

# Nýgengi og meðferð utanlegsþykktar á Íslandi 2000-2009

Áslaug Baldvinsdóttir læknanemi<sup>1</sup>, Jens A. Guðmundsson læknir<sup>1,2</sup>, Reynir Tómas Geirsson læknir<sup>1,2</sup>

## ÁGRIP

**Inngangur:** Utanlegsþykkt getur verið lífshættulegt sjúkdómsástand og meðhöndlun hennar hefur tekið breytingum undanfarna tvo áratugi. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta nýgengi og meðhöndlun utanlegsþykktar á Íslandi á áratugnum 2000-2009.

**Efniviður og aðferðir:** Upplýsinga var aflað um öll greind tilvik utanlegsþykktar, meðferðarstað, meðferðartegund og legutíma. Nýgengi var reiknað miðað við fjölda skráðra þungana á almanaksári (n/1000), fjölda kvenna á frjósemisaldri 15-44 ára (n/10000) og í 5 ára aldurshópum. Breytingar á nýgengi, meðferð, aðgerðartækni og legutíma voru kannaðar. Gerður var samanburður á 5 ára tímabilunum 2000-2004 og 2005-2009.

**Niðurstöður:** Fjöldi greindra utanlegsþykktar á 10 árum var 836, eða 444 árin 2000-2004 og 392 árin 2005-2009. Meðaltal nýgengis var 15,6/1000 skráðar þunganir, eða 12,9/10000 konur á ári. Lækkun var á nýgengi allt

tímabilið og milli 5 ára tímabila úr 17,3 í 14,1/1000 þunganir (p=0,003) og 14,1 í 11,7/10000 konur á ári (p<0,01). Skurðaðgerð var fyrsta meðferð hjá 94,9% kvenna, en 3,2% fengu metótrexat og 1,9% biðmeðhöndlun. Hlutfall aðgerða lækkaði úr 98,0% í 91,3% milli 5 ára tímabila samhliða aukinni notkun lyfjameðferðar (0,4% í 6,4%, p<0,0001). Hlutfall kviðsjáraðgerða jókst milli 5 ára tímabila á öllu landinu úr 80,5% í 91,1% (p<0,0001); á Landspítala úr 91,3% í 98,1% (p<0,001) og á sjúkrahöfnum á landsbyggðinni úr 44,0% í 69,3% (p<0,001). Meðallega eftir opna skurðaðgerð var 3,2 dagar en eftir kviðsjáraðgerð 0,9 dagar.

**Ályktanir:** Nýgengi utanlegsþykktar hefur lækkað eins og í nálægum löndum. Meðhöndlun hefur breyst með aukinni notkun kviðsjáraðgerða í stað opinna skurðaðgerða og tilkomu metótrexat-lyfjameðferðar.

## Inngangur

<sup>1</sup>Læknadeild Háskóla Íslands, <sup>2</sup>kvennadeild, kvenna- og barnasviði, Landspítala.

Nýgengi utanlegsþykktar jókst um allan heim frá árunum 1970 og fram yfir 1990 og tvö- til fjórfaldaðist í Evrópu og á Norðurlöndunum.<sup>1-4</sup> Á Íslandi sást sama þróun fram til ársins 1992, með aukningu úr 6,3/1000 skráðar þunganir 1968-1972 í um 31,1/1000 árið 1992, sem var nær fimmföld aukning.<sup>5,6</sup> Á síðustu tveimur áratugum hefur nýgengið víðast hvar farið lakkandi,<sup>1,2,4,7</sup> eða staðið í stað.<sup>8</sup>

Veigamestu áhættuþættirnir eru vefjaskemmdir í eggjaleiðara eftir bólgusjúkdóm, fyrri utanlegsþykkt eða skurðaðgerðir í grindarholi, og sköpulagsfrábrigði á eggjaleiðara.<sup>9</sup> Nýgengisaukningin tengdist háu nýgengi eggjaleiðarabólgu 5-15 árum áður.<sup>4,7</sup> Eftir klamydíúsýkingu tvöfaldast áhættan.<sup>10</sup> Getnaðarvarnartækni minnkar líkurnar en bregðist lykkan er aukin hætta á bólfestu í eggjaleiðara eða á eggjastokk.<sup>11</sup> Ófrjósemi tengist eggjaleiðaraskemmdum og hættan eykst við tæknifríðgun og notkun frjósemislyfja.<sup>9</sup>

Ef utanlegsþykkt er ekki greind og meðhöndluð nægilega snemma getur orðið rof á bólfestulíffærinu og lífshættulegt ástand skapast sökum innvortis blæðinga. Síðastliðna tvo áratugi hafa miklar framfarir orðið í greiningu, sem nú má oftast fá án aðgerðar með ómskoðun um leggöng og magnbundnum (*quantitative*)  $\beta$ -hCG hormónamælingum í sermi.<sup>12,13</sup> Áður fékkst greiningin sjaldnast fyrr en rof hafði orðið og eini með-

ferðarmöguleikinn var þá opin skurðaðgerð.<sup>14</sup> Með nútímagreiningartækni má meðhöndla konur áður en rof verður og með fleiri meðferðarúrræðum, svo sem kviðsjáraðgerð og lyfjameðferð með metótrexati (MTX). Eftirfylgni án inngríps (biðmeðhöndlun, *expectant management*) getur komið til álita ef talið er líklegt að þungunarvefurinn muni hverfa af sjálfu sér og koma má við eftirfylgd með lakkandi  $\beta$ -hCG mælingum.<sup>15</sup>

Kviðsjáraðgerð á utanlegsþykkt var fyrst lýst árið 1977,<sup>16</sup> en á Íslandi var slík aðgerð fyrst framkvæmd árið 1985 af Auðólfi Gunnarssyni (munleg heimild, Jens A. Guðmundsson, 2012). Kviðsjáraðgerð er nú aðalmeðferðin, hvort sem eggjaleiðari er rofinn eða órofinn,<sup>17</sup> enda blóðmissir minni, aðgerðar- og legutími styttri og meðferðin ódýrari en opin skurðaðgerð.<sup>18</sup> Fjarlægja má utanlegsþykktina án þess að taka eggjaleiðarann með því að mjólka þungunarvefinn út um eggjaleiðaraopið eða gera skurð í eggjaleiðarann (*linear salpingotomy*) og plokka og mjólka vefinn út. Örugast er að taka eggjaleiðarann með utanlegsþykktinni (*salpingectomy*), en ef eggjaleiðari er skilinn eftir er aukin hætta á annarri utanlegsþykkt.<sup>19,20</sup> Viðvarandi utanlegsþungun er þekkt vandamál ef ekki tekst að fjarlægja fósturvefinn að öllu leyti,<sup>13,18,21</sup> en fyrirbyggjandi MTX-meðferð innan 24 klukkustunda frá aðgerð minnkar líkur á þessu.<sup>22</sup>

Fyrirspurnir:  
Jens A. Guðmundsson  
[jens@landspitali.is](mailto:jens@landspitali.is)

**Skammstafanir:**  
 $\beta$ -hCG: Beta-undireining hormónsins: human chorionic gonadotropin  
IU: International units  
MTX: Metótrexat

Greinin barst  
21. júní 2013,  
samþykkt til birtingar 4.  
nóvember 2013.  
Engin hagsmunatengsl  
gefin upp.

**Tafla 1.** Fjöldi utanlegspykta og nýngengi utanlegspykta á Íslandi árin 2000-2009.

Ár/Tímabil	Fjöldi utanlegspykta	Nýngengi (n/1000 þunganir)	Nýngengi (n/10000 konur á ári)
2000	95	17,8	14,9
2001	108	21,1	17,0
2002	78	15,7	12,4
2003	85	16,6	13,5
2004	78	15,1	12,4
2005	86	16,6	13,5
2006	65	12,2	9,7
2007	74	13,5	11,0
2008	88	15,1	13,0
2009	79	13,2	11,4
2000-2004	444	17,3	14,1
2005-2009	392	14,1	11,7
2000-2009	836	15,6	12,9

Megintilgangur þessarar rannsóknar var að meta breytingar á nýngengi og meðhöndlun utanlegspykta á Íslandi á árunum 2000-2009, en einnig að skoða breytingar á aðgerðartækni og öðrum þáttum meðferðar.

**Efniviður og aðferðir**

Upplýsinga var aflað um greiningar á öllum sjúkrahúsum á Íslandi þar sem utanlegspykkt var til meðferðar. Leitað var eftir ICD-10 greiningarnúmerum O00-O00.9 fyrir tímabilið 01.01.2000 til 31.12.2009 í vistunarskrá Embættis landlæknis og sjúklingabókhaldi Landspítala, St. Jósefsspítala, Sjúkrahúsins á Akureyri, og heilbrigðisstofnunum Suðurlands, Vestmannaeyja, Suðurnesja, Vesturlands, Vestfjarða, Sauðárkróks, Fjallabyggðar, Þingeyinga og Austurlands, að fengnu leyfi vísindasíðanefndar (tilvísun: VSNb2011110020/03.7), Persónuverndar (tilvísun: 2012010047HGK) og viðkomandi yfirlækna sjúkrahúsanna eða gæsluadila sjúkra-skráa.

Upplýsingar voru skráðar úr sjúkraskráum um aldur við greiningu (miðað við ártal), tegund meðferðar, legutíma eftir aðgerð, fylgikvilla, endurinnlagnir og staðsetningu þungunar. Hjá þeim konum sem fengu MTX-meðferð var skoðuð hæsta β-hCG þéttni í sermi. Konum með skráða greiningu sem ekki var staðfest við nánari athugun var sleppt, svo og þeim sem höfðu utanlegspykkt í leghálsi og keisaraöri, enda orsakir annars eðlis en í eggjaleiðara eða eggjastokk.

Nýngengi var reiknað miðað við fjölda þungana (skráðar fæðingar, fóstureyðingar og utanlegspykktir) á almanaksári (n/1000) og fjölda kvenna á frjósemisaldri 15-44 ára (n/10000), og miðað við fjölda kvenna og þungana í 5 ára aldurshópum (15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44). Konur 45 ára og eldri voru ekki teknar með í nýgengisútreikninga þegar miðað var við fjölda kvenna á frjósemis-skeiði, en gerð grein fyrir þeim sérstaklega. Upplýsingar um fjölda fóstureyðinga fengust á heimasíðu Embættis landlæknis (landlaeknir.is), um fjölda fæðinga hjá Landsskráningu fæðinga og fjölda kvenna á frjósemisaldri á heimasíðu Hagstofu Íslands (hagstofan.is).

Meðhöndlun utanlegspykta var skoðuð fyrir landið í heild, og sérstaklega fyrir Landspítala og aðrar sjúkrahúsanir, þar með

talið hlutföll varðandi aðgerð sem fyrstu meðferð, hlutfall kvenna sem fóru í opna skurðaðgerð og kviðsjáraðgerð, og hvort eggjaleiðari eða aðeins utanlegspykktin voru fjarlægð. Ef skipt var úr kviðsjáraðgerð í opna skurðaðgerð flokkaðist það sem opin aðgerð. Meðallegutími var reiknaður fyrir báðar aðgerðartegundir. Ef kona fór heim samdægurs var lega enginn dagur, en einn dagur fyrir hverja sjúkrahúsnótt. Upplýsingar voru skráðar um fjölda kvenna sem fengu MTX í fyrirbyggjandi skyni við aðgerð og eftir 24 klukkustundir vegna viðvarandi hækkunar á β-hCG. Athugaður var fjöldi biðmeðhöndlunar og enduraðgerða. Vegna mögulega vanskráðra síðkominna fylgikvilla voru þau tilvik tekin með sem kölluðu á endurinnlögn innan 30 daga frá aðgerð. Staðsetning var skoðuð ef kona fór í aðgerð. Reiknað var meðaltal β-hCG gilda við upphaf meðferðar, hvort sem lyfjameðferð heppnaðist eða misheppnaðist, til að athuga forspárgildi β-hCG mælinganna.

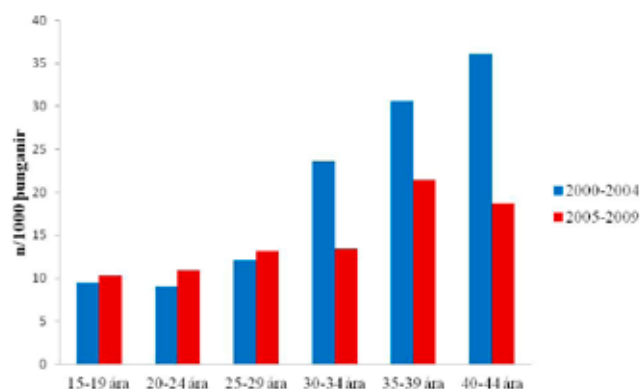
Upplýsingar um fjöldatölur á Íslandi fyrir árin 1985-1998 voru fengnar úr fyrri rannsókn,<sup>6</sup> og fyrir árið 1999 hjá Embætti landlæknis.

Breyting á nýngengi utanlegspykta yfir allt rannsóknartