

Endometriose und Beta-hCG > 775 IU/l erhöhen das Risiko für nicht tubenerhaltende Chirurgie bei Tubargravidität

Endometriosis and Beta-hCG > 775 IU/l Increase the Risk of Non-tube-preserving Surgery for Tubal Pregnancy



Autoren

Kristin Nicolaus¹, Jorge Jimenez-Cruz², Dominik Michael Bräuer¹, Thomas Lehmann³, Anke Regina Mothes¹, Ingo B. Runnebaum¹

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Fortpflanzungsmedizin, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena
- 2 Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn
- 3 Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, Universitätsklinikum Jena, Jena

Schlüsselwörter

Endometriose, Tubargravidität, Beta-hCG, Salpingotomie, Salpingektomie

Key words

endometriosis, tubal pregnancy, beta-hCG, salpingotomy, salpingectomy

eingereicht 29.1.2018

revidiert 23.4.2018

akzeptiert 28.5.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0635-8453>
 Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 690–697 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Prof. Ingo B. Runnebaum
 Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
 und Fortpflanzungsmedizin, Universitätsklinikum Jena,
 Friedrich-Schiller-Universität Jena
 Am Klinikum 1, 07747 Jena
Direktion-gyn@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Die Tubargravidität stellt klinisch die relevanteste Form der ektopen Schwangerschaft dar. Therapeutischer Goldstandard in der operativen Therapie ist die laparoskopische

Salpingotomie. Risikofaktoren für ein nicht tubenerhaltendes operatives Vorgehen sollten untersucht werden. Ein Beta-hCG-Cut-off-Wert sollte ermittelt werden, anhand dessen das operative Ausmaß der erforderlichen Tubenchirurgie möglicherweise vorherzusagen ist.

Material und Methode 97 Patientinnen mit Tubargravidität zur primär angestrebten Salpingotomie in der Universitätsfrauenklinik Jena von 2010 bis 2016 wurden retrospektiv erfasst. Anamnestiche Risikofaktoren wie Adnexitis, Extrauterinravidität, Tubenchirurgie, Sterilitätstherapie und liegendes Intrauterinpressar wurden aufgenommen. Das Untersuchungskollektiv wurde in 2 Subgruppen eingeteilt: (1) laparoskopische lineare Salpingotomie oder (2) laparoskopische Tubenteilresektion respektive Salpingektomie. Risikofaktoren für die Salpingektomie wurden über eine binäre logistische Regression erhoben. Die statistische Analyse erfolgte über SPSS, Version 24.0, um Risikofaktoren für die nicht tubenerhaltende Chirurgie zu ermitteln.

Ergebnisse Eine laparoskopische Salpingotomie erhielten n = 68 Patientinnen (70,1%) und n = 29 Patientinnen (29,9%) eine laparoskopische Salpingektomie. Beide Gruppen unterschieden sich im Alter (p = 0,01), jedoch nicht bei den Parametern Gestationsalter, Vitalitäts- und Rupturstatus der Extrauterinravidität, Symptome bei Vorstellung. Patientinnen mit einer präoperativ bekannten Endometriose oder intraoperativ neu diagnostizierten Endometriose erhielten häufiger eine Salpingektomie (OR: 3,28, 95%-KI 0,9–10,8, p = 0,05). Für die Gruppe der Salpingektomie errechnete sich ein höherer Mittelwert des Beta-hCG als in der Gruppe der tubenerhaltenden Salpingotomie (3277,8 IU/l vs. 9338,3 IU/l, p = 0,01). Ein Cut-off-Wert des Beta-hCGs von 775 IU/l sagte eine Salpingektomie mit einer Richtig-positiv-Rate von 86,2% vorher und zeigte eine Risikoerhöhung für die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Salpingektomie (OR: 5,23; 95%-KI 0,229–0,471, p = 0,005).

Schlussfolgerung Das Vorhandensein einer Endometriose sowie ein Beta-hCG-Wert ab 775 IU/l erhöhen signifikant das Risiko für eine nicht tubenerhaltende Chirurgie bei Tubargravidität.

ABSTRACT

Introduction Tubal pregnancy is the most clinically relevant form of ectopic pregnancy. Surgery consisting of laparoscopic salpingotomy is the therapeutic gold standard. This study looked at risk factors for non-tube-preserving surgery. The aim was to determine a cut-off value for beta-hCG levels, which could be used to predict the extent of tubal surgery.

Materials and Method 97 patients with tubal pregnancy who underwent primary salpingotomy in the Department of Gynecology and Obstetrics of Jena University Hospital between 2010 and 2016 were retrospectively analyzed. A prior medical history of risk factors such as adnexitis, ectopic pregnancy, tubal surgery, treatment for infertility and intrauterine pessary was included in the analysis. The study population was divided into two subgroups: (1) a group which underwent laparoscopic linear salpingotomy, and (2) a group which had laparoscopic partial tubal resection or salpingectomy. Risk factors for salpingectomy were determined using binary logistic regression analysis. Statistical analysis was done using SPSS, version 24.0, to identify risk factors for non-tube-preserving surgery.

