wurde.

### 4.2 Fallkollektiv 2

Die Höhe der  $\beta$ -hCG-Werte unterschied sich signifikant zwischen den drei Therapieoptionen (Abbildung 9). Dass sich in der MTX-Therapie mit einem Mittelwert von 2.414,7 mIU/mL vergleichsweise die niedrigsten  $\beta$ -hCG-Werte fanden, war aufgrund der Obergrenze von 5.000 mIU/mL zu erwarten. Auch zwischen den beiden Operationstechniken wurden signifikante Unterschiede in der Höhe der  $\beta$ -hCG-Werte festgestellt (Salpingotomie 4.186,4 mIU/mL vs. Salpingektomie 9.384,6 mIU/mL). Dies hängt vermutlich unter anderem mit der Rate an Rupturen zusammen, die einerseits an sich mit einem höheren  $\beta$ -hCG-Level einhergingen, andererseits am öftesten mit einer Salpingektomie (62,7%) versorgt wurden. Da ein höheres  $\beta$ -hCG in der Regel mit einem größeren Schwangerschaftsprodukt korreliert, macht dies eine Ruptur wahrscheinlicher. Ist der Eileiter rupturiert, kann dieser oft nicht mehr wiederhergestellt werden und muss entfernt werden.

Bei einem Erfolg in der MTX-Therapie wurden signifikant niedrigere  $\beta$ -hCG-Werte detektiert als bei einer nicht erfolgreichen Therapie (Durchschnitt Erfolg 2.176,8 mIU/mL

vs. Misserfolg 3.410,7 mIU/mL). In der Salpingotomie-Gruppe wurde hingegen ein genau gegenteiliger Trend vorgefunden: Diese Therapie war erfolgreicher, wenn der initiale  $\beta$ -hCG-Wert höher war (Durchschnitt Erfolg 4.314,0 mIU/mL vs. Misserfolg 2.325,7 mIU/mL). Möglicherweise ist das Risiko, Trophoblasten zurückzulassen, geringer, wenn das Schwangerschaftsprodukt größer und somit besser zu sehen ist, was mit einem höheren  $\beta$ -hCG-Wert einhergeht. Dies wurde bereits von Rabischong et al. (82) festgestellt.

Trotz deutlich niedrigerem  $\beta$ -hCG-Initialwert in der MTX-Therapie gegenüber den operativen Therapien konnte, wie auch bereits in der bekannten Literatur (48, 54–56), eine erheblich längere Zeitspanne bis zum Unterschreiten der Grenze von 5 mIU/mL festgestellt werden (Durchschnitt MTX 56 Tage, Salpingotomie 20 Tage, Salpingektomie 18 Tage; Abbildung 12). Ebenso waren die  $\beta$ -hCG-Werte nach einer Operation sofort monoton fallend, was in vielen Fällen in der MTX-Therapie nicht stattfand; hier wurde sogar im Durchschnitt ein Ansteigen der Werte in den ersten drei Tagen ermittelt. Ist eine operative Sanierung erfolgreich, wurden alle Zellen der Grav. tub. entfernt, weshalb eine weitere Produktion von  $\beta$ -hCG ausbleibt und nur noch das zum Zeitpunkt bestehende Hormon ausgeschieden werden muss.

Gemäß der Theorie aus der Vergleichsliteratur, sollten höhere  $\beta$ -hCG-Werte mit niedrigem Patientinnenalter einhergehen. Dies ließ sich anhand der gesammelten Daten nicht bestätigen: Es gab keine signifikanten Unterschiede der  $\beta$ -hCG-Werte zwischen den Altersgruppen. Bei kleiner Fallzahl ( $n = 25$ ) hatten die jüngsten Patientinnen ( $\leq 20$  Jahre) im Kruskal-Wallis-Test sogar den niedrigsten mittleren Rang (Abbildung 11).

