



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet, UIT Norges Arktiske Universitet

Behandling av ekstrauterint svangerskap ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 2006- 2016

En kvalitetssikringsstudie

—

Mari Hansen

Masteroppgave i medisin (MED-3950), Juni 2019/Kull 2014

Veileder: Øystein Pedersen



Forord

Med masteroppgaven fikk jeg muligheten til å fordype meg i et selvvalgt tema. Min interesse for gynekologi gjorde at jeg tok kontakt med gynekolog Øystein Pedersen, som kom med forslag til og utforming av prosjektet og sa seg villig til å være veileder for meg.

Arbeidet med masteroppgaven har vært en langvarig prosess som startet allerede høsten 2017. Da var det satt av fire uker til å finne tema, veileder og lage prosjektbeskrivelse. Sommeren 2018 startet jeg med å gå gjennom journaler og innhente informasjonen jeg trengte. Selve dataregistreringen har tatt totalt fem-seks uker å gjennomføre; tre uker sommeren 2018 og to uker i april 2019, i tillegg til noen kvelder i praksisperioden.

Undertegnede har selv innhentet datamaterialet fra pasientjournaler i DIPS, samt tolket og analysert resultater. Øystein har hjulpet til med de nødvendige godkjenninger i forkant av datainnsamling, skaffet meg en liste over pasienter som skulle gjennomgå, kjørt analyser i SPSS, hjulpet til med analyser og tolkning, samt korrigert og kommet med tips underveis.

Det har ikke vært behov for finansiering av prosjektet.

Vil rette en takk til min veileder, Øystein Pedersen, for veiledning og oppfølging gjennom hele arbeidsprosessen.

Tromsø 02.06.2019

Mari Hansen



Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag.....	III
2	Forkortelser.....	IV
3	Innledning	1
3.1	Bakgrunn	1
3.1.1	Definisjon og forekomst.....	1
3.1.2	Etiologi og risikofaktorer	1
3.1.3	Diagnostikk.....	1
3.1.4	Behandling.....	2
3.2	Formål.....	3
4	Materiale og metode.....	4
4.1	Etikk.....	4
4.2	Studiepopulasjonen.....	4
4.3	Variabler	5
4.4	Statistiske metoder.....	6
5	Resultater.....	7
5.1	De forskjellige behandlingstypene og utfall av disse.....	7
5.2	Generell karakteristikk.....	8
5.3	S-hCG	10
6	Diskusjon.....	12
6.1	Fordeler og ulemper ved de forskjellige behandlingsformene.....	14
6.2	Mulige implikasjoner av funnene.....	15
6.3	Styrker og svakheter ved studien.....	15
7	Konklusjon.....	16
8	Referanser	18
9	Kunnskapsevalueringer.....	20

1 Sammendrag

Bakgrunn: Ekstrauterin graviditet (ex.u.) påvises i økende tilfeller før symptomdebut og gir mulighet for tidlig og ikke-operativ behandling. Formålet med prosjektet er å utprøve behandlingspraksis ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø mot nasjonale standarder for å avdekke avvik og forbedringsmuligheter. Utprøvingen gjøres ved å studere tidligere pasientforløp og kartlegge utfall i form av komplett abort for behandlingsalternativene; ekspektans, metotreksat (MTX) og kirurgi, samt studere faktorer assosiert med mislykket MTX-behandling og som nødvendiggjør operasjon.

Materiale og metode: Studien inkluderte 288 pasienter med diagnosen «O00 Svangerskap utenfor livmoren» i perioden 2006-2016 ved UNN Tromsø. Studien er en retrospektiv kvalitetssikringsstudie basert på journalgjennomgang med uthenting av informasjon om hCG-verdier, ultralydfunn, svangerskapsuke, obstetrisk historie, symptomer, blodtrykk, puls, behandlingstype, samt mulige risikofaktorer for ex.u. som alder, røyking, spiralbruk, genitale infeksjoner, tidligere ex.u., IVF, endometriose, sectioforløsning, overvekt og diabetes. Datamaterialet ble overført til SPSS og analysert med t-test, X^2 -test/Fishers test og ANOVA.

Resultater: Ekspektans var vellykket blant 11/21 (52,4%) pasienter. Total suksessrate for MTX-behandling var 75,4% (98/130). Totalt 32/130 (24,6%) MTX-behandlede pasienter undergikk kirurgi. Hele 146/288 kvinner (50,7%) ble operert som førstelinjebehandling. Ved sammenligning av gruppen med vellykket MTX-behandling versus mislykket MTX-behandling ble det avdekket signifikante forskjeller i preterapeutisk s-hCG (median 1212 IU/L versus 2432 IU/L, $p = 0,002$), Hb-konsentrasjon (henholdsvis 13.1 ± 1.1 versus 12.5 ± 1.1 , $p = 0,009$), paritet (henholdsvis 0.69 ± 0.9 versus 0.81 ± 1.0 , $p = 0,018$) og spiralbruk (henholdsvis 4/98 versus 6/32, $p = 0,014$).

Konklusjon: Ved ex.u. og s-hCG > 5000 IU/L er det høy risiko for terapivikt ved MTX-behandling. MTX-behandling ved s-hCG < 3000-5000 IU/L gir ~ 80% terapisuksess. Dersom nasjonale retningslinjer (kirurgi ved s-hCG > 5000 IU/L) overholdes i større grad vil suksessraten ved MTX-behandling øke og flere pasienter unngår behandling med både MTX og kirurgi.

2 Forkortelser

Ex.u.:	Ekstrauterin graviditet
Hb:	Hemoglobin
IVF:	In vitro fertilisering
IQR:	Interkvartilbredde (interquartile range)
MAP:	Mean Arterial pressure
MTX:	Metotreksat
S-hCG:	Humant choriongonadotropin i serum

3 Innledning

3.1 Bakgrunn

3.1.1 Definisjon og forekomst

Ekstrauterin graviditet eller ektopisk graviditet defineres som et svangerskap som implanteres og utvikles utenfor livmorhulen. Mer enn 95% av ekstrauterine graviditeter er lokalisert til egglederne, men kan også forekomme andre steder; som i ovariet, cervix eller abdominalhulen. I sjeldne tilfeller kan det oppstå svangerskap som både er intrauterin og ekstrauterin, såkalt heterotopisk graviditet [1]. Det er beregnet at ca 1-2 % av alle graviditeter er ektopiske [2-3]. Ekstrauterin graviditet er en viktig årsak til maternell morbiditet, ofte grunnet blødning og/eller komplikasjoner til behandling, og i noen tilfeller mortalitet, særlig i lavinntektsland hvor mange pasienter kommer i kontakt med helsevesenet sent i forløpet med ruptur av eggleder og hemodynamisk ustabilitet [3].

3.1.2 Etiologi og risikofaktorer

Etiologien for ekstrauterin graviditet er ikke fullstendig klarlagt, men flere studier har identifisert risikofaktorer. Blant de mest kjente risikofaktorene er tidligere ekstrauterin graviditet, tidligere genital operasjon, infertilitet, tidligere genitale infeksjoner, spiralbruk og røyking. Større forståelse og oppmerksomhet for risikofaktorene for denne type graviditet kan føre til raskere diagnostikk og unngåelse av kirurgisk behandling. [3-5]

3.1.3 Diagnostikk

De fleste ekstrauterine graviditeter markerer seg klinisk i løpet av de fem til sju første ukene av svangerskapet. De vanligste symptomene ved ikke-rupturert ekstrauterin graviditet er magesmerter, vaginal blødning og ellers andre vanlige graviditetssymptomer og tegn. [1]

Ekstrauterin graviditet diagnostiseres ved hjelp av transvaginal ultralyd sammen med s-hCG-målinger. Transvaginal ultralyd benyttes for å se etter svangerskapsprodukter og eventuell lokalisasjon i bekkenet. Forhøyet hCG-verdi > 2000 IU/L i kombinasjon med tom uterinhule eller med pseudogestasjonssekk gir sterk mistanke om ekstrauterin graviditet.

Pseudogestasjonssekk er en væskeansamling som er forårsaket av avstøtning av endometriet, plassert i livmorhulens midtlinje, til forskjell fra en ekte gestasjonssekk som ligger i ytterkanten av livmorhulen. Andre ultralydfunn som er mistenkelige er ektopisk oppfylling i

tuben ("smultringtegn"), vitalt svangerskap lokalisert til egglederen og fri væske med koagler i bekkenet. [1,3]

Figur 1. Funn av ektopisk oppfylling i eggleder, «smultringtegn», ved bruk av ultralyd [6].



I tillegg til enkeltmålinger av s-hCG, kan det benyttes seriemålinger for å studere endringer. Ved et levedyktig intrauterint svangerskap øker s-hCG-verdien med omtrent 50% i løpet av 48 timer i uke fire-åtte av svangerskapet hos de aller fleste kvinner. Manglende stigning, eller fallende verdier, utelukker normal intrauterin graviditet [7]. Det finnes ikke noe entydig mønster i s-hCG hos kvinner med ekstrauterin graviditet. De fleste pasientene som diagnostiseres med ekstrauterin graviditet vil imidlertid ha endringer i s-hCG (enten de er fallende eller stigende) som er utenfor normalområdet for en levedyktig normal graviditet. [8]. Ved sammenligning av s-hCG-verdier bør prøven være tatt på samme laboratorium for å sikre validitet.

3.1.4 Behandling

Behandlingsalternativene ved ekstrauterin graviditet er enten konservativ eller kirurgisk. Konservativ behandling inndeles i ekspektans eller medikamentell behandling. Ekspektans er en vent-og-se-tilnærming som ofte benyttes på pasienter som er asymptotiske med lav s-hCG (< 1500 IU/L) eller fallende hCG-verdier, begrunnet i at graviditeten ender med abort hos en stor andel kvinner med slike forutsetninger [1]. Ekspektans er vellykket i opptil 50-70% av tilfellene for pasienter egnet for denne typen behandling [8]. En RCT-studie av Jurkovic et al. fra 2016 har vist at ved svangerskap i eggleder, hvor s-hCG er < 1500 IU/L, er medisinsk behandling med metotreksat ikke signifikant bedre enn ekspektansbehandling [9].