Results 68 patients (70.1%) underwent laparoscopic salpingotomy and 29 patients (29.9%) had laparoscopic salpingectomy. The two groups differed with regard to age ($p = 0.01$) but not with regard to the parameters 'gestational age', 'viability and rupture status of the ectopic pregnancy' or 'symptoms at presentation'. Patients who were known to have endometriosis prior to surgery or who were diagnosed with endometriosis intraoperatively were more likely to undergo salpingectomy (OR: 3.28; 95% CI: 0.9–10.8; $p = 0.05$). Calculated mean beta-hCG levels were higher in the salpingectomy group compared to the group who had tube-preserving salpingotomy (3277.8 IU/l vs. 9338.3 IU/l, $p = 0.01$). A cut-off beta-hCG value of 775 IU/l prior to surgery was predictive for salpingectomy with a true positive rate of 86.2% and increased the probability that salpingectomy would be necessary (OR: 5.23; 95% CI: 0.229–0.471; $p = 0.005$).

Conclusion Endometriosis and a beta-hCG value of more than 775 IU/l significantly increased the risk for non-tube-preserving surgery in women with tubal pregnancy.

Einleitung

Bis zu 6% der schwangerschaftsbedingten maternalen Mortalität werden durch eine Extrauterin gravidität (EUG) verursacht; im 1. Trimenon ist die EUG die führende gestationsbedingte Todesursache [1, 2]. Die Inzidenz ist aufgrund der verbesserten Diagnosestellung ektopter Schwangerschaften, einem Anstieg des maternalen Alters, einer Zunahme operativer Eingriffe im Bereich der Tuben und durch die zunehmende Nutzung assistierter reproduktiver Maßnahmen ansteigend [2]. Die Tubargravidität ist die häufigste Form der ektopten Schwangerschaften (95,5%), ovarielle (3,2%) und abdominale Lokalisationen (1,3%) kommen seltener vor [3–5].

Das heterogene Beschwerdebild kann die Diagnosestellung verzögern. Klinisch können Beschwerdefreiheit bei intakter Gravidität bis zu einem akuten Abdomen oder einem hämorrhagischen Schock bei Tubarruptur oder -abort vorliegen. Die Diagnosestellung erfolgt meist zwischen der 6. und 9. Schwangerschaftswoche [2]. In Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt können differenzialdiagnostisch eine intakte intrauterine, sonografisch noch nicht darstellbare Frühgravidität oder ein Frühabort in Betracht kommen [6, 7].

Durch die Verfügbarkeit der minimalinvasiven Chirurgie im klinischen Alltag werden Extrauterin graviditäten frühzeitiger abgeklärt und erkannt sowie häufiger organerhaltend versorgt, Tubarrupturen sind rückläufig. Den Goldstandard stellt die operative Laparoskopie mit organerhaltendem oder ablativen Vorgehen dar, exspektative oder medikamentöse Verfahren treten in den Hintergrund. Die Salpingotomie erfolgt in der Regel longitudinal mit einer monopolaren Nadel oder monopolarer Schere im antimesenterialen Bereich mit niedriger Leistung. Mittels Aquadisektion kann die nachfolgende Extraktion der Extrauterin gravidität erleichtert werden. Der Verschluss mittels Endonahat hat bislang kei-

ne Vorteile bezüglich der Fertilitätsrate im Vergleich zum Offenlassen der Tubenwand erbracht [8, 9].

Dem organerhaltenden Verfahren mit dem Risiko der Persistenz trophoblastären Gewebes laut Metaanalyse [10] und dem 2,3-fach erhöhten Risiko erneuter Tubargraviditäten steht der Vorteil verbesserter Fertilitätschancen bei erhaltener Tube gegenüber. Sowohl die 2 Möglichkeiten der operativen Versorgung als auch die Risiken bei Tubenerhalt für Residuen und Rezidive sind Bestandteil der präoperativen Aufklärung.

Bisher bekannte Risikofaktoren für eine nicht tubenerhaltende Therapie sind Größe der Schwangerschaftsbestandteile über 33,5 mm sowie isthmischer oder fimbrialer Sitz [11]. Ziel dieser Arbeit war es, weitere Risikofaktoren für eine nicht tubenerhaltende Chirurgie zu identifizieren, um diese zukünftig für die präoperative Aufklärung zu nutzen. Von besonderem Interesse war das Vorhandensein einer Endometriose aufgrund der Prävalenz von ca. 50% bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch und Risikofaktor für eine tubare Sterilität sowie Entstehung von Tubargraviditäten [12].

Der Beta-hCG-Wert liegt meist präoperativ vor und wird zur Diagnose- und somit zur Indikationsstellung der operativen Abklärung einer Tubargravidität herangezogen. Es sollte daher geprüft werden, ob dieser Marker ebenfalls zur Risikoeinschätzung für einen möglichen Organverlust genutzt werden kann.

Methode

Studiendesign

Es erfolgte eine retrospektive Erfassung aller Patientinnen, bei welchen wegen tubarer Extrauterin gravidität im Zeitraum von 2010 bis 2016 in der Universitätsfrauenklinik Jena eine operative Abklärung per laparoscopiam indiziert wurde ($n = 105$). Vorab

wurde ein Antrag an die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena gestellt.