### 4.3 Fallkollektiv 3

Wie bereits erwähnt, sinkt mit höheren  $\beta$ -hCG-Werten die Erfolgsrate der MTX-Therapie. Zur Unterstützung der Therapieentscheidung werden am LKH-Univ. Klinikum Graz zurzeit die Erfolgsraten von Lipscomb et al. (9) herangezogen. Eine Gegenüberstellung dieser Daten mit den tatsächlichen Daten des LKH-Univ. Klinikums Graz von 2004 – 2018 wird in Tabelle 4 gezeigt. Durch beide Studien wird deutlich, dass niedrigere  $\beta$ -hCG-Level zu einer höheren Erfolgsrate führen. Die außerordentlich guten Ergebnisse von Lipscomb et al. konnten in der Studie im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit nicht erzielt werden. Allerdings wurden Frauen, die die MTX-Therapie gewollt abbrechen und operativ versorgt wurden, bei Lipscomb et al. ausgeschlossen, wohingegen in den nun gesammelten Daten auch die gewollte sekundäre Intervention als Misserfolg klassifiziert wurde. Die Fallzahlen in den Gruppen mit höheren  $\beta$ -hCG-Werten sind im vorliegenden Kollektiv niedrig, da am

LKH Graz meist ein  $\beta$ -hCG-Wert von 5.000 mIU/mL als Obergrenze für die MTX-Therapie verwendet wird. Dies bringt eine geringe Aussagekraft für höhere Werte mit sich.

**Tabelle 4: Vergleich der Erfolgsraten zwischen Daten des LKH Graz und Limbscomb et al. (9)**

$\beta$ -hCG (mIU/mL)	Erfolgsrate (%)		Erfolgsrate (%)
	Daten LKH Graz		Lipscomb et al. (9)
< 500	90,9	87,5	98
500 – 999	83,9		
1.000 – 1.999	90,6		93
2.000 – 4.999	65,6		92
5.000 – 9.999	55,6		87
10.000 – 14.999	0		82
> 15.000	100		68

Eine viel diskutierte Möglichkeit, um die Anzahl an Misserfolgen zu verringern, ist ein  $\beta$ -hCG-Cutoff-Level. Für einige in der Literatur vorgeschlagene Cutoff-Werte wurden mit den Daten des LKH Graz die Sensitivität und Spezifität berechnet (Tabelle 5). **Die Sensitivität steht für die Rate an richtig positiven Fällen – hier die Rate an Fällen, die erfolgreich mit MTX behandelt werden konnten und unter den Cutoff-Wert fallen. Die Spezifität gibt die Rate der Fälle an, bei denen MTX nicht erfolgreich war und die durch den Cutoff-Wert ausgeschlossen wären, also richtig negativ.** Bei den höheren  $\beta$ -hCG-Cutoff-Werten wie 5.000 oder 4.000 mIU/mL lässt sich eine sehr hohe Sensitivität und eine sehr niedrige Spezifität beobachten. Das bedeutet, dass in den meisten Fällen, in denen eine MTX-Therapie erfolgreich war, bei diesem Cutoff-Level die Therapie auch Anwendung gefunden hätte. Allerdings wären unter diesem Cutoff-Level auch viele Patientinnen mit MTX behandelt worden, bei denen die Therapie keinen Erfolg zeigte. Mit Veränderung des Cutoff-Wertes verschieben sich Spezifität und Sensitivität gegengleich. Beim niedrigsten vorgeschlagenen Cutoff-Wert von 1.790 mIU/mL wären nur 68,4% der Therapieerfolge mit MTX behandelt worden.

**Tabelle 5: Sensitivität und Spezifität der Daten des LKH Graz in Bezug auf mögliche Cutoff-Level für die MTX-Therapie**

$\beta$ -hCG (mIU/mL)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
5.000	93	19,5
4.000	90,4	25,9
2.368,5	78,1	59,3
2.121	75,4	59,3
1.790	68,4	59,3

Es gibt keinen idealen Cutoff-Wert. Mit den vorliegenden Daten sind die besten Ergebnisse mit einem Cutoff-Level von 2.368,5 mIU/mL erzielt worden. Da eine niedrige Spezifität für viele sekundäre Interventionen steht, die eventuell durch Komplikationen notwendig werden, wurde für diesen Vorschlag keine niedrigere Spezifität in Kauf genommen. Eine Senkung der  $\beta$ -hCG-Obergrenze des LKH-Univ. Klinikum Graz von aktuell 5.000 mIU/mL könnte überdacht werden.