I henhold til nasjonale retningslinjer kan ekstrauterin graviditet behandles medikamentelt med en enkeltdose metotreksat (50 mg/m^2), forutsatt at kvinnen er hemodynamisk stabil, s-hCG er $< 3000\text{-}5000 \text{ IU/L}$, og det i tillegg ikke er synlig hjerteaktivitet hos fosteret. Hvis s-hCG ikke faller 15% mellom dag fire og sju etter administrert dose metotreksat, er en repetert dose anbefalt. Omlag 13-15% vil ha behov for en repetert dose. Nivå av s-hCG er den viktigste faktoren for vellykket behandling med metotreksat. Dersom s-hCG-verdien er over 5000 IU/L er kirurgisk behandling anbefalt. I de tilfellene der det ekstrauterine svangerskapet er lokalisert utenfor egglederen er metotreksat ofte førstevalget, og ved lokalisasjon i cervix er metotreksat den foretrukne behandlingen uavhengig av s-hCG-verdi. [1]

De kirurgiske behandlingsalternativene er enten salpingotomi, hvor man gjør et langsgående snitt i vegg på egglederen og fjerner den ektopiske graviditeten, eller salpingektomi (fjerning av egglederen). Ved patologi i kontralateral eggleder foretrekkes salpingotomi jamfør nasjonale retningslinjer [1]. Disse behandlingsalternativene utføres hovedsakelig i dag per laparoskopi. Før laparoskopien kom ble det benyttet laparotomi. Nå benyttes det kun laparotomi ved ustabile pasienter og/eller ved tilfeller der man ikke får oversikt ved laparoskopi.

Ekstrauterine graviditeter påvises i økende tilfeller før symptomdebut som gir mulighet for tidlig og ikke-operativ behandling [3]. Bruk av metotreksat til behandling av tidlige tilfeller av ikke-rupturerte ekstrauterine graviditeter har vist seg å være et trygt og effektivt alternativ til kirurgi hos de fleste pasienter [3,10-11]. En studie har vist at en enkeltdose metotreksat er kostnadseffektiv, tryggere med hensyn til fertilitet, og pasientene er generelt mer tilfredse sammenlignet med kirurgisk behandling [12].

3.2 Formål

Prosjektets overordnede formål er å prøve ut behandlingspraksis ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) Tromsø mot nasjonale standarder for å avdekke avvik og forbedringsmuligheter. Utprøvingen gjøres ved å studere tidligere pasientforløp og kartlegge utfall i form av komplett abort for behandlingsalternativene; ekspektans, metotreksat (MTX) og kirurgi, samt studere faktorer assosiert med mislykket MTX-behandling og som nødvendiggjør operasjon.

4 Materiale og metode

Studien er en kvalitetssikringsstudie der hensikten er å få innsikt i og forbedre kvaliteten på behandlingen av ektrauterin graviditet ved UNN Tromsø. Prosjektet baseres på journalgjennomgang, og har ingen innvirkning på behandlingsforløpet til pasientene. Det innhentes ikke ny informasjon. Datamaterialet for studien er hentet ut retrospektivt fra det elektroniske pasientjournalsystemet DIPS ved UNN Tromsø. Alle pasienter med diagnosekoden O00, Svangerskap utenfor livmoren, i perioden 2006-2016 er utgangspunkt for studien. Ekstrauterin graviditet ble diagnostisert non-invasivt med bruk av transvaginal ultralyd og s-hCG-verdier. Pasientene ble fulgt fra diagnosetidspunkt fram til de var ferdig behandlet. Behandlingsforløpet til pasienter behandlet med metotreksat var betydelig lengre sammenlignet med de som ble operativt behandlet, særlig for dem som fikk en ekstra dose metotreksat. Dette fordi MTX-behandling krever oppfølging med flere s-hCG-målinger frem til den ekstrauterine graviditet er fullstendig eliminert og s-hCG er normalisert.

4.1 Etikk

Prosjektet gjennomføres i henhold til Helsepersonelloven §26 som internkontroll og kvalitetssikring. I forkant av innsamlingen ble det innhentet godkjenning fra avdelingsleder Ingard Nilsen ved Kvinneklubben UNN Tromsø og fra personvernombudet for UNN HF for innsyn i pasientenes journaler. Prosjektet er ikke søknadspliktig REK da det er en kvalitetssikringsstudie der det ikke innhentes ny informasjon, men avgrenses til opplysninger som allerede er registrert i pasientjournal.

4.2 Studiepopulasjonen

Diagnosen ekstrauterin graviditet er ofte presumptiv i og med at den stilles på bakgrunn av kliniske funn kombinert med s-hCG og ultralydfunn, uten at diagnosen nødvendigvis er 100% mulig å bekrefte. Dette forhold gjør inkludering og ekskludering av pasienter i studien noe utfordrende. I tilfeller hvor det var svak mistanke om diagnosen, der det for eksempel i journalen er beskrevet som «kan ikke utelukke ekstrauterin graviditet», er pasientene ekskludert fra studien. Det samme gjelder i tilfeller hvor det etter diagnosekoden fremkommer at det kun er mistanke om diagnosen.

Antall journaler gjennomgått er 341. Flere av pasientene hadde flere kontakter med sykehuset i forbindelse med den enkelte ekstrauterine graviditet, både i form av innleggelser og

polikliniske kontroller. Den opprinnelige pasientlisten var derfor i realiteten betydelig lengre, med flere duplikater, men hvert tilfelle av ektrauterin graviditet er kun registrert én gang per pasient. Så mange som 12 pasienter hadde innenfor tidsrommet to eller flere ektrauterine graviditeter. Totalt 53 pasienter ekskluderes fra studien; 51 pasienter på grunn av feil diagnose eller ved kun svak mistanke om diagnosen, én pasient på grunn av heterotrop graviditet og én pasient grunnet personlig forhold til undertegnede. Datagrunnlaget er dermed 288 pasienter.

I dette prosjektet er det ikke tatt stilling til lokalisering av den ektrauterine graviditeten. Dette fordi det i mange tilfeller er vanskelig å bekrefte lokalisasjonen ved bruk av non-invasiv diagnostikk. I journalgjennomgangen er det funnet sikkert ultralydfunn, i form av smultringtegn eller funn av et vitalt foster, hos bare 79/288 pasienter. Det er imidlertid ikke funnet noen journalnotater blant pasientene i studien hvor det har vært bemerket mistanke om ektrauterin graviditet verken i cervix eller abdominalhulen, som dermed har hatt avgjørende betydning for valg av behandling.

Når det gjelder behandling, er det tatt utgangspunkt i hva slags behandling(er) som er valgt etter at diagnosen er stilt. Behandlingssuksess ble definert som komplett abort av ektrauterin graviditet (s-hCG normalisert). Mislykket metotreksatbehandling ble definert som behov for kirurgisk intervensjon etter forsøk med MTX. Behov for en ekstra dose metotreksat ble ikke sett på som behandlingssvikt.

4.3 Variabler

En journalgjennomgang utføres for å hente ut følgende opplysninger: hCG-verdier, ultralydfunn, svangerskapsuke i henhold til siste menstruasjon, obstetrisk historie, symptomer, blodtrykk, puls, og type behandling (ekspektans, metotreksat, kirurgi). I tillegg hentes det ut opplysninger om mulige risikofaktorer for ektrauterin graviditet som alder, røyking, spiralbruk, genitale infeksjoner, tidligere ektrauterin graviditet, IVF, endometriose, sectioforløsning, overvekt og diabetes.

Preterapeutisk s-hCG-verdi ble registrert. Flere s-hCG-verdier ble også initialt registrert for å vurdere hCG-dynamikk og prediksjon for behandlingssuksess. Disse verdiene er imidlertid ikke tatt med som variabel i den endelige analysen da registreringen ikke var tilfredsstillende

systematisert med hensyn til skille mellom antall dager etter behandling s-hCG ble kontrollert. Alle hCG-verdier er målt ved laboratoriet ved UNN Tromsø.

Ultralydfunn ble registrert som et sikkert funn dersom det var funn av smultringtegn eller vitalt foster utenfor livmor. Motsetningsvis ble funn registrert som usikkert eller uspesifikt dersom det ved ultralyd oppstod mistanke om ektrauterin graviditet, uten at diagnosen lot seg bekrefte med ultralydfunn alene. Funn av fri væske i bekkenet ved ultralyd er registrert som et positivt funn dersom det var funn av mer væske enn fysiologisk mengde i fossa Douglasi. Andre ultralydfunn som for eksempel endometrietykkelse og størrelse på tubar graviditet er ikke registrert på grunn av en forhåndsbestemt begrensning av variabelinnsamling, samt at det var relativt få registreringer av denne typen.

I tilfeller der informasjon om røyking, genitale infeksjoner, overvekt og sectioforløsning ikke ble oppgitt, ble dette registrert som ukjent. Overvekt ble definert som BMI > 25 kg/m².

Eventuell røyking ble registrert ved diagnosetidspunktet. Ved røykeslutt mindre enn 6 måneder før diagnosetidspunkt ble pasienten registrert som røyker. Tilsvarende ble de med røykeslutt mer enn 6 måneder før registrert som ikke-røyker.