Fünf Patientinnen wurden wegen einer abgeschlossenen Familienplanung und dem Wunsch nach Salpingektomie ausgeschlossen. Die präoperative Diagnostik zur Indikationsstellung beinhaltete die transvaginale Sonografie und den Beta-hCG-Wert in IU/l.

In 3 Fällen wurde aufgrund einer Kreislaufinstabilität wegen Tubarruptur und Hämoperitoneum die Beta-hCG-Bestimmung zur Indikationsstellung nicht abgewartet, diese 3 Patientinnen wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Parameter wie Alter, Schwangerschaftswoche nach letzter Periode, Sonografiebefund, Risikofaktoren wie Status post Adnexitis, Extrauterin gravidität, Tubenchirurgie, Sterilitätstherapie oder liegendes Intrauterinpressar wurden erfasst.

Methodik der Auswertung

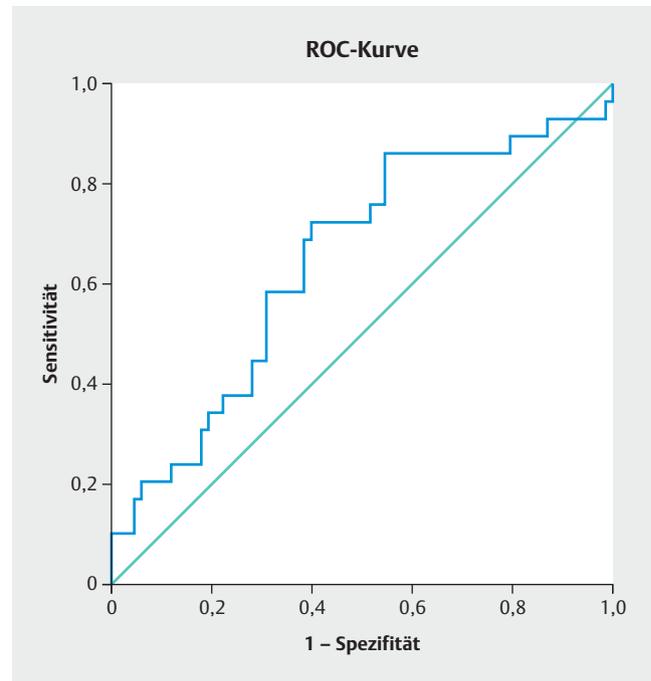
Der Beta-hCG-Serumwert wurde zur Diagnosestellung mit herangezogen. Dieser wurde über eine hausinterne, präoperative Bestimmung in IU/l im Zeitraum von höchstens 24 Stunden vor Intervention bestimmt.

Im genannten Beobachtungszeitraum wurden insgesamt $n = 97$ Patientinnen nach vollständiger präoperativer Diagnostik primär laparoskopisch mit der Arbeitsdiagnose tubare Extrauterin gravidität und dem Wunsch nach Organerhalt in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Jena behandelt. Über das laparoskopische Vorgehen erfolgte die Exploration des Abdomens und des kleinen Beckens, die Bestätigung der Diagnose einer Tubargravidität und die Exstirpation durch Durchführung einer longitudinalen Eröffnung der Tube, Entfernen des Befundes und anschließende sparsame Blutstillung. Sich intraoperativ ergebende Indikationen zur Salpingektomie stellten laut Operationsbericht unstillbare Blutungen aus dem Trophoblastenbett nach Exstirpation dar sowie notwendig werdende ausgedehnte Koagulationen. Laut retrospektiv analysierten Berichten führten auch das ipsilaterale Rezidiv und die Gravidität in einer voroperierten Tube zur Salpingektomie. Entsprechend wurde das Untersuchungskollektiv vor statistischer Auswertung nach Operationsverfahren eingeteilt: laparoskopisch lineare Salpingotomie oder laparoskopische Tubenteilresektion bzw. Salpingektomie, um nachfolgend Risikofaktoren für die Operationsmethode zu ermitteln.

Bei 13 Patientinnen ließ sich anamnestisch und/oder intraoperativ eine Endometriose nebenbefundlich diagnostizieren. Es erfolgte eine Probeexzision der Befunde und die nachfolgende histologische Bestätigung.

Statistik

Für kontinuierliche und kategoriale Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen bzw. Häufigkeiten berechnet. Unterschiede zwischen Mittelwerten von metrischen Variablen wie z. B. Patientinnenalter und Schwangerschaftsalter wurden über den Student's-t-Test und bei kategorialen Variablen über den Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Parameter wie Vitalitäts- und Rupturstatus wurden über den Pearson's-Chi-Square-Test berechnet. Receiver-Operating-Characteristic-(ROC-)Curve-Analysen wurden für die Ermittlung eines Cut-off-Wertes für die Beta-hCG-Serumkonzentration verwendet zur Vorhersage einer Salpingektomie. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert



► **Abb. 1** ROC-Kurve für die Vorhersagewahrscheinlichkeit einer intraoperativ notwendigen Salpingektomie in Abhängigkeit des Beta-hCG-Serumlevels. Sensitivität = Richtig-positiv-Rate, Spezifität = Falsch-positiv-Rate.

wurden ermittelt für die jeweiligen Beta-hCG-Werte. Der Wert 775 IU/l zeigte eine Richtig-positiv-Rate von 86,2% bei einer gleichzeitigen Falsch-positiv-Rate von 45,6% für eine notwendige Salpingektomie und wurde daher als Cut-off-Wert definiert.