Zwar ging in der MTX-Therapie ein Erfolg signifikant häufiger mit einem Abfall sowie ein Misserfolg mit einem Anstieg von  $\beta$ -hCG in den ersten 3 Tagen nach Therapie einher, trotzdem wichen 36% von dieser Zuteilung ab (Abbildung 13). Analysiert man die Daten mit  $\beta$ -hCG-Abfall in den ersten 3 Tagen nach MTX-Gabe, kann durchschnittlich kein Unterschied im Ausmaß des Abfalls zwischen erfolgreicher und nicht erfolgreicher Therapie gemessen werden. Das gleiche gilt für die Gruppe mit  $\beta$ -hCG-Anstieg. Dies bedeutet, dass weitere Kontrollen unerlässlich sind, auch wenn die ersten drei Tage nach der Therapie bereits einen Trend bezüglich des Therapieerfolges angeben.

In der Arbeit von Kanmaz et al. (78) steht sowohl eine  $\beta$ -hCG-Reduktion von 21% zwischen den Tagen 1 – 4 (im Weiteren als „Methode 1“ bezeichnet), eine Reduktion von 32% zwischen den Tagen 1 – 7 (Methode 2), sowie eine Reduktion von 15% zwischen den Tagen 4 – 7 (Methode 3) für einen Erfolg der „single-dose“-MTX-Therapie. Die gesammelten Daten wurden dahingehend auf Sensitivität und Spezifität wie auch auf die Erfolgsrate der einzelnen Richtlinien überprüft (Tabelle 3). Ein signifikanter Unterschied in den Erfolgsraten konnte nicht festgestellt werden. Allerdings wurde mit den Daten des LKH Graz eine sehr viel höhere Sensitivität mit Methode 3 erreicht – die Methode, die auch tatsächlich Anwendung findet – im Vergleich zu den anderen einzelnen Methoden. Eine Kombination durch „oder“ der Methoden 1 und 3 sowie der Methoden 2 und 3 und aller Methoden gemeinsam führte zu einer minimal besseren Sensitivität, die allerdings in

Anbetracht der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig war. Bei der Spezifität schnitt Methode 3 im Vergleich zu den Einzelmethoden schlechter ab. Es kann somit der Schluss gezogen werden, dass die am LKH-Univ. Klinikum Graz verwendete Methode zur Identifikation eines Therapieerfolges – ein  $\beta$ -hCG-Abfall von mindestens 15% von Tag 4 auf Tag 7 – eine sehr gute Sensitivität und eine gute Spezifität aufweist, einfach in der Anwendung ist und deshalb kein Abweichen davon empfohlen wird.

## 4.4 Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Die Schlussfolgerungen, die aus den Daten gezogen werden, sind daher mit folgendem Hintergrund zu betrachten:

Den wohl gravierendsten Faktor stellt das retrospektive Studiendesign dar. Zum Zeitpunkt der Behandlung war nicht geplant, mit den Daten eine Studie durchzuführen bzw. statistische Schlüsse daraus zu ziehen. Dies äußert sich sowohl in fehlenden  $\beta$ -hCG-Werten bei Therapie – hauptsächlich bei operativen Interventionen, wenn eindeutige klinische Zeichen einer Grav.tub. bestanden – als auch in der ungenauen Einhaltung des MTX-Protokolls. Vermutlich wurde aufgrund von Wochenenden und weiteren ungünstigen Terminen in vielen Fällen der  $\beta$ -hCG-Verlauf nicht exakt am 4. sowie 7. Tag kontrolliert. Tatsächlich wurde nur in 28 der 141 Fälle des 3. Fallkollektivs (19,9%) eine korrekte Einhaltung des Protokolls (Kontrollen an den tatsächlichen Tagen 4 und 7 sowie daraus resultierende weitere Therapieentscheidung/2. Dosis) durchgeführt. Es musste somit eine Aufbereitung der Daten erfolgen, womit jedoch nicht die realen Hormonverlaufswerte darstellen werden können.