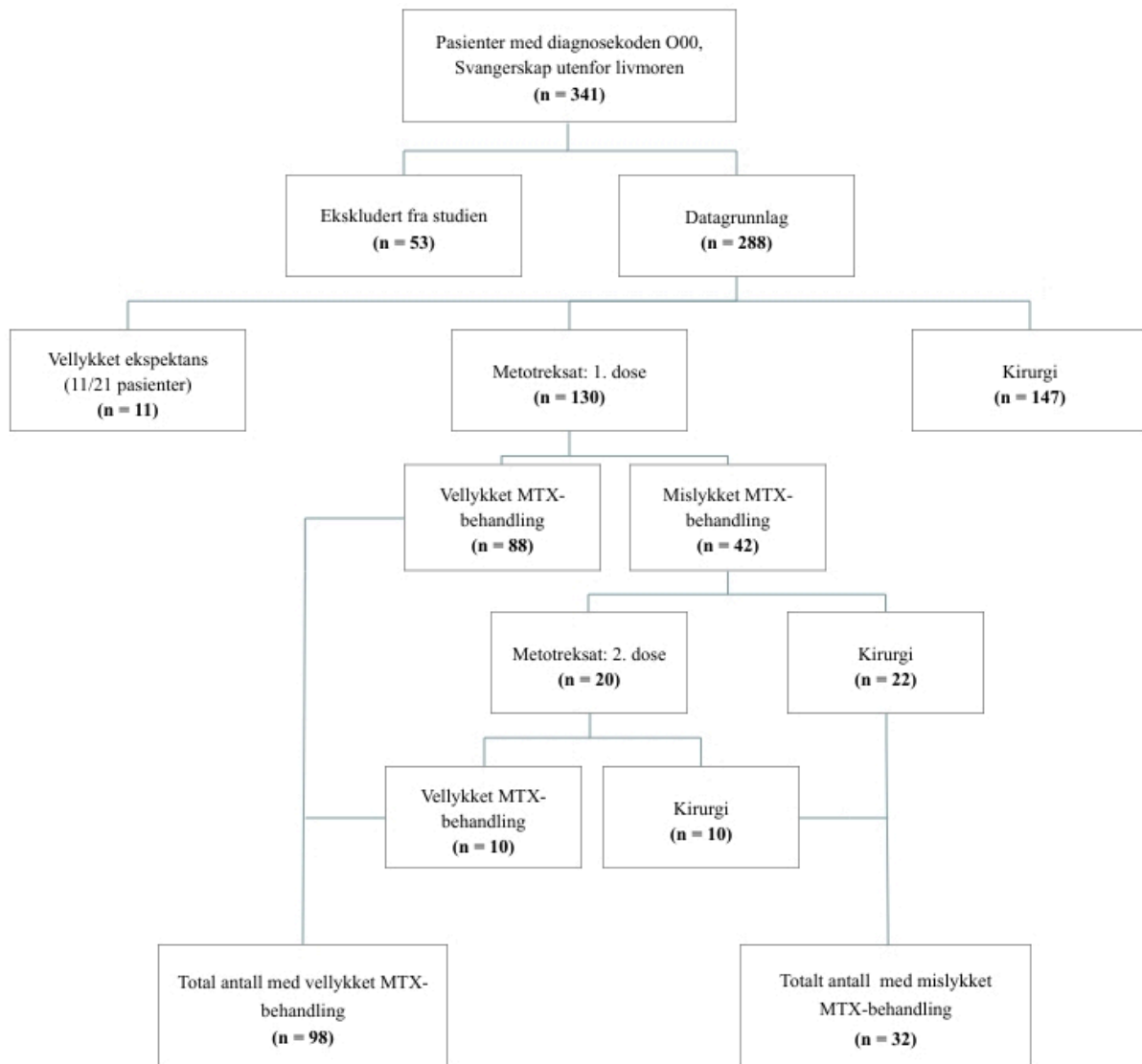
4.4 Statistiske metoder

Alle data ble anonymisert, plottet inn i Excel-ark og deretter overført til dataprogrammet SPSS Statistics 25 for statistisk analyse. Kvantitative data er beskrevet ved å bruke gjennomsnitt ± standardavvik, og median med interkvartilbredde i tilfeller der verdier ikke var normalfordelt. I tabell 1 er det brukt t-test for kontinuerlige variabler og X²-test/Fishers test for kategoriske variabler. I tabell 2 er det brukt ANOVA for å sammenligne flere kategoriske variabler mot den kontinuerlige variabelen s-hCG. P-verdi < 0,05 regnes som statistisk signifikant.

5 Resultater

5.1 De forskjellige behandlingstypene og utfall av disse

Figur 2. Flowchart; Behandling av ekstrainterint svangerskap ved UNN Tromsø i tidsperioden 2006-2016



Figur 2 viser et flowchart som illustrerer behandlingen som ble gitt og utfallet av de forskjellige behandlingalternativene. Totalt 21 pasienter ble initialt behandlet med ekspektans, hvorav 11 (52,4%) av dem var vellykket. Blant de ti kvinnene hvor denne tilnærmingen var mislykket, ble ni pasienter behandlet med metotreksat og én pasient med kirurgi. Av pasientene som ble behandlet med metotreksat, både initialt og etter å ha forsøkt ekspektans først, var behandlingen vellykket blant 88/130 (67,7%) av tilfellene etter administrasjon av kun én enkelt dose. Blant de resterende 42 pasientene fikk 20 en repetert dose metotreksat. Totalt ti (50%) av kvinnene ble vellykket behandlet etter administrasjonen

av dose nummer to. Den totale suksessraten av metotreksatbehandling var dermed 75,4% (98/130). Så mange som 146/288 (50,7%) kvinner ble operert som førstelinjebehandling, én kvinne ble operert etter å ha forsøkt behandling med ekspektans først, og 32/130 (24,6%) kvinner ble operert etter å ha forsøkt metotreksatbehandling. Ingen av pasientene døde som følge av ekstrauterin graviditet.

5.2 Generell karakteristikk

Pasientene i studien var gjennomsnittlig $29,8 \pm 6,3$ år, og ved diagnosetidspunktet var gjennomsnittlig svangerskapsuke $6,3 \pm 2,2$. En andel på 29,3% av kvinnene var primigravida. Gjennomsnittlig gravida var $2,8 \pm 1,8$. Totalt 44,9% av kvinnene var para 0 og gjennomsnittlig para blant kvinnene var $0,9 \pm 1,1$. Når det gjelder symptomer hadde 85/286 (29,7%) av pasientene kun magesmerter og 19/286 (6,6%) av pasientene kun vaginale blødninger. I 59,8% (171/286) av tilfellene hadde kvinnene både magesmerter og vaginal blødning. Det var kun 11/286 (3,8%) asymptomatiske pasienter. Hos 167/279 (59,9%) pasienter ble det registrert fri væske i bekkenet mer enn fysiologisk mengde.

Så mange som 34/282 (12,1%) av kvinnene hadde opplevd ekstrauterin graviditet tidligere. Totalt 24/288 kvinner hadde forsøkt IVF (8,3%), og 11/288 (3,8%) av kvinnene hadde endometriose i forkant eller ved diagnosetidspunkt. Hele 32/67 (47,8%) fikk påvist genital infeksjon i forkant av eller ved diagnosetidspunkt. Andelen røykere var 66/198 (33,3%). Kun 2/288 (0,7%) pasienter hadde diabetes, mens 89/270 (33,0%) av kvinnene var overvektige. Totalt 29/254 (11,4%) kvinner ble forløst med keisersnitt ved tidligere svangerskap.

Tabell 1. Baseline karakteristikk for 130 kvinner behandlet med metotreksat for ekstrauterin graviditet.

	<i>Vellykket MTX-behandling (n=98)</i>	<i>Mislykket MTX-behandling (n = 32)</i>	<i>p-verdi</i>
<i>Alder</i>	29,2 ± 6,2	29,4 ± 6,3	0,86
<i>Magesmerter</i>	80 (81,6%)	27 (90,0%)	0,40
<i>Vaginal blødning</i>	71 (72,4%)	22 (68,8%)	0,69
<i>MAP</i>	91,8 ± 10,3	88,1 ± 8,2	0,069
<i>Puls</i>	77,7 ± 11,8	76,9 ± 13,6	0,77
<i>Hemoglobin</i>	13,1 ± 1,1	12,5 ± 1,1	0,009

<i>Fri væske bekkenet</i>	37 (37,8%)	14 (56,0%)	0,10
<i>Svangerskapsuke^a</i>	5,9 ± 2,0	5,9 ± 2,0	0,96
<i>Gravida^b</i>	2,57 ± 1,9	2,83 ± 1,6	0,51
<i>Para^c</i>	0,69 ± 0,9	0,81 ± 1,0	0,018
<i>Tidligere ex.u.^d</i>	14 (14,4%)	2 (6,7%)	0,36
<i>Spiralbruk</i>	4 (4,1%)	6 (18,8%)	0,014
<i>Genitale infeksjoner^e</i>	6 (6,1%)	3 (9,4%)	0,63
<i>Røyk^f</i>	23 (23,5%)	8 (25,0%)	0,34
<i>IVF</i>	13 (13,3%)	3 (9,4%)	0,76
<i>Endometriose</i>	6 (6,1%)	0 (0,0%)	0,34
<i>Diabetes</i>	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1,00
<i>Overvekt^g</i>	31 (31,6%)	8 (25,0%)	0,42
<i>Sectioforløsning^h</i>	9 (9,2%)	4 (12,5%)	0,50

Data er vist som mean ± SD eller *n* (%). P-verdier < 0,05 utheves.