Eine binäre logistische Regressionsanalyse erfolgte zudem zur Bestimmung von Prädiktoren für die Durchführung einer Salpingektomie. Verwendet wurde das Programm SPSS, Version 24.0. Ein $p \leq 0,05$ wurde für statistisch signifikant definiert.

Ergebnisse

Im genannten Beobachtungszeitraum wurden insgesamt $n = 97$ Patientinnen primär chirurgisch mit der Arbeitsdiagnose tubare Extrauterin gravidität und dem Wunsch nach Organerhalt behandelt. Dies konnte bei $n = 68$ Patientinnen (70,1%) erfüllt werden, bei 29 Patientinnen (29,9%) konnte die Tube nicht erhalten werden und die Salpingektomie wurde durchgeführt.

Beta-hCG-Serumlevel

Eine nicht tubenerhaltende Therapie zeigte neben einem höheren Durchschnittsalter der Patientinnen vor allem einen höheren Beta-hCG-Mittelwert vor Indikationsstellung ($p = 0,01$).

Die in ► **Abb. 1** dargestellte ROC-Kurve zeigt, dass der Beta-hCG-Wert zur Vorhersage eines nicht tubenerhaltenden Verfahrens herangezogen werden kann. Die optimale Trennschärfe gibt ein Beta-hCG-Serum-Level von 775 IU/l wieder, dieser korreliert mit dem Verlust der Tube mit einer Sensitivität von 86,2% und einer Spezifität von 45,6%. Ein klinisch relevanter Cut-off-Wert von 1546 IU/l zeigte bereits höhere Falsch-positiv-Raten von

► **Tab. 1** Klinische Parameter von Patientinnen nach Salpingotomie und -ektomie bei Tubargravidität. Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung und Prozentangaben dargestellt.

	Salpingotomie (n = 68)	Salpingektomie (n = 29)	p-Wert
Alter (Jahre), MW \pm SD	29,9 \pm 4,87	32,9 \pm 5,44	0,01
Gestationsalter (SSW) MW \pm SD	6,2 \pm 1,30	6,3 \pm 1,79	0,99
Vitalität	3 (4,41%)	1 (3,44%)	1
Ruptur	10 (14,70%)	4 (11,60%)	1
Symptome			0,11
▪ keine	3 (4,41%)	3 (10,34%)	
▪ Unterbauchschmerzen	22 (32,35%)	15 (51,72%)	
▪ vaginale Blutungen	12 (17,65%)	2 (6,89%)	
▪ Unterbauchschmerzen mit vaginalen Blutungen	31 (45,59%)	9 (31,03%)	
Beta-hCG (IU/l), MW	3277,8	9338,3	0,01

► **Tab. 2** Auflistung der anamnestischen Risikofaktoren von Patientinnen nach Salpingotomie und -ektomie bei Tubargravidität. Ergebnisse werden als Prozentangaben und Absolutzahl dargestellt.

	Salpingotomie (n = 68)	Salpingektomie (n = 29)	p-Wert
bekannte Endometriose	6 (8,82%)	7 (24,14%)	0,05
Z. n. Abort	16 (23,53%)	4 (13,79%)	0,21
Z. n. EUG	4 (5,88%)	5 (17,24%)	0,12
Z. n. Chlamydieninfektion	4 (5,88%)	2 (6,89%)	1
Z. n. IVF-Behandlung	5 (7,35%)	3 (10,34%)	0,69
IUD	1 (1,47%)	2 (6,89%)	0,21

60,3% für eine notwendige Salpingektomie an. Nach Durchführung einer binären Regressionsanalyse zeigte sich für diesen Cut-off-Wert des Beta-hCGs von 775 IU/l eine Risikoerhöhung für die Wahrscheinlichkeit einer nicht tubenerhaltenden Intervention (OR: 5,24; 95%-KI 1,64–16,68, $p = 0,005$).

Endometriose

Das ablativ Verfahren bei der Versorgung von Tubargraviditäten zeigte im Vergleich zur Gruppe mit Organerhalt häufiger eine präoperativ bekannte oder intraoperativ neu diagnostizierte Endometriose ($n = 13$) ($p = 0,05$). Nach Durchführung einer binären Regressionsanalyse zeigten Patientinnen mit einer Endometriose eine Risikoerhöhung für die Wahrscheinlichkeit einer notwendigen Salpingektomie (OR: 3,28, 95%-KI 0,9–10,8, $p = 0,05$).