Die Entscheidung für eine sekundäre Intervention wird immer im Konsens mit dem Patientinnenwunsch getroffen; die Gründe dafür wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Dies ist vor allem in der MTX-Therapie relevant, bei der die Möglichkeit eines Abbruchs der konservativen Therapie besteht.

Überdies wurden bis auf das Alter keine weiteren demografischen Daten oder Risikofaktoren erhoben. Auch schwangerschaftsbezogene Faktoren, wie die Größe der EUG oder das Vorhandensein einer Herzaktivität wurden nicht gesammelt. Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob diese Daten in den unterschiedlichen Kohorten annähernd gleich verteilt sind oder Einfluss auf Therapieentscheidung und Outcome haben.

Die Datenerfassung, -aufbereitung und -verarbeitung erfolgte mit größtmöglicher Sorgfalt. Trotzdem können einzelne Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden.

## 5 Anhang

**Tabelle 6: Teststatistik "Misserfolg > 1" vs. "Erfolg > 1"**

	Tag 2 zu 1	Tag 3 zu 1	Tag 4 zu 1	Tag 5 zu 1	Tag 6 zu 1	Tag 7 zu 1
Mann-Whitney-U	384,000	382,000	392,000	338,000	290,000	311,000
Wilcoxon-W	1374,000	1372,000	1382,000	1328,000	1280,000	1301,000
Z	-0,509	-0,539	-0,389	-0,899	-1,036	-0,685
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,611	0,590	0,697	0,368	0,300	0,493

**Tabelle 7: Teststatistik "Misserfolg < 1" vs. "Erfolg < 1"**

	Tag 2 zu 1	Tag 3 zu 1	Tag 4 zu 1	Tag 5 zu 1	Tag 6 zu 1	Tag 7 zu 1
Mann-Whitney-U	133,000	134,000	132,000	101,000	100,000	102,000
Wilcoxon-W	2479,000	2480,000	2478,000	2447,000	2446,000	2448,000
Z	-0,808	-0,786	-0,830	-0,860	-0,885	-0,836
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,419	0,432	0,407	0,390	0,376	0,403

**Tabelle 8: Koordinaten der ROC-Kurve für das Outcome in Bezug auf die initialen  $\beta$ -hCG-Werte bei MTX-Therapie**

Positiv, wenn kleiner oder gleich <sup>a</sup>	Sensitivität	1 - Spezifität
22,300	,000	,000
29,250	,009	,000
45,300	,018	,000
62,150	,026	,000
90,950	,035	,000
117,500	,044	,000
125,250	,053	,000
132,350	,061	,000
141,650	,070	,000
157,500	,079	,000
171,450	,088	,000
181,000	,096	,000
202,000	,105	,000
218,000	,114	,000
220,000	,123	,000
221,500	,132	,000
229,500	,132	,037
242,350	,140	,037
255,850	,149	,037
266,500	,158	,037

273,000	,167	,037
290,150	,175	,037
314,150	,175	,074
332,500	,184	,074
353,000	,193	,074
381,000	,193	,111
402,000	,202	,111
410,000	,211	,111
416,600	,219	,111
434,100	,228	,111
450,500	,237	,111
457,600	,246	,111
462,100	,254	,111
482,000	,263	,111
502,600	,272	,111
509,200	,281	,111
514,600	,289	,111
522,000	,298	,111
548,900	,307	,111
569,900	,316	,111
576,000	,325	,111
602,500	,325	,148
631,000	,333	,148
646,500	,342	,148
661,000	,351	,148
667,500	,360	,148
671,800	,368	,148
678,300	,377	,148
681,500	,377	,185
701,500	,386	,185
723,000	,395	,185
744,000	,404	,185
772,000	,412	,222
798,500	,421	,222
821,000	,430	,222
826,450	,439	,222
835,950	,447	,222
857,500	,456	,222
870,100	,465	,222
875,100	,474	,222
880,500	,474	,259
915,000	,482	,259
965,000	,491	,259
994,000	,491	,296
1033,000	,500	,296

1063,000	,509	,296
1074,200	,518	,296
1119,200	,526	,296
1161,500	,535	,296
1176,150	,535	,333
1198,650	,544	,333
1211,500	,553	,333
1237,100	,561	,333
1267,600	,570	,333
1289,500	,579	,333
1338,000	,588	,333
1399,000	,588	,370
1439,500	,588	,407
1466,500	,596	,407
1485,800	,605	,407
1497,800	,614	,407
1534,500	,623	,407
1571,250	,632	,407
1587,250	,640	,407
1620,500	,649	,407
1654,150	,658	,407
1701,650	,667	,407
1754,700	,675	,407
1780,900	,684	,407
1808,200	,693	,407
1838,700	,702	,407
1865,700	,711	,407
1890,500	,719	,407
1924,500	,728	,407
1961,000	,737	,407
2010,500	,746	,407
2065,000	,754	,407
2151,000	,763	,407
2260,500	,772	,407
2368,500	,781	,407
2455,000	,781	,444
2487,000	,789	,444
2527,000	,798	,444
2568,500	,807	,444
2696,000	,816	,444
2834,000	,825	,444
2863,850	,833	,444
2889,400	,833	,481
2928,050	,833	,519
2966,000	,833	,556

3021,500	,842	,556
3085,000	,851	,556
3132,500	,851	,593
3210,500	,860	,593
3305,900	,868	,593
3391,400	,868	,630
3463,350	,877	,630
3503,350	,877	,667
3539,000	,886	,667
3631,500	,886	,704
3706,000	,895	,704
3715,000	,895	,741
3894,500	,904	,741
4129,800	,904	,778
4342,850	,912	,778
4650,050	,921	,778
4885,500	,930	,778
4985,100	,930	,815
5170,100	,939	,815
5618,500	,947	,815
5926,000	,956	,815
6621,500	,965	,815
7307,000	,965	,852
8330,500	,965	,889
9350,500	,965	,926
9560,500	,965	,963
11186,000	,974	,963
18714,500	,974	1,000
26139,000	,982	1,000
27702,500	,991	1,000
27943,000	1,000	1,000

Bei der/den Variable/n für das Testergebnis „hCG bei Therapie“ liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

## 6 Literatur

1. Golditch IM. Lawson Tait: The Forgotten Gynecologist. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 99(1):152–6.
2. Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006; 86(1):36–43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.023.
3. Ankum WM, Mol BWJ, van der Veen F, Bossuyt PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65(6):1093–9. doi: 10.1016/S0015-0282(16)58320-4.
4. Perkins KM, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of ectopic pregnancy associated with assisted reproductive technology in the United States, 2001–2011. *Obstet Gynecol* 2015; 125(1):70–8. doi: 10.1097/AOG.0000000000000584.
5. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011–2013. *Obstet Gynecol* 2017; 130(2):366–73. doi: 10.1097/AOG.0000000000002114.
6. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Ectopic pregnancy--United States, 1990–1992. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1995; 44(3):46–8.
7. Barnhart KT, Franasiak JM. Tubal ectopic pregnancy-ACOG Practice Bulletin. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2018; 191.
8. Givens VM, Lipscomb GH. Diagnostic of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012; 55(2):387–94.
9. Lipscomb Gary H., McCord Marian L., Stovall Thomas G., Huff Genelle, Portera S. Greg, Ling Frank W. Predictors of Success of Methotrexate Treatment in Women with Tubal Ectopic Pregnancies. *The new england journal of Medicine* 1999:1974–8.
10. Helmy S, Bader Y, Pablik E, Tiringer D, Pils S, Laml T et al. Cut-off value of initial serum  $\beta$ -hCG level predicting a successful MTX therapy in tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 179:175–80. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.033.
11. Menon S, Collins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87(3):481–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.10.007.
12. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009; 92(4):1203–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1775.
13. Levin G, Saleh NA, Haj-Yahya R, Matan LS, Avi B. Predicting success of methotrexate treatment by pretreatment HCG level and 24-hour HCG increment. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2018; 141(1):70–3. doi: 10.1002/ijgo.12395.
14. Mirbolouk F, Yousefnezhad A, Ghanbari A. Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a retrospective study. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2015; 13(6):351–4.
15. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012; 116(2):101–4. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.09.023.