^a Vedrørende variabelen «Svangerskapsuke» var det 34 missing i datasettet

^b Vedrørende variabelen «Gravida» var det 4 missing i datasettet

^c Vedrørende variabelen «Para» var det 1 missing i datasettet

^d Vedrørende variabelen «Tidligere ex.u.» var det 3 missing i datasettet

^e Vedrørende variabelen «Genitale infeksjoner» var det 105 missing i datasettet

^f Vedrørende variabelen «Røyk» var det 49 missing i datasettet

^g Vedrørende variabelen «Overvekt» var det 3 missing i datasettet

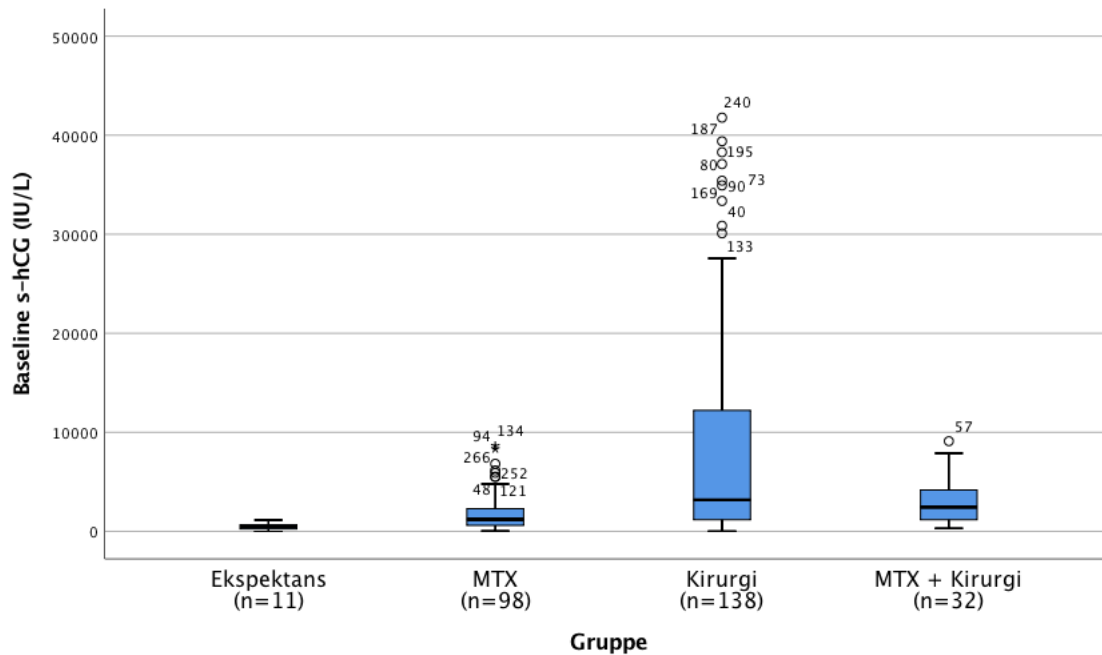
^h Vedrørende variabelen «Sectioforløsning» var det 15 missing i datasettet

Tabell 1 viser baseline karakteristik for de 130 kvinnene som ble behandlet med metotreksat for ekstrauterin graviditet. Disse kvinnene er delt i to grupper, «MTX-gruppen» som hadde vellykket MTX-behandling og «MTX+Kirurgi-gruppen» med mislykket MTX-behandling.

Ved sammenligning av disse gruppene ble det funnet signifikant forskjell i paritet blant kvinnene. Kvinnene i gruppene var henholdsvis gjennomsnittlig para 0,69 ± 0,9 og 0,81 ± 1,0 (p = 0,018). Spiralbruk mellom gruppene (4/98 kvinner blant «MTX-gruppen» mot 6/32 blant «MTX+Kirurgi-gruppen») er også signifikant forskjellig (p = 0,014). Det ble også i sammenligningen av disse gruppene avdekket en signifikant forskjell i hemoglobin-konsentrasjonen, med gjennomsnittlig Hb-verdi på 13,1 ± 1,1 for «MTX-gruppen» og 12,5 ± 1,1 for «MTX+Kirurgi»-gruppen (p = 0,009). De resterende variablene (se tabell 1) er ikke funnet signifikant forskjellige.

5.3 S-hCG

Figur 3. Box plot med oversikt over mediane baseline s-hCG (IU/L) for de respektive behandlingsgruppene. Streken i midten av søylen representerer median hCG-verdi og grensen for de enkelte «bokser» representerer interkvartilbredden. Tabellen er basert på 279 verdier. Sju verdier er missing fra kirurgi-gruppen. To ekstreme «outliers» er ekskludert fra kirurgigruppen. Punktene og tallene som ligger utenfor boksene representerer pasientnummer.



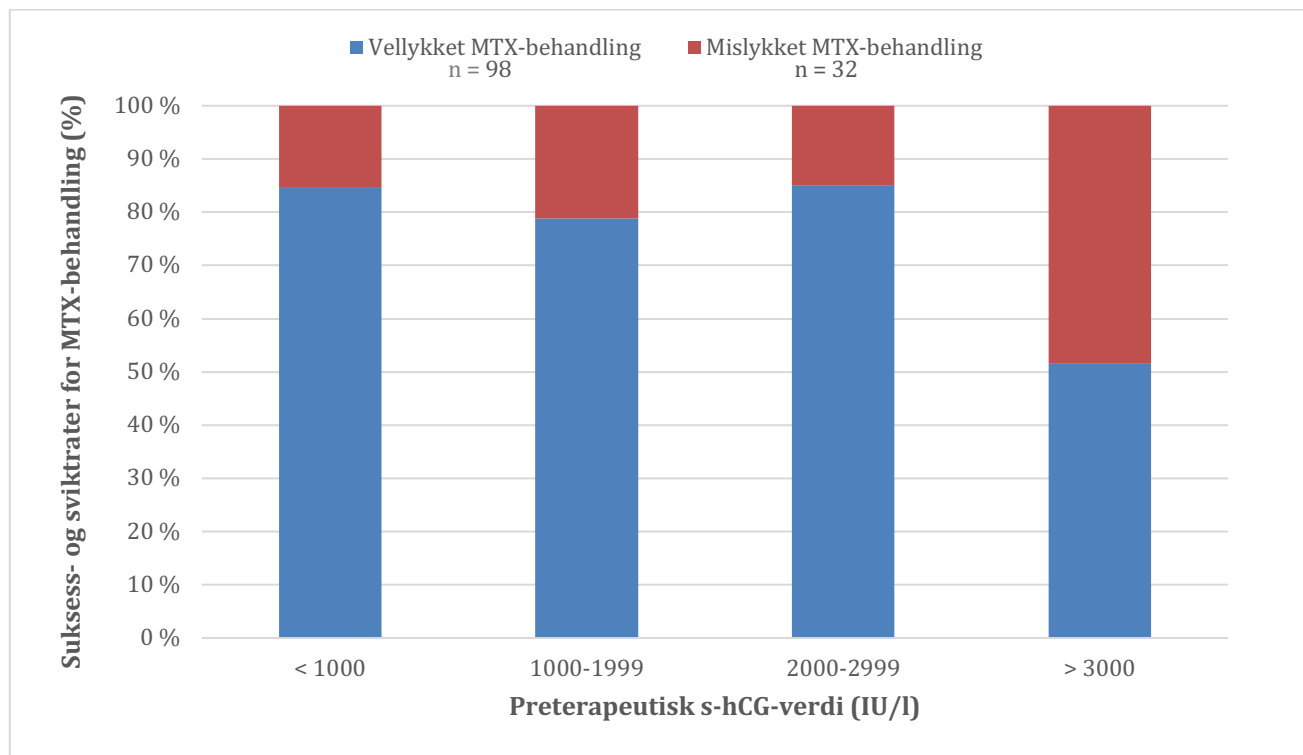
Tabell 2. Oversikt over median baseline s-hCG (IU/L) for de respektive behandlingsgruppene. Forskjellen mellom gruppene er statistisk signifikant ($F = 14.0$, $p < 0,0001$). Tabellen er basert på 279 verdier. Sju verdier er missing fra kirurgigruppen. To ekstreme «outliers» er ekskludert fra kirurgigruppen.

	MEDIAN	IQR
EKSPEKTANS-GRUPPE (N = 11)	496	570
MTX-GRUPPE (N = 98)	1212	1714
KIRURGI-GRUPPE (N = 138)	3185	11087
MTX + KIRURGI-GRUPPE (N = 32)	2432	3200

Median preterapeutisk (baseline) s-hCG for alle kvinnene med ekstrauterin graviditet var 1998 IU/L, IQR 4618. Før analyse ble to ekstreme outliers ekskludert fra kirurgigruppen. I figur 3 kan man se en oversikt over baseline s-hCG for de respektive behandlingsgruppene og i tabell 2 fordelingen mellom og mediane hCG-verdier for de forskjellige behandlingsgruppene. Forskjellen i baseline s-hCG mellom de fire behandlingsgruppene er

statistisk signifikant ($F = 14.0$, $p < 0,0001$). Median preterapeutisk s-hCG-nivå blant pasientene som ble vellykket behandlet med metotreksat («MTX-gruppen») var signifikant lavere enn hos pasienter med behandlingssvikt («MTX+Kirurgi-gruppen») (1212 IU/L versus 2432 IU/L, $F = 10.1$, $p = 0,002$).

Figur 4. Suksess- og sviktrater for MTX-behandling.



Tabell 3. Krysstabell over pasienter som fikk MTX-behandling for ekstrauterin graviditet

s-hCG-verdi (IU/L) ved MTX-behandling	Vellykket MTX-behandling (n = 98)	Mislykket MTX-behandling (n = 32)	Totalt (n = 130)
< 1000	39	7	46
1000-1999	26	7	33
2000-2999	17	3	20
3000-3999	6	7	13
4000-4999	3	1	4
> 5000	7	7	14
Totalt	98	32	130

I figur 4 er suksess- og sviktrater for MTX-behandling illustrert. Figuren er basert på tabell 3. Totalt 39/46 pasienter med s-hCG < 1000 IU/L ble vellykket behandlet med MTX, som gir en suksessrate på 84,8% blant disse. Videre har en s-hCG-verdi < 3000 IU/L suksessrate på 82,8%, mens for pasienter med s-hCG > 3000 IU/L er suksessraten nede på 51,6%.

6 Diskusjon

Studien avdekket at 11/21 (52,4%) ble vellykket behandlet med ekspektans. Hele 146/288 ble operert som førstelinjebehandling og 32/130 (24,6%) kvinner ble operert etter å først ha forsøkt MTX-behandling. Suksessraten etter en enkelt dose MTX uten behov for annen intervensjon var 67,7% (88/130). Ytterligere ti av 20 pasienter som fikk en ekstra dose ble vellykket behandlet med metotreksat. Den totale suksessraten ble dermed 75,4% (98/130).