Weitere Risikofaktoren

► **Tab. 1** fasst eine Gegenüberstellung der klinischen Parameter der Patientinnen mit Tubargravidität in Abhängigkeit der Operationsmethode zusammen. Gestationsalter, Vitalitäts- und Rupturstatus der Extrauterinravidität sowie Symptome bei Vorstellung zeigten sich in den Gruppen nicht unterschiedlich verteilt. Unter Berücksichtigung von Risikofaktoren in der präoperativen Anamneseerhebung, welche in ► **Tab. 2** zusammengefasst sind, lassen sich keine Unterschiede für das ablativ Verfahren im Gegensatz zur Salpingotomie bezüglich vorheriger Extrauterinravidität,

stattgehabte Chlamydieninfektion, Sterilitätsbehandlung, Abort oder aktueller Intrauterinravidität erkennen. Demnach lassen sich über diese Faktoren keine Risikowahrscheinlichkeiten für eine notwendige Salpingektomie berechnen. ► **Tab. 3** fasst die Ergebnisse der univariaten Analyse mit der Intervention Salpingektomie als abhängige Variable zusammen.

Komplikationen

Alle 97 Fälle im vorliegenden Kollektiv wurden primär laparoskopisch versorgt. In einem Fall wurde aufgrund einer hämorrhagischen Aspiration bei Einführen der Verres-Nadel eine Konversion zur Laparotomie durchgeführt. Postoperative Komplikationen wie anämiebedingte Erythrozytentransfusionen, notwendige Methotrexatgaben bei Residuen oder revisionspflichtige Nachblutungen traten selten auf. Insgesamt zeigten sich weniger Komplikationen bei einem nicht tubenerhaltenden Vorgehen ($p = 0,05$). ► **Tab. 4** zeigt die interventionsabhängige Verteilung dieser Komplikationen.

Diskussion

Den Goldstandard zur Versorgung einer tubaren Gravidität stellt die operative Laparoskopie mit der linearen Salpingotomie dar. In 29,9% der Fälle stellte sich die Indikation für ein intraoperativ notwendiges ablativ Verfahren.

► **Tab. 3** Auflistung der Parameter der univariaten Analyse mit Salpingektomie als **abhängige** Variable mit Angabe des Regressionskoeffizienten B, des Standardfehlers, des p-Wertes, der Odds Ratio sowie des unteren und oberen Konfidenzintervalls.

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio	unterer KI	oberer KI
bekannte Endometriose ja vs. nein	1,19	0,609	0,05	3,28	0,996	10,851
Beta-hCG > 775 vs. < 775 Beta-hCG > 1546 (IU/l)	1,656 1,383	0,591 0,484	0,005 0,004	5,236 3,986	1,644 1,544	16,676 10,288
Vitalität ja vs. nein	-0,256	1,177	0,827	0,774	0,077	7,766
Ruptur ja vs. nein	-0,075	0,638	0,90	0,92	0,266	3,242
Z. n. IVF-Behandlung ja vs. nein	0,374	0,767	0,625	1,454	0,324	6,532
IUD-Anwendung ja vs. nein	1,602	1,246	0,198	4,963	0,432	57,036
Z. n. Tubargravidität ja vs. nein	1,204	0,712	0,091	3,33	0,825	13,463
Z. n. Abortgeschehen ja vs. nein	-0,654	0,61	0,283	0,52	0,157	1,718
Z. n. Chlamydieninfektion ja vs. nein	0,154	0,896	0,863	1,167	0,201	6,756

► **Tab. 4** Gegenüberstellung von Komplikationen in Absolut- und Relativzahl intra- und postoperativ der beiden Operationsverfahren Salpingotomie und -ektomie.

	Salpingotomie (n = 68)	Salpingektomie (n = 29)	p-Wert
Konversion zur Laparotomie	0 (0%)	1 (3,44%)	0,29
postoperative Komplikationen			0,05
transfusionspflichtige Blutungen	5 (7,35%)	1 (3,44%)	
Residuen (MTX-Gabe)	3 (4,41%)	0 (0%)	
Revisions-OP bei Nachblutungen	3 (4,41%)	1 (3,44%)	

Die intraoperative Entscheidung zwischen den 2 chirurgischen Interventionen ist abhängig von dem intraoperativen Ausmaß des Gewebeschadens der Tube, der Beschaffenheit der kontralateralen Tube und dem Wunsch der Patientin bezüglich nachfolgender Schwangerschaften [13]. Zudem spielen die Verfügbarkeit reproduktionsmedizinischer Techniken und die Erfahrung des Operateurs bei laparoskopischen Eingriffen eine Rolle [8].

Bisher bekannte Risikofaktoren für eine nicht tubenerhaltende Chirurgie sind: Größe des Schwangerschaftsproduktes über 33,5 mm und isthmischer und fimbrialer Sitz [33].

Ziel der Arbeit war es, Risikofaktoren für ein nicht konservatives operatives Vorgehen zu untersuchen.

Ein nicht tubenerhaltendes chirurgisches Vorgehen zeigte einen signifikant höheren Mittelwert des Beta-hCGs von 9338,3 IU/l im Vergleich zur Salpingotomie mit 3277,8 IU/l ($p = 0,01$).