16. Kim J, Jung YM, Lee DY, Jee BC. Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60(1):79. doi: 10.5468/ogs.2017.60.1.79.
17. Paulsen F, Waschke J, Hrsg. Sobotta: Atlas der Anatomie - Innere Organe. 24. Aufl. München: Urban & Fischer; 2017.
18. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Human Reproduction* 2002; 17(12):3224-3230.
19. Richards SR, Stempel LE, Carlton BD. Heterotropic pregnancy: reappraisal of incidence. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982; 142(7):928–30.
20. Marion LL, Meeks GR. Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012; 55(2):376–86.
21. Okmen F, Zeybek B, Akdemir A, Ergenoglu AM, Yenieli O, Ulukus M. Is there a relationship between age and side dominance of tubal ectopic pregnancies? --A preliminary report. *Ginekol Pol* 2014; 85(9):677–81.
22. Xia W, Zhang J, Zhang D, Zhu Q, Zhang H, Huang Z et al. Left-Right Asymmetry of Tubal Pregnancy: A 12-Year Retrospective Hospital-Based Study. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26(4):671–8. doi: 10.1016/j.jmig.2018.07.010.
23. Ramirez NC, Lawrence WD, Ginsburg KA. Ectopic pregnancy. A recent five-year study and review of the last 50 years' literature. *J Reprod Med* 1996; 41(10):733–40.
24. Fukuda M, Fukuda K, Andersen CY, Byskov AG. Right-sided ovulation favours pregnancy more than left-sided ovulation. *Hum Reprod* 2000; 15(9):1921–6. doi: 10.1093/humrep/15.9.1921.
25. Barnhart Kurt T. Clinical practice: Ectopic Pregnancy. *The new england journal of Medicine* 2009; 361(4):379–87.
26. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *GMS German Medical Science* 2017; 15.
27. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly J-L, Fernandez H, Gerbaud L et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003; 157(3):185–94. doi: 10.1093/aje/kwf190.
28. Aubriot F-X, Chapron C. Diethylstilbestrol exposure in utero. Polemics about metroplasty. *The pros. Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35(9):826–31. doi: 10.1016/j.gyobfe.2007.07.011.
29. Xia W, Zhang D, Ouyang J, Liang Y, Zhang H, Huang Z et al. Effects of pelvic endometriosis and adenomyosis on ciliary beat frequency and muscular contractions in the human fallopian tube. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018; 16(1):48.
30. Mol BWJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, van der Veen F. Contraception and the Risk of Ectopic Pregnancy: A Meta-Analysis. *Contraception* 1995; 52:337–41.
31. Stuart GS, Ramesh SS. Interval Female Sterilization. *Obstet Gynecol* 2018; 131(1):117–24. doi: 10.1097/AOG.0000000000002376.
32. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic Pregnancy and Emergency Contraceptive Pills. *Obstetrics & Gynecology* 2010; 115(6):1263–6.