Resultatet i dette prosjektet er litt lavere sammenlignet med funn fra andre nylige studier. Mellom 2012 og 2017 har Skubisz et al. [13], Bonin et al. [14] og Mirbolouk et al. [15] rapportert en suksessrate på henholdsvis 90% blant 206 pasienter, 78,5% blant 314 pasienter og 77,1% blant 370 pasienter. Det må bemerkes at førstnevnte ekskluderte pasienter med s-hCG > 3000 IU/L og sistnevnte ekskluderte pasienter med s-hCG > 5000 IU/L. De fleste studier har generelt hatt strengere inklusjons- og eksklusjonskriterier enn denne studien. I tillegg til disse ulikhetene er det forskjeller i hvordan behandlingssuksess og -svikt ble definert i de overstående studiene; Skubisz et al [13] som har høyest suksessrate har definert behov for en ekstra dose metotreksat som behandlingssvikt. Bonin et al. [14] har definert behandlingssuksess og -svikt nokså likt som denne studien, og Mirbolouk et al. [15] har ekskludert pasienter med behov for en ekstra dose metotreksat og definert medisinsk behandlingssvikt som behov for kirurgisk intervensjon. Suksessraten til metotreksat er i tidligere studier bevist omvendt proporsjonal med s-hCG-konsentrasjoner. [8] I henhold til nasjonale retningslinjer er en kirurgisk tilnærming anbefalt ved s-hCG > 5000 IU/L. I denne studien hadde 14 pasienter som fikk metotreksatbehandling s-hCG > 5000 IU/L, hvorav sju stykker likevel endte opp med kirurgisk behandling. Dersom pasienter med s-hCG > 5000 IU/L hadde vært ekskludert fra studien, ville suksessraten vært 78,4% (se tabell 3), som i større grad samsvarer med funn fra andre studier.

Totalt 32 pasienter måtte altså opereres likevel etter mislykket behandling med metotreksat. S-hCG-verdien var prediktiv for behandlingssuksess, slik som i andre studier. Flere studier har sett nærmere på hvilke faktorer som er assosiert med vellykket og mislykket behandling og kommet frem til at lav initial s-hCG og tidlig reduksjon i s-hCG er prediktiv for behandlingssuksess med metotreksat, og at høy s-hCG er assosiert med større risiko for behandlingssvikt. [13-15] I en av studiene var hematosalpinx prediktiv for behandlingssvikt. [14] I denne studien er det dessverre ikke mulig å vurdere hCG-dynamikk ved MTX-

behandling nøyaktig på grunn av usystematisk registrering av s-hCG-verdier etter initiering av behandling.

Ved sammenligning av «MTX-gruppen» og «MTX+Kirurgi-gruppen» ble det avdekket signifikante forskjeller i hemoglobin, som kan tolkes som et tegn på rupturert ekstrasuterin graviditet, men det var også en signifikant forskjell i spiralbruk og paritet mellom gruppene. Det er ikke funnet noe i litteraturen som kan understøtte dette, og det er derfor usikker klinisk betydning av de to sistnevnte variablene. «MTX+Kirurgi-gruppen» er imidlertid en nokså liten gruppe (n = 32) og det er i tillegg mange verdier som er «missing» blant de kategoriske variablene, da informasjonen ikke er registrert i pasientjournalene. Disse forholdene har betydning for resultater/signifikans. Denne distinksjonen må man være oppmerksom på også når de andre variablene studeres. Selv om p-verdien er over 0,05, sees det forskjeller mellom gruppene når det gjelder andre variabler også, deriblant fri væske i bekkenet og tidligere ex.u. Fri væske i bekkenet kan i likhet med hemoglobin være tegn på rupturert ex.u. Tilstedeværelse av symptomer var verken prediktiv for behandlingssuksess eller -svikt i studien.

Gjennomsnittlig alder i denne studien var 29,8 år. Dette er likt som for andre studier (29,3-31,5) [10,13,15]. Av symptomer hadde 29,7% av pasientene kun magesmerter, 6,6% av pasientene kun vaginale blødninger og i 59,8% av tilfellene ble både magesmerter og vaginale blødninger registrert. Dette avviker noe med funn fra andre studier hvor prosentene er henholdsvis 15-19%, 18-29% og 42-58% [10,14,15]. En av grunnene til diskrepans kan være at symptomene oppleves forskjellig fra person til person, og det kan være vanskelig å vurdere disse variablene objektivt. Det kan tenkes at noen av pasientene med både magesmerter og vaginal blødning burde ha vært registrert med kun vaginal blødning.

Totalt 12,1% av kvinnene i denne studien hadde hatt ekstrasuterin graviditet tidligere. Dette er innenfor spekteret til de fleste nylige studier på samme område (7,3%-15,3%) [5,10,14-17]. En andel på 8,3% av kvinnene hadde forsøkt IVF, som også er sammenlignbart med andre studier (7,3%-9,75%) [14,18]. Når det gjelder genitale infeksjoner hadde 32/67 (47,8%) fått påvist dette enten ved eller før diagnosetidspunkt. For genitale infeksjoner er det imidlertid mange verdier «missing» på grunn av utilstrekkelig informasjon i journaler, noe som gir betydning for generaliseringsverdien. I tillegg til dette kan det være at kvinner har gjennomgått klamydiainfeksjon uten å vite at de har hatt det, og dermed på spørsmål svart at

de ikke har gjennomgått genital infeksjon. Dette er likevel høyere enn 18% som er rapportert i studien til Skubiz et al. [13]. Troms er et av fylkene som ligger øverst på klamydiastatistikken sett i forhold til folketallet [19], og tidligere forskning har vist at klamydia har sterk assosiasjon med ex.u. Bakken et al. [20] har i sin studie funnet at 616/792 (77,8%) kvinner med ex.u. i perioden 1990-2004 i Sør-Trøndelag hadde tidligere hatt en positiv klamydiatest.

6.1 Fordeler og ulemper ved de forskjellige behandlingsformene

Ekspektans er i utgangspunktet det minst inngripende behandlingsalternativet, siden det innebærer at man venter og ser om det ekstrauterine svangerskapet ender med abort uten videre tiltak. Et forløp med ekspektans må imidlertid følges med grundig overvåkning, og krever svært god informasjon og compliance hos pasienten for å ikke utsette pasienten for unødvendig helserisiko og fare. I mange tilfeller blir det nødvendig å behandle med metotreksat eller kirurgi likevel.

Ved metotreksatbehandling bevarer man egglederen, men det innebærer et lengre pasientforløp med hyppige målinger av s-hCG, og det er økt risiko for residiv på grunn av arrdannelse i eggleder etter det ekstrauterine svangerskapet. I henhold til nasjonal veileder i gynekologi er residivrisikoen for en ny ex.u. etter MTX omtrent 8% [1]. Ved anbefaling av MTX-behandling for pasienter er det viktig å være oppmerksom på at metotreksat er et cytostatikum med flere potensielle bivirkninger og følgelig må forsiktighetsregler hensyntas. De vanligst rapporterte bivirkningene er hematologiske (leukopeni, trombocytopeni, anemi etc.) og gastrointestinale reaksjoner (kvalme, oppkast, diaré etc.). MTX gir økt risiko for infeksjoner og det er ikke uvanlig at leveren påvirkes. I tillegg har metotreksat en kraftig teratogen effekt som medfører at pasienter som får denne behandlingen må bruke prevensjon i minst tre måneder etter avsluttet behandling. Kvinner som har barneønske må med andre ord sette dette på vent. [21]

Det finnes to kirurgiske alternativer, salpingotomi og salpingektomi. Tidligere var det vanlig med salpingotomi for å bevare eggleder med hensyn til fertilitet. I dag er man nærmest gått bort fra salpingotomi. Under journalgjennomgangen i dette prosjektet ble det bemerket at færre enn fem pasienter gjennomgikk salpingotomi over salpingektomi. Salpingotomi har en mulig fordel med hensyn til fertilitet for pasienter med bilateral tubepatologi, men for pasienter med frisk kontralateral eggleder er det flere grunner til at salpingektomi er å

foretrekke over salpingotomi. For det første kan man med stor sikkerhet si at salpingotomi ikke gir bedring i fertilitet sammenlignet med salpingektomi. For det andre er det ved salpingotomi økt risiko for persisterende trofoblast, noe som medfører lengre oppfølgingstid med måling av hCG-verdier og kan kreve ytterligere behandlingsbehov, enten medisinsk eller kirurgisk. Dette innebærer at salpingotomi totalt sett er mer kostbart enn salpingektomi. Videre må det relativt ofte (20-25% av gangene) konverteres fra salpingotomi til salpingektomi på grunn av blødning. Endelig er det ved salpingotomi økt risiko for residiv på grunn av arrdannelse, både fra det ekstrauterine svangerskapet, men også etter det kirurgiske inngrepet. I Norge er det gode offentlige støtteordninger for IVF og mange IVF-miljøer anbefaler salpingektomi over tubebevarende kirurgi for å lykkes med IVF. Det er for øvrig gjennom tidligere forskning konkludert med at det ikke er forskjell mellom metotreksatbehandlede og pasienter som gjennomgår salpingektomi når det gjelder mulighet for ny graviditet ved IVF. [22]

6.2 Mulige implikasjoner av funnene

Det er ifølge nasjonale retningslinjer anbefalt kirurgi ved s-hCG > 5000 IU/L ved ekstrauterin graviditet i eggleder. I dette prosjektet er det avdekket at 14/130 (10,8%) pasienter som ble behandlet med MTX hadde hCG-verdi over 5000 IU/L. Suksessraten var kun 50% blant pasienter behandlet med metotreksat med s-hCG > 5000 IU/L og 51,6% ved s-hCG > 3000 IU/L. Pasienter med s-hCG < 5000 IU/L hadde en suksessrate på 78,4% og pasienter med s-hCG < 3000 IU/L hadde en suksessrate på 82,8%. På denne bakgrunn kan det konkluderes med at dersom de nasjonale retningslinjene etterleves i større grad vil suksessraten ved metotreksatbehandling øke og flere pasienter unngår behandling med både metotreksat og kirurgi. For fremtiden kan det diskuteres om det er hensiktsmessig å heve terskelen for metotreksatbehandling, og anbefales kirurgi ved s-hCG > 3000 IU/L. En slik tilnærming krever imidlertid videre forskning.