Der Serummarker Beta-hCG ist für die Diagnosestellung allein nicht aussagefähig. Jede 5. Extrauterin-Gravidität zeigt einen hCG-Verlauf, der vitalen intakten Schwangerschaften entspricht. Auch

das Abwarten der 48-Stunden-Dynamik ist im klinischen Alltag nicht immer praktikabel [14]. Bei hCG-Werten < 1000 IU/l und fehlender Symptomatik kann das laparoskopische Auffinden der Extrauterin-Gravidität schwierig sein. Mit dem Einsatz moderner transvaginaler Ultraschalltechnologie lassen sich Extrauterin-Graviditäten schon ab Serumkonzentrationen des Beta-hCGs zwischen 1000 und 2000 IU/l differenzialdiagnostisch abklären [15]. hCG-Werte über 1500 IU/l sowie der fehlende intrauterine Schwangerschaftsnachweis weisen auf das Vorliegen einer Extrauterin-Gravidität mit einer Sensitivität von 92% bei einer Spezifität von 84% hin [16, 17].

Der diagnostische Wert des Beta-hCG ist unumstritten, der innovative Ansatz der vorliegenden Arbeit jedoch wirft die Frage auf, ob dieser Parameter auch zur Prädiktion eines chirurgischen Outcomes herangezogen werden kann. Das nicht tubenerhaltende Vorgehen zeigt in unserer Untersuchung signifikant höhere Beta-hCG-Serumlevel zum Zeitpunkt der Indikationsstellung. Über einen prädiktiven Cut-off-Wert konnte der Verlust der Tube vor-

herrsagt werden. Ein Beta-hCG-Wert von 775 IU/l sagte 86,2% der notwendigen Salpingektomien richtig positiv vorher. Ab diesem Cut-off-Wert bestand ein 5,24-fach erhöhtes Risiko für ein nicht tubenerhaltendes Vorgehen.

Neben einem signifikant höheren Mittelwert des Beta-hCG-Serumlevels bei Indikationsstellung konnte in der Interventionsgruppe der Salpingektomie in unserer Studie signifikant häufiger eine Endometriose anamnestisch und/oder intraoperativ durch makroskopischen und anschließenden histologischen Nachweis nach Probeexzision nachgewiesen werden (8,82 vs. 24,14%, $p = 0,05$).

Endometriose war ein Risikofaktor für EUG in einer aktuellen deutschen Untersuchung an > 100 000 Frauen (OR = 1,51) [12] sowie in einer ebenfalls aktuellen schottischen Studie an 5375 Patientinnen mit nachgewiesener Endometriose über 30 Jahre Nachbeobachtung (OR = 2,70) im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose [18]. Endometriose kann zu tubarer Sterilität führen und die Entstehung von Tubargraviditäten begünstigen. Zudem lässt sich Endometriose bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch während der operativen Sterilitätsdiagnostik finden [19]. Korrelationen bezüglich der Risikoerhöhung durch Endometriose für den Organverlust bei Versorgung einer Tubargravidität liegen prospektiv nicht vor. In unserer Untersuchung erhöht das Vorhandensein von Endometriose 3,28-fach das Risiko, dass die Tube intraoperativ nicht erhalten werden kann.

Ein steigendes maternales Alter zählt zu den Risikofaktoren, ab dem 35. Lebensjahr steigt das Risiko für die Entstehung einer Extrauterinravidität signifikant an [1, 20]. In der Interventionsgruppe der laparoskopischen Salpingotomie zeigte sich wie in anderen publizierten Kollektiven ein signifikant niedrigeres Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation (29,9 vs. 32,9 Jahre, $p = 0,01$). Eine Risikoeinschätzung bezüglich der notwendigen Operationsmethode in Abhängigkeit des Alters der Patientin ist nicht möglich.

Anhand unserer Daten lassen sich bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von Extrauterinraviditäten reproduzieren. Keiner dieser untersuchten Risikofaktoren war in unserer Arbeit mit dem chirurgischen Outcome hinsichtlich Organerhalt oder Organentfernung assoziiert. Sowohl in der Gruppe der Salpingotomie als auch Salpingektomie fanden sich rupturierte Tubargraviditäten ($p = 1$) und vitale Extrauterinraviditäten ($p = 1$). Durch die Fortschritte der Transvaginalsonografie und der Möglichkeit der hochsensitiven Beta-hCG-Bestimmung im Serum werden über 80% der Extrauterinraviditäten vor Ruptur diagnostiziert [8].

In beiden Interventionsgruppen zeigte sich der gleiche Anteil an vorab durchgeführten Sterilitätsbehandlungen mit nachfolgenden extrauterinen Schwangerschaft (7,35 vs. 10,34%, $p = 0,69$). Der Einsatz assistierter reproduktiver Methoden führt zum Anstieg extrauteriner Graviditäten auf 2–5% [1, 21]. Risikofaktoren stellen neben der tubaren Sterilität der Transfer von Blastozysten, die erhöhte Anzahl von Embryonen bei Transfer, eine verminderte Endometriumdicke und vor allem die Anamnese einer Endometriose dar [22–26].