33. Durchschnittliches Gebär- bzw. Fertiliätsalter der Mutter nach Lebendgeburten seit 1984; 2019. Verfügbar unter: [https://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022903.html](https://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/022903.html).
34. Harder E, Thomsen LT, Frederiksen K, Munk C, Iftner T, van den Brule A et al. Risk Factors for Incident and Redetected Chlamydia trachomatis Infection in Women: Results of a Population-Based Cohort Study. *Sex Transm Dis* 2016; 43(2):113–9. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000394.
35. Ackerman TE, Levi CS, Lyons EA, Dashefsky SM, Lindsay DJ, Holt SC. Decidual Cyst: Endovaginal Sonographic Sign of Ectopic Pregnancy. *Radiology* 1993; 189(3):727–31.
36. Center for Maternal and Child Enquiries. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118(1):1–203.
37. Barnhart KT, Fay CA, Suescum M, Sammel MD, Appleby D, Shaunik A et al. Clinical factors affecting the accuracy of ultrasonography in symptomatic first-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 117(2 Pt 1):299–306. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182050ed0.
38. Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt Diagnosis of Ectopic Pregnancy in an Emergency Department Setting. *Obstetrics & Gynecology* 1994; 84(6):1010–5.
39. Lozeau A-M, Potter B. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy. *American Family Physician* 2005; 72(9):1707–13.
40. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Gonadotropins. [Stand: 26.03.2018]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>.
41. 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(5 Pt 1):975–81. doi: 10.1097/01.AOG.0000142712.80407.fd.
42. Haavaldsen C, Fedorcsak P, Tanbo T, Eskild A. Maternal age and serum concentration of human chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(12):1290–4. doi: 10.1111/aogs.12471.
43. Mooney RA, Arvan DA, Saller DN, French CA, Peterson CJ. Decreased Maternal Serum hCG Levels With Increasing Gravidity and Parity. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 1995; 86(6):900–5.
44. Yaron Y, Lehavi, Ofer, Orr-Urtreger Avi, Gull I, Lessing JB, Amit A, Ben-Yosef D. Maternal serum HCG is higher in the presence of a female fetus as early as week 3 post-fertilization. *Human Reproduction* 2002; 17(2):485–9.
45. Xiong F, Sun Q, Li G-G, Chen P-L, Yao Z-H, Wan C-Y et al. Initial serum HCG levels are higher in pregnant women with a male fetus after fresh or frozen single blastocyst transfer: A retrospective cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58(6):833–9. doi: 10.1016/j.tjog.2019.09.019.
46. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human Chorionic Gonadotropin Profile for Women With Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 107(3):605–10.

47. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM, Wolfe HM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum  $\beta$ -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 121(1):65–70. doi: 10.1097/aog.0b013e318278f421.
48. Korhonen J, Stenman U-H, Ylöstalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61(4):632–6. doi: 10.1016/S0015-0282(16)56638-2.
49. Barnhart KT, Simhan H, Kamelle SA. Diagnostic Accuracy of Ultrasound Above and Below the Beta-hCG Discriminatory Zone. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 94(4):583–7.
50. Seeber BE. What serial hCG can tell you, and cannot tell you, about an early pregnancy. *Fertil Steril* 2012; 98(5):1074–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.014.
51. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004; 104(1):50–5. doi: 10.1097/01.AOG.0000128174.48843.12.
52. Barnhart KT, Guo W, Cary MS, Morse CB, Chung K, Takacs P et al. Differences in Serum Human Chorionic Gonadotropin Rise in Early Pregnancy by Race and Value at Presentation. *Obstet Gynecol* 2016; 128(3):504–11. doi: 10.1097/AOG.0000000000001568.
53. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006; 86(2):454–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.056.
54. Mavrelou D, Memtsa M, Helmy S, Derdelis G, Jauniaux E, Jurkovic D.  $\beta$ -hCG resolution times during expectant management of tubal ectopic pregnancies. *BMC Womens Health* 2015; 15:43. doi: 10.1186/s12905-015-0200-7.
55. Steier JA, Bergsjö P, Myking OL. Human Chorionic Gonadotropin in Maternal Plasma After Induced Abortion, Spontaneous Abortion, and Removed Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1984; 64(3):391–4.
56. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, Ankum WM, Barnhart K, Coomarasamy A et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18(6):603–17. doi: 10.1093/humupd/dms035.
57. Doubilet PM, Benson CB. Double sac sign and intradecidual sign in early pregnancy: interobserver reliability and frequency of occurrence. *Journal of ultrasound in medicine* 2013; 32(7):1207–14. doi: 10.7863/ultra.32.7.1207.
58. Bradley W, Fiske EC, Filly RA. The Double Sac Sign of Early Intrauterine Pregnancy: Use in Exclusion of Ectopic Pregnancy. *Radiology* 1982; 143(1):223–6.
59. Yeh H-C, Goodman JD, Carr L, Rabinowitz JG. Intradecidual Sign: A US Criterion of Early Intrauterine Pregnancy. *Radiology* 1986; 161(1):463–7.
60. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007; 22(11):2824–8. doi: 10.1093/humrep/dem283.
61. McCord ML, Muram D, Buster JE, Arheart KL, Stovall TG, Carson SA. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance\*. *Fertil Steril* 1996; 66(4):513–6. doi: 10.1016/S0015-0282(16)58560-4.