6.3 Styrker og svakheter ved studien

Datagrunnlaget på 288 pasienter over ti år er i utgangspunktet relativt stort, men etter fordeling i de forskjellige gruppene, ble noen av gruppene små, særlig «Ekspektans-gruppen» og «MTX+Kirurgi-gruppen». Dette har betydning for signifikans, og må kunne regnes som en svakhet ved studien. Før eksklusjonskriterier var datagrunnlaget 341. Det vil si at det er en 18,4% reduksjon av pasientgrunnlaget etter eksklusjon.

Diagnosen er presumptiv siden det benyttes non-invasiv diagnostikk i form av klinikk, s-hCG-målinger og ultralydfunn. Sistnevnte er avhengig av undersøker og hva undersøkelsene avdekker. Det gjøres ingen rutinemessig bekreftende laparoskopi, dermed kan datagrunnlaget inneholde pasienter med feil diagnose. Det kan tenkes at noen kvinner i forløp av en abort har fått metotreksat og ble inkludert i datasettet. Det er heller ikke systematisk gjennomgått histologisvar etter kirurgi for å verifisere diagnose. Dette må derfor også regnes som en svakhet ved studien.

Det er ytterligere svakheter ved studien ved at den er retrospektiv og basert på journalgjennomgang, ikke kontakt med pasienter. Journal som kilde har altså sine begrensninger i form av at det kan være informasjon om variabler som ikke fremkommer av journaldokumentene og derfor registrert som ukjent/«missing». I dette tilfellet gjelder det særlig informasjon om genitale infeksjoner og røyking. For genitale infeksjoner mangler det informasjon hos 221/288 (76,7%) pasienter, og for røyking mangler det hos 90/288 (31,3%) pasienter. I tillegg har det ved innsamling av data vært vanskelig å vurdere noen av variablene objektivt, dette på bakgrunn av at pasienters opplevelse er individuell og kan variere.

Det er videre ikke differensiert mellom lokalisasjon av ektrauterin graviditet. Andre studier har gjort denne distinksjonen for å homogenisere gruppen. [9-11,14] Denne utelatelsen er også en mulig svakhet ved studien.

7 Konklusjon

Denne studien har vist at behandling av ektrauterin graviditet med ekspektans var vellykket blant 11/21 (52,4%) av pasientene. Den totale suksessraten for metotreksatbehandling var 75,4% (98/130). Totalt 32 (24,6%) av de 130 pasientene som ble behandlet med metotreksat, endte allikevel opp med kirurgisk behandling. Hele 146/288 (50,7%) av kvinnene ble operert som førstelinjebehandling, i tillegg til én pasient som ble operert etter å ha forsøkt ekspektans først. Størrelsen på s-hCG var prediktiv for behandlingssuksess/svikt ved behandling med metotreksat (median 1212 IU/L for vellykket MTX-behandling versus 2432 IU/L for mislykket MTX-behandling, $p = 0,002$). Ved sammenligning av «MTX-gruppen» med «MTX+Kirurgi-gruppen» fant man signifikante forskjeller i Hb-konsentrasjon (henholdsvis 13.1 ± 1.1 versus 12.5 ± 1.1 , $p = 0,009$), paritet (henholdsvis 0.69 ± 0.9 versus 0.81 ± 1.0 , $p = 0,018$) og spiralbruk (henholdsvis 4/98 versus 6/32, $p = 0,014$). Hb-konsentrasjonen kan

tenkes forklart ut fra at det kan være et tegn på rupturert ex.u. Det er imidlertid usikker betydning av de to sistnevnte variablene på grunn av størrelsen på gruppene og ingen funn i litteraturen som kan understøtte funnene.

Studien avdekket avvik i etterlevelse av de nasjonale retningslinjene, da flere pasienter behandlet med metotreksat hadde s-hCG-verdi over 5000 IU/L. Pasienter behandlet med metotreksat med s-hCG < 3000-5000 IU/L hadde en suksessrate på om lag 80%. Sviktraten var 50% blant pasienter med s-hCG > 5000 IU/L. Dersom de nasjonale retningslinjene følges i større grad vil suksessraten ved metotreksatbehandling øke og flere pasienter unngår behandling med både metotreksat og kirurgi.

8 Referanser

1. Norsk gynekologisk forening. Veileder i gynekologi. Ektopisk graviditet. Sist revidert 2015.
2. Jurkovic D, Wilkinson H. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BMJ* 2011; 342: d3397.
3. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):583–591
4. Ankum, WM, Mol, BWJ, Van der Veen, F, and BNossuyt, PMM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta analysis. *Fertil Steril*. 1996; 65: 1093–1099
5. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, 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: 185-94.
6. BMJ Best Practice. Ectopic pregnancy [Internett]. [Lastet ned 11.08.19]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/174/images-and-videos>
7. Obstetrikk og gynekologi. 3. utgave.
8. Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy. *Semin.Reprod.Med*. 2008;26:383-90.
9. Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson AN, Jamil A, Schramm K, Sana Y, Otify M, Farahani L, Nunes N, Ambler G, Ross JA. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Feb; 49(2):171-176.
10. Hajenius P. J., Engelsbel S., Mol B. W. J., et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *The Lancet*. 1997;350(9080):774–779.
11. BW Mol, PJ Hajenius, S Engelsbel, et al. Treatment of tubal pregnancy in The Netherlands: an economic comparison of systemic methotrexate administration and laparoscopic salpingostomy. *Am J Obstet Gynecol*, 181 (1999), pp. 945-951
12. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2000;95(3):407-12.
13. Skubisz M, Dutton P, Duncan WC, Horne AW, Tong S. Using a decline in serum hCG between days 0–4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose methotrexate: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013; 13:30.
14. Bonin L, Pedreiro C, Moret S, Chene G, Gaucherand P, Lamblin G. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jan; 208:23-30
15. Mirbolouk F, Yousefnezhad A, Ghanbari A. Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a retrospective study. *Iran J Reprod Med*. 2015 Jun; 13(6): 351-354.
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 Jan; 60(1): 79-86.
17. Jacob L, Kalder M, Kostev K. Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *Ger Med Sci*. 2017; 15: Doc19
18. Van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, van Wely M, Adriaanse AH, Boss EA, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. *Hum Reprod Oxf Engl*, 28 (2013), pp. 60-67

19. Folkehelseinstituttet. Blod- og seksuelt overførbare sykdommer i Norge 2016. Årsrapport utgitt juni 2017.
20. Bakken IJ, Skjeldestad FE, Nordbo SA. Chlamydia Trachomatis Infections Increase the Risk for Ectopic Pregnancy: A Population-Based, Nested Case-Control Study. Sexually Transmitted Diseases. 2007; 34(3): 166-169.
21. Felleskatalogen. Methotrexate. [Internett]. [Lastet ned 15.08.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/methotrexate-pfizer-561415>
22. Dansk Selskap for Obstetrik og Gynækologi. Guidelines. Behandling af Ekstrauterin Graviditet. Sist revidert 2016.

9 Kunnskapsevalueringer

Referanse: Jurkovic D, Memtsa M, Sawyer E, Donaldson AN, Jamil A, Schramm K, Sana Y, Otify M, Farahani L, Nunes N, Ambler G, Ross JA. Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial. <i>Ultrasound Obstet Gynecol.</i> 2017 Feb; 49(2):171-176.			Studiedesign: RCT
			Grade - kvalitet Ib - høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Formålet er å sammenligne suksessrater for metotreksatbehandling vs placebo som konservativ behandling for ektopisk svangerskap i eggleder.	<i>Rekruttering deltakere:</i> 80. <i>Datagrunnlag:</i> 80 <i>Inklusjonskriterier:</i> Klinisk stabile kvinner med diagnosen ektopisk graviditet som er bekreftet med ultralyd, med s-hCG < 1500 IU/L. Samtykke. <i>Eksklusjonskriterier:</i> embryonisk hjerteaktivitet, hemoperitoneum, avvikende blodprøver, abnormal lever- og nyrefunksjon, samt lever-, nyre- eller lungesykdom i anamnesen.	36 ble behandlet med metotreksat vs 35 med placebo. Suksessratene var 83% for metotreksat og 76% med placebo. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant ($\chi^2 = 0.53$, $p = 0.47$). Ingen av de følgende kovariater var signifikante mtp assosiasjon med utfall: maternell alder ($p = 0.24$), røyking ($p = 0.70$), paritet ($p = 0.36$), tidligere spontanabort ($p = 0.58$), etnisitet ($p = 0.44$), tidligere ektopisk graviditet ($p = 0.94$), lokalisasjon av ex.u ($p = 0.86$) eller baseline progesteronnivå ($p = 0.21$).	Sjekkliste: • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? Beskrevet tidligere, se materiale og metode • Var gruppene like ved starten? Ja, tilnærmet like: 42 vs 38. • Randomiseringsprosedyre? Kvinnene ble allkokert i 2 grupper ved datagenerert enkel randomisering hvor allokeringssekvensen ble oppbevart på et sykehusapotek, blindet for rekrutterende og farmasøytene. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja, både deltakere og studiepersonell var blindet. • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? Ja • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Er resultatene presise? Ja • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja • Har resultatene plausible forklaringer? Ja Hva diskuterer forfatterne som: - styrke: Klare og klinisk relevante inklusjons- og eksklusjonskriterier, robuste prosedyrer for å minimere risiko for bias og en høy oppfølgingsrate. - svakheter: Studien har tatt lang tid å gjennomføre. Majoriteten av kvinner som oppfylte kriteriene hadde en klar preferanse mht behandlingsvalg og var tilbakeholden med å akseptere at behandlingsvalget skulle være tilfeldig – dette resulterte i en høy dropout. Relativt liten pasientserie.
Konklusjon	Kvinnene ble allokert i 2 grupper, matchet for alder, etnisitet, obstetrisk anamnese, graviditetskaraktistikk, samt s-hCG og progesteron. Kvinner allokert i metotreksatgruppen fikk en enkelt dose intramuskulær injeksjon med 50 mg/m ² metotreksat. Kvinner i placebogruppen fikk en intramuskulær injeksjon med 0,9% NaCl.	S-hCG var den eneste kovariaten funnet til å være signifikant assosiert med utfallet. Odds for mislykket behandling økte med 0.15 for hver enhet økning i s-hCG (OR 1.0015 (95% KI 1.0002-1.003), $p = 0.02$).	
Land			
Storbritannia			
År datainnsamling			
August 2005 – juni 2014	Behandlingen ble klassifisert som mislykket og kvinner ble tilbydd kirurgi dersom s-hCG-nivået økte med > 15% ved to påfølgende oppfølgingstimer. Kirurgi ble også anbefalt for kvinner som utviklet magesmerter med hemoperitoneum ved ultralyd. Behandlingsuksess ble definert som tilbakegang i kliniske symptomer og s-hCG < 20 IU/L eller en negativ graviditetstest uten behov for ny intervensjon. Statistiske metoder Intention-to-treat-analyse, χ^2 -test, logistisk regresjon, parede tester (Mann-Whitney, t-test eller χ^2 -test).	Behandlingssviktraten var signifikant høyere blant 14 kvinner med baseline s-hCG 1000-1500 IU/L (OR, 6.2 (95% KI 1.76-22) $p = 0.01$). Dette gjaldt begge behandlingsgruppene; sviktrate på 67% for placebo vs 38% for metotreksat (χ^2 (1 frihetsgrad) = 1.02, $p = 0.31$). Hos kvinner med vellykket konservativ behandling var det ingen signifikant forskjell i median s-hCG tilbakegang mellom de to gruppene (17.5 (IQR 14-28.0) dager ($n = 30$) i metotreksatgruppen vs 14 (IQR 7-29.5) dager ($n = 25$) i placebogruppen: $p = 0.73$)	

Referanse: Hajenius P. J., Engelsbel S., Mol B. W. J., et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. <i>The Lancet</i> . 1997;350(9080):774–779.			Studiedesign: RCT																				
			Grade - kvalitet Ib - høy																				
Formål	Materiale og metode	Resultater																					
Sammenligne salpingotomi og metotreksat (MTX) i behandlingen av ektopisk graviditet. Behandlings-suksess, bevaring av eggleder og homolateral åpenhet i eggleder studeres.	<i>Rekruttering deltakere: 267 Datagrunnlaget: 100</i> Alle pasienter med diagnosen ektopisk graviditet ble tilbudt deltakelse. Eksklusjonskriterier i første omgang: ustabile vitalia, hjerteaktivitet hos fosteret, sonografisk oppdaget interstitiell, cervikal, ovarial eller heterotopisk graviditet, kontraindikasjoner til systemisk metotreksat, kontraindikasjoner til laparoskopisk kirurgi	Outcome measures																					
Konklusjon	Hos hemodynamisk stabile pasienter med rupturert ekstrasuterin graviditet er både metotreksatbehandling og salpingotomi vellykket i majoriteten av tilfellene. Selv om man unngår kirurgisk traume på egglederen ved metotreksatbehandling, ble det ikke funnet en signifikant bedring av åpenhet i eggleder sammenlignet med kirurgisk behandling.	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MTX</th> <th>Salpingostomy</th> <th>Rate ratio (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary treatment success</td> <td>42/51 (82%)</td> <td>35/49 (72%)</td> <td>1.2 (0.93-1.4)</td> </tr> <tr> <td>Tubal preservation</td> <td>46/51 (90%)</td> <td>45/49 (92%)</td> <td>0.98 (0.87-1.1)</td> </tr> <tr> <td>Homolateral tubal patency on hystero-salpingogram</td> <td>23/37 (62%)</td> <td>23/35 (66%)</td> <td>0.95 (0.67-1.3)</td> </tr> <tr> <td>Overall homolateral tubal patency</td> <td>23/42 (55%)</td> <td>23/39 (59%)</td> <td>0.93 (0.64-1.4)</td> </tr> </tbody> </table>			MTX	Salpingostomy	Rate ratio (95% CI)	Primary treatment success	42/51 (82%)	35/49 (72%)	1.2 (0.93-1.4)	Tubal preservation	46/51 (90%)	45/49 (92%)	0.98 (0.87-1.1)	Homolateral tubal patency on hystero-salpingogram	23/37 (62%)	23/35 (66%)	0.95 (0.67-1.3)	Overall homolateral tubal patency	23/42 (55%)	23/39 (59%)	0.93 (0.64-1.4)
	MTX	Salpingostomy	Rate ratio (95% CI)																				
Primary treatment success	42/51 (82%)	35/49 (72%)	1.2 (0.93-1.4)																				
Tubal preservation	46/51 (90%)	45/49 (92%)	0.98 (0.87-1.1)																				
Homolateral tubal patency on hystero-salpingogram	23/37 (62%)	23/35 (66%)	0.95 (0.67-1.3)																				
Overall homolateral tubal patency	23/42 (55%)	23/39 (59%)	0.93 (0.64-1.4)																				
Land	Nederland																						
År datainnsamling	01.01.94– 01.09.96																						
	Statistiske metoder Intention-to-treat-analyse. Logistisk regresjonsanalyse. Wilcoxon's test.																						
			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste																				
			Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? Beskrevet tidligere, se materiale og metode • Var gruppene like ved starten? Ja, tilnærmet like: 51 vs 49. • Randomiseringsprosedyre? Dataprogram med blokkrandomisering, stratifisert for preeksisterende tubepatologi og initial s-hCG. • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Deltakere ble ikke blindet av åpenbare årsaker, men kirurgen som utførte bekreftende laparoskopi var blindet • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? Ja • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja • Hva er resultatene? Presisjon? Se resultater • Kan resultatene overføres til praksis? Ja • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja • Har resultatene plausible forklaringer? Ja Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> -styrke -svakhet - Strenge inklusjons- og eksklusjonskriterier, som betyr at gruppen er bra homogenisert, men kun en minoritet av pasientene ble inkludert (32%). - Flere sykehus - I de fleste lignende studier er diagnose, lokalisasjon og levedyktighet tentative siden ingen bekreftende laparoskopi ble gjort; denne studien gir ingen tvil om korrekt diagnose. 																				

Referanse: Skubisz M, Dutton P, Duncan WC, Horne AW, Tong S. Using a decline in serum hCG between days 0–4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose methotrexate: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2013; 13:30.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet IIb - middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste/Vurdere
Vurdere prognostisk verdi av et fall i s-hCG mellom dag 0 og 4 etter medisinsk behandling av ektopisk graviditet med en enkelt dose metotreksat (MTX).	Retrospektiv kohortstudie Populasjon: 397 journaler ble gjennomgått. Etter gjennomgang av eksklusjonskriterier gjenstod det 206 pasienter.	Behandlingssuksess med en enkeltdose metotreksat (MTX) uten behov for en ekstra dose og/eller kirurgi var 71%. 19% trengte flere doser. Den totale suksessraten for MTX-behandling var dermed 90%. 10% trengte kirurgisk behandling.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? <i>JA</i> Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <i>JA</i> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <i>JA</i> Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <i>JA</i> Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? <i>JA</i> Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? <i>NEI</i> Var studien prospektiv? <i>NEI</i> Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <i>JA</i> Er det utført frafallsanalyser? <i>UKLART</i> Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <i>JA</i> Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? <i>JA</i> Tror du på resultatene? <i>JA</i> Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? <i>JA</i> Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <i>JA</i> Hva betyr resultatene for endring av praksis? <i>Prognostisk informasjon fås tre dager tidligere enn for nåværende, standard klinisk mål, og med lik nøyaktighet. Dette gjør det mulig å endre eksisterende MTX-protokoller, med mål om å øke behandlingssuksess, ved å intervensere med en tidligere dose nr 2 der tidlige s-hCG-nivåer fortsatt stiger. Dette krever imidlertid videre forskning.</i>
Konklusjon	Inklusjons/eksklusjonskriterier: hemodynamisk stabil, pålitelig mtp oppfølging, preterapeutisk s-hCG < 3000 IU/L, dokumentert hCG-verdi dag 0 eller 1, dag 4 og dag 7 av behandlingen, dokumentert behandlingsutfall, gestasjonssekk < 4 cm i største diameter, lite eller ingen fri væske i bekkenet. I tillegg administrasjon av kun en enkelt dose intramuskulær metotreksat (50 mg/m ²).	1. 110/206 kvinner hadde fallende s-HCG-verdi mellom dag 0-4 av behandlingen; av disse hadde 94/110 behandlingssuksess med en enkelt dose MTX, noe som gir en positiv prediktiv verdi på 85% (95% KI 79-92%). Sensitiviteten og spesifisiteten var henholdsvis 64% og 73%, og negativ prediktiv verdi 46%.	
	Behandlingssuksess ble definert som en tilbakegang i s-hCG til < 15 IU/L etter en enkelt dose med MTX uten videre behandling (medisinsk eller kirurgisk).	2. Et ≥ 15% fall i hCG mellom dag 4-7 predikerte behandlingssuksess i 89% (95% KI 84-94%) av tilfellene (121/136). Sensitivitet: 82%, spesifisitet: 75%.	
	Behov for en ekstra dose metotreksat ble klassifisert under behandlingssvikt i denne studien.	3. Et >20% fall i s-hCG mellom dag 0-4 predikerte behandlingssuksess i 94% (95% KI 88-100%) av tilfellene (59/63). Sensitivitet: 40%, spesifisitet 93%.	
Land		Det var ingen signifikant forskjell i evnen til de tre overstående punktene til å nøyaktig predikere behandlingssuksess med metotreksat (p=0.13).	Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> Styrke: Stor pasientserie Svakhet: Retrospektiv studie, kun studert pasienter med s-hCG < 3000 IU/L.
Skottland			
År datainnsamling			
Mellom 2006 og 2011	Pasientene ble delt inn i to kohorter basert på om s-hCG steg eller falt mellom dag 0-4 etter en enkeltdose MTX.		
	Statistiske metoder Statistisk analyse ble utført ved bruk av PRISM. Fishers test, t-test. Sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi ble beregnet for hvert mål.		