Dem Vorteil des konservativen Vorgehens stehen Risiken gegenüber wie das Vorhandensein von Residuen und Rezidiv-Tubargraviditäten sowie postoperative Nachblutungen [1]. Im hier untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich in beiden Gruppen

postoperative Komplikationen im einstelligen Prozentbereich. Dennoch konnten in der Gruppe der Salpingotomie signifikant mehr postoperative Komplikationen ($p = 0,05$) identifiziert werden wie Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen wegen intraoperativ erhöhtem Blutverlust (7,35 vs. 3,44%), postoperative Nachblutung mit Notwendigkeit einer Revisionsoperation (4,41 vs. 3,44%) und die Gabe von Methotrexat wegen Residuen nach Erhalt der Tube (4,41 vs. 0%). Die ESEP-Studie zeigte in der Interventionsgruppe der Salpingotomie in 20% der Fälle die intraoperative Konversion zur Salpingektomie wegen unstillbarer Blutungen aus dem Trophoblastenbett, eine erhöhte postoperative Komplikationsrate mit der Notwendigkeit einer Transfusion (7 vs. 3%), die operative Revision wegen Nachblutungen in 1% sowie aufgrund von Residuen in 2% der Fälle [27]. Die Diagnosestellung von Residuen erfolgt über nicht abfallende Beta-hCG-Spiegel in der Nachbeobachtung. Der Beta-hCG-Spiegel sollte innerhalb der ersten 4 Tage postoperativ unter 50% des Ausgangswertes abfallen [8, 28]. Risikofaktoren für Residuen stellen Extrauterinraviditäten unter 2 cm Durchmesser dar sowie Beta-hCG-Konzentrationen über 3000 IU/l [29]. Frauen, die bereits in der Vergangenheit wegen einer Tubargravidität behandelt wurden, erleiden in 12,5–28% der Fälle erneut eine Tubargravidität [30]. Das Risiko einer nachfolgenden Extrauterinravidität im Bereich der voroperierten, erhaltenen Tube ist erhöht [10, 27]. Daten zur Rezidivhäufigkeit konnten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht erhoben werden.

Dem organerhaltenden Verfahren mit dem Risiko der Persistenz trophoblastären Gewebes und dem Risiko erneuter Tubargraviditäten steht der in den letzten Jahren zunehmend fraglicher werdende Vorteil verbesserter spontaner Fertilitätschancen gegenüber. 93% der Frauen mit Kinderwunsch werden in den nächsten 18 Monaten nach chirurgischer Therapie einer EUG wieder schwanger [31]. Die Befragung von Patientinnen ließ zeigen, dass diese bereit sind, das Risiko zu tragen, wenn ein minimaler Vorteil auf spontane Konzeption bei Organerhalt besteht [32]. Die ESEP-Studie konnte eine kumulative Schwangerschaftsrate nach spontaner Konzeption von 60,7% nach Salpingotomie und 56,2% nach Salpingektomie zeigen. Die Raten unterschieden sich nicht signifikant ($p = 0,678$). Die 2-Jahres-Raten an intrauterinen Schwangerschaften zeigten keine signifikanten Unterschiede (70–61% Organerhalt vs. 64–56% Salpingektomie). Bei gesunder, kontralateraler Tube verbessert das konservative Vorgehen die kumulative Schwangerschaftsrate nach spontaner Konzeption nicht. Der Organerhalt erhöht das Risiko des Vorhandenseins residualen Gewebes und die Notwendigkeit nachfolgender Interventionen. Limitationen dieser Studie waren fehlende Auskünfte über die chirurgische Erfahrung der Operateure bei Salpingotomie, es erfolgte keine nachfolgende Tubendurchgängigkeitsprüfung und keine Erklärung über die Ursache einer Rezidivextrauterinravidität nach Salpingektomie [27]. Hingegen zeigten Ergebnisse einer französischen Studie eine kumulative Schwangerschaftsrate nach 24 Monaten von 76% nach Salpingotomie und 67% nach Salpingektomie, nach Durchführung einer multivariaten Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Organerhaltes bei Frauen über dem 35. Lebensjahr und Patientinnen mit einer Sterilitätsanamnese [33]. Ödesjö et al. untersuchten IVF-Ergebnisse in Anhängigkeit der Intervention Salpingektomie und Salpingotomie

nach Extrauterin gravidität [13]. Die Anzahl der gewonnenen Oozyten waren in beiden Gruppen gleich (11,69 vs. 11,80), ebenso wie die nachfolgende Schwangerschaftsrate. Die Operationsmethode scheint daher keinen Einfluss auf die ovarielle Reserve und Response zu haben. Die Verfügbarkeit von assistierten reproduktiven Techniken kann die Entscheidung des Operateurs bezüglich der Operationsmethode beeinflussen [2]. In der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Fortpflanzungsmedizin des Universitätsklinikums Jena wurde dennoch trotz Verfügbarkeit einer Reproduktionsmedizin mehrheitlich das nicht ablativ Verfahren der Salpingotomie durchgeführt, auch aufgrund der Erwartungen der einweisenden Gynäkologie-Praxen.

Daten zur Fertilität konnten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht erhoben werden.

Limitation unserer Untersuchung waren neben der niedrigen Fallzahl das retrospektive Studiendesign. Über die prospektive Erfassung des konkreten Sonografiebefundes und der tatsächlichen intraoperativen Größe der Tubargravidität könnten weitere Risikofaktoren für das nicht tubenerhaltende Vorgehen identifiziert werden.

Schlussfolgerung

Die laparoskopische Salpingotomie stellte bislang die Therapie der Wahl als operative Intervention bei Tubargraviditäten dar.

Risikofaktor für ein nicht tubenerhaltendes Verfahren war in der vorliegenden Untersuchung ein erhöhter Beta-hCG-Serumwert zum Zeitpunkt der Indikationsstellung (3277,8 IU/l vs. 9338,3 IU/l). Ein Serumwert von 775 IU/l lässt eine Salpingektomie mit einer Richtig-positiv-Rate von 86,2% vorhersagen. Ab diesem Cut-off-Wert zeigte sich eine 5,23-fache Risikoerhöhung für die Wahrscheinlichkeit einer Salpingektomie ($p = 0,005$).

Ein weiterer Risikofaktor ist das Vorhandensein von Endometriose, diese führt im vorliegenden Kollektiv zu einer 3,34-fachen und signifikanten Risikoerhöhung für die Wahrscheinlichkeit eines ablativen Vorgehens ($p = 0,048$).

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005; 366: 583–591
- Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361: 379–387
- Bouyer J, Coste J, Fernandez H et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002; 17: 3224–3230
- Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E et al. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 231–240
- Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 89–99
- Kirk E, Bottomley C, Bourne T. Diagnosing ectopic pregnancy and current concepts in the management of pregnancy of unknown location. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 250–261
- Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 1115–1120
- Mueller M. Gynäkologische Notfälle: Chirurgische Therapie der Extrauterin gravidität. *Frauenheilkunde Aktuell* 2013; 22: 30–36
- Wallwiener D, Becker S. Atlas of gynecologic Surgery. 4th ed. Stuttgart, New York: Thieme; 2013
- Cheng X, Tian X, Yan Z et al. Comparison of the Fertility Outcome of Salpingotomy and Salpingectomy in Women with Tubal Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0152343
- Kayatas S, Demirci O, Kumru P et al. Predictive factors for failure of salpingostomy in ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 453–458
- 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
- Odesjo E, Bergh C, Strandell A. Surgical methods for tubal pregnancy – effects on ovarian response to controlled stimulation during IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94: 1322–1326
- van Mello NM, Mol F, Opmeer BC 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: 603–617
- Mehta TS, Levine D, Beckwith B. Treatment of ectopic pregnancy: is a human chorionic gonadotropin level of 2,000 mIU/mL a reasonable threshold? *Radiology* 1997; 205: 569–573
- Condous G, Kirk E, Van Calster B et al. Failing pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of the human chorionic gonadotrophin ratio. *BJOG* 2006; 113: 521–527
- Kirk E, Condous G, Van Calster B et al. Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2007; 22: 1744–1750
- Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG* 2017; 124: 444–452
- Nawroth F, Römer T. Diagnostik und Therapie der weiblichen Sterilität. Berlin, München, Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2015
- Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55: 376–386
- Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 282–286
- Decler W, Osmanagaoglu K, Meganck G et al. Slightly lower incidence of ectopic pregnancies in frozen embryo transfer cycles versus fresh in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014; 101: 162–165
- Huang B, Hu D, Qian K et al. Is frozen embryo transfer cycle associated with a significantly lower incidence of ectopic pregnancy? An analysis of more than 30,000 cycles. *Fertil Steril* 2014; 102: 1345–1349
- Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 30
- Rombauts L, McMaster R, Motteram C et al. Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2015; 30: 2846–2852
- Zhang YL, Sun J, Su YC et al. [Study on the incidence and influences on ectopic pregnancy from embryo transfer of fresh cycles and frozen-thawed cycles]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012; 47: 655–658
- Mol F, van Mello NM, Strandell A et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1483–1489
- Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I et al. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. *Fertil Steril* 1997; 68: 430–434

- [29] Seifer DB. Persistent ectopic pregnancy: an argument for heightened vigilance and patient compliance. *Fertil Steril* 1997; 68: 402–404
- [30] Patil M. Ectopic pregnancy after infertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2012; 5: 154–165
- [31] Dubuisson JB, Aubriot FX, Foulot H et al. Reproductive outcome after laparoscopic salpingectomy for tubal pregnancy. *Fertil Steril* 1990; 53: 1004–1007
- [32] van Mello NM, Mol F, Opmeer BC et al. Salpingotomy or salpingectomy in tubal ectopic pregnancy: what do women prefer? *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 687–693
- [33] de Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B et al. Fertility after tubal ectopic pregnancy: results of a population-based study. *Fertil Steril* 2012; 98: 1271-6.e1–1271-6.e3