62. Karadeniz RS, Tasci Y, Altay M, Akkus M, Akkurt O., Gelisen O. Tubal rupture in ectopic pregnancy: is it predictable? *Minerva Ginecol* 2014; 66(5):1–7.
63. Job-Spira N, Fernandez H, Bouyer J, Pouly J-L, Germain E, Coste J. Ruptured tubal ectopic pregnancy: Risk factors and reproductive outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(4):938–44.
64. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 1995; 63(1):15–9. doi: 10.1016/S0015-0282(16)57289-6.
65. Lipscomb GH, Bran D, McCord Marian L., Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6):1354-1358.
66. Capmas P, Bouyer J, Fernandez H. Treatment of ectopic pregnancies in 2014: new answers to some old questions. *Fertil Steril* 2014; 101(3):615–20. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.029.
67. Elson C, Salim R, Potdar N, Chetty M., Ross JA, Kirk EJ. Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG* 2016; 123(13):e15-e55. doi: 10.1111/1471-0528.14189.
68. 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. *Human Reproduction* 2013; 28(1):60–7. doi: 10.1093/humrep/des373.
69. Medical Management of Ectopic Pregnancy - ACOG Practice Bulletin No. 94. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 111(6):1479–85.
70. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982; 37(6):851–2. doi: 10.1016/S0015-0282(16)46349-1.
71. Yuk J-S, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2018; 141(3):295–303. doi: 10.1002/ijgo.12473.
72. Stovall TG, Ling FW, Gray LA. Single-Dose Methotrexate for Treatment of Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1991; 77(5):754–7.
73. Cohen A, Zakar L, Gil Y, Amer-Alshiek J, Bibi G, Almog B et al. Methotrexate success rates in progressing ectopic pregnancies: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(2):128.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.043.
74. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Avni A, Jaffa A, Lessing JB et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* 2002; 77(4):761–5.
75. Girija S, Manjunath AP, Salahudin A, Jeyaseelan L, Gowri V, Abu-Heija A et al. Role of day 4 HCG as an early predictor of success after methotrexate therapy for ectopic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2017; 215:230–3. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.020.
76. Ozyurek ES, Akmut E, Kaya E, Akca A, Akbayır O. Predictors of failure of the commonly used single-dose methotrexate protocol for treating tubal ectopic pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(6):755–60. doi: 10.1016/j.tjog.2017.10.009.

77. Ustunyurt E, Duran M, Coskun E, Ustunyurt ÖB, Simşek H. Role of initial and day 4 human chorionic gonadotropin levels in predicting the outcome of single-dose methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(5):1149–52. doi: 10.1007/s00404-013-2879-8.
78. Kanmaz AGK, Hamdi İnan A, Beyan E, Budak A. Various BhCG monitoring protocols for predicting the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2019; 39(6):811–5. doi: 10.1080/01443615.2019.1575344.
79. Lee JH, Kim S, Lee I, Yun J, Yun BH, Choi YS et al. A risk prediction model for medical treatment failure in tubal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2018; 225:148–54. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.020.
80. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14(4):309–19. doi: 10.1093/humupd/dmn012.
81. Mol F, van Mello NM, Strandell A, Strandell K, Jurkovic D, Ross J et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet* 2014; 383(9927):1483–9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60123-9.
82. Rabischong B, Larrain D, Pouly J-L, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, Fernandez H. Predicting Success of Laparoscopic Salpingostomy for Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2010; 116(3):701–7.
83. Skubisz MM, Tong S, Doust A, Mollison J, Johns TG, Neil P et al. Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum hCG 1000-10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *EBioMedicine* 2018; 33:276–81. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.017.
84. Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P, Bouyer J. Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomized trial. *Hum Reprod* 2013; 28(5):1247–53. doi: 10.1093/humrep/det037.
85. Bennetot M de, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril* 2012; 98(5):1271-1276.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.041.
86. Hackmon R, Sakaguchi S, Koren G. Effect of methotrexate treatment of ectopic pregnancy on subsequent pregnancy. *Canadian Family Physician* 2011; 57:37–9.