Referanse: Bonin L, Pedreiro C, Moret S, Chene G, Gaucherand P, Lamblin G. Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Jan; 208:23-30.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet Ib – middels anbefaling
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Evaluere global suksessrate for metotreksatbehandling av ectopisk svangerskap, identifisere faktorer prediktiv for behandlingssuksess eller behandlingssvikt, samt å studere hvordan metotreksat tolereres.	<i>Studiepopulasjon: 472. Datagrunnlag: 400.</i> Inklusjonskriterier var innleggelse pga ectopisk graviditet, behandling med 1 mg/kg intramuskulær metotreksat, og dokumentert hCG-nivå. For å homogenisere kohorten ble kvinner med ectopisk graviditet i cervix, ovarie, interstitiet og i keisersnittarr ekskludert. Pasienter med inkomplette journaler og/eller manglende oppfølging ble også ekskludert fra studien.	Behandling med metotreksat var effektiv i 78,5% av tilfellene. En enkelt dose var tilstrekkelig for 63,5% av kvinnene, og en dose nr 2 var tilstrekkelig for 73,2% av de resterende kvinnene. Hovedfaktorene assosiert med mislykket metotreksatbehandling inkluderte D0, D4 og D7 hCG-nivå, preterapeutisk s-progesteron (signifikant høyere behandlingssviktrate ved > 5 ng/ml), hematosalpinx ved D0 og smerter ved D7. Tidlig favorabel hCG-kinetikk var prediktiv for behandlingssuksess. Det ble funnet en invers proporsjonal relasjon mellom behandlingssuksess med metotreksat og initial hCG-verdi. Jo høyere initial hCG, jo lavere suksessrate ($p < 0,05$). Terskelen for en 80% suksessrate av MTX-behandling var nådd for en Fernandez score på ≤ 10 (kalkulert fra data tilgjengelig fra 66 pasienter). Gjennomsnittlig Fernandez-score for pasienter med suksessfull MTX-behandling var 9,2, og 10,9 for de med mislykket medisinsk behandling. Forskjellen i Fernandez score mellom gruppene «suksess» og «mislykket» var statistisk signifikant ($p = 0.0002$) Metotreksat-toleransen var god.; kun 9% av kvinnene rapporterte ikke- alvorlige bivirkninger.	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> • Formålet klart formulert? <i>JA</i> • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <i>JA</i> • Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <i>JA</i> • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <i>JA</i> • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? <i>JA</i> • Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? <i>NEI</i> • Var studien prospektiv? <i>NEI</i> • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <i>JA</i> • Er det utført frafallsanalyser? <i>UKLART</i> • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <i>JA</i> • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? <i>JA</i> • Tror du på resultatene? <i>JA</i> • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? <i>JA</i> • Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <i>JA</i> • Hva betyr resultatene for endring av praksis? <i>D0 s-progesteron > 5 ng/ml var prediktiv for behandlingssvikt. Dette er en lett og billig test som evt kan brukes i vurderingen av hva slags behandling som er fornuftig. hCG-terskelen kan brukes til å informere pasienter om sannsynlighet for behandlingssuksess eller -svikt.</i> Hva diskuterer forfatterne som: - Styrke: Størrelse på pasientserien. Nylig og appliserbar data. - Svakhet: Retrospektiv studie.
Konklusjon	Valg av behandling ble basert på behandlingsanbefalinger for ectopisk graviditet publisert av «French National College of Obstetrics & Gynecology (CNGOF)» i 2003. Kontraindikasjoner for medisinsk behandling var Fernandez score > 12, hemodynamisk ustabilitet, tidligere ipsilateral ectopisk graviditet, dårlig pasientforståelse og uakseptabel hjem-til-sykehus-avstand. Alle pasienter fikk initialt 1 mg/kg metotreksat im. Deretter kom pasientene til oppfølging på dag 2 (D2), 4 (D4) og 7 (D7) . Behandlingssvikt med initial MTX-dose ble definert som en økning i hCG-nivå på > 30% mellom D0 og D4, hCG-nivå på D0 > D7, eller et sekundært tilbakefall av hCG-nivå. I disse tilfellene, kunne en dose nr 2 administreres. Behov for en ekstra dose med MTX ble ikke regnet som behandlingssvikt. Medisinsk behandlingssvikt ble definert som et behov for kirurgisk intervensjon med laparoskopi.		
Land	Frankrike		
År data innsamling	Februar 2008 - november 2013		
	Statistiske metoder: t-test, X ² -test/Fishers test, logistisk regresjon, ROC-kurve-analyse		

Referanse: Mirbolouk F, Yousefnezhad A, Ghanbari A. Predicting factors of medical treatment success with single dose methotrexate in tubal ectopic pregnancy: a retrospective study. Iran J Reprod Med. 2015 Jun; 13(6): 351-354.			Studiedesign: Kohortstudie
			Grade - kvalitet IIB – middels anbefaling
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Undersøke prediktive faktorer for vellykket eller mislykket behandling av ektopisk graviditet med en enkelt dose metotreksat (MTX).	370 journaler ble gjennomgått. <i>Inklusjonskriterier:</i> kvinner med diagnosen urupturert EP, hemodynamisk stabil, s-hCG < 5000 IU/L, fravær hjerteaktivitet hos fosteret, og behandlet med en enkelt dose med MTX. Kvinner behandlet med dobbel dose protokoll av MTX, eller ustabile pasienter som hadde laparotomi før medisinsk behandling ble ekskludert. Pasienter som ble tapt til oppfølging ble også ekskludert. Demografiske data ble notert ned ved bruk av en sjekkliste fra pasientens journal. Pasientene fikk en intramuskulær MTX-dose (50 mg/m ²). En ekstra dose MTX ble gitt dersom hCG-nivået ikke falt 15% mellom dag 4 og 7 etter dosering eller hvis påfølgende ukentlig hCG-nivå falt 15%. Vellykket behandling ble definert som et fall i s-hCG på 15% mellom dag 4-7 eller mellom dag 11-14 etter en ekstra dose. Kirurgisk intervensjon ved tegn til tuberuptur og hos pasienter som ikke responderte på MTX-behandling. Pasientene ble delt i to grupper avhengig av om behandling med MTX var vellykket eller mislykket. Kvinner i "failure group" ble initialt behandlet med MTX, men måtte opereres etter utilstrekkelig respons på MTX eller pga ruptur av eggleder. Statistiske metoder: T-test, X ² eller Fishers test, ROC-kurve-analyse	Av 370 pasienter ble 285 (77.1%) vellykket behandlet med MTX. 85 pasienter trengte kirurgisk behandling. I begge gruppene var alder, gestasjonsuke, størrelsen på EP, lokalisasjonen til tubar EP, gravida, infertilitet eller EP-historie, samt prevensjon ikke statistisk signifikant forskjellig. Det var en signifikant forskjell mellom gruppene i antall aborter. Frekvensen av abort i "failure group" var høyere enn i "success group" (0.41 vs 0.22 – p = 0.03). Median s-hCG-nivå på dag 1, 4 og 7 var signifikant høyere i "failure group" (2541 vs 1167, 2807 vs 1132 og 2723 vs 931 – p = 0.0001). Fallende s-hCG mellom dag 0-4 mellom gruppene var 38.8% for "failure group" og 63.9% for "success group" (p = 0.0001). 23.5% i "success group" og 36.5% i "failure group" trengte mer en én enkelt dose MTX (p=0.001). Cut-off-verdi av initial s-hCG med vellykket behandlingsresultat ble funnet til å være 1375 IU/L. Behandlingssviktraten blant pasienter med hCG > 1375 IU/L var 41.7% vs 11.1% hos pasienter med et lavere nivå (p=0.01).	Sjekkliste: <ul style="list-style-type: none"> Formålet klart formulert? <i>JA</i> Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? <i>JA</i> Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? <i>JA</i> Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? <i>JA</i> Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? <i>JA</i> Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet for gruppetilhørighet? <i>NEI</i> Var studien prospektiv? <i>NEI</i> Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? <i>JA</i> Er det utført frafallsanalyser? <i>UKLART</i> Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? <i>JA</i> Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/ gjennomføring/analyser? <i>JA</i> Tror du på resultatene? <i>JA</i> Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? <i>JA</i> Annen litteratur som styrker/svekker resultatene? <i>JA</i> Hva betyr resultatene for endring av praksis? <i>Beregning av en cut-off vil kunne hjelpe med å forutsi sannsynligheten for vellykket behandling.</i> Hva diskuterer forfatterne som: <ul style="list-style-type: none"> - Styrke: Størrelse på studien. Mangfoldighet blant pasientene, derfor bra generaliserbarhet. - Svakhet: Retrospektiv. Inkomplette journaler i enkelte tilfeller.
Konklusjon			
Pasienter som har s-hCG-nivå under 1375 IU/L og de som har avtakende hCG-nivå på dag 4 er gode kandidater for medisinsk behandling. Det er ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjelder gestasjonsalder, størrelse eller lokalisasjon av ektopisk graviditet (EP).			
Land			
Iran			
År datainnsamling			
Oktober 2009 til desember 2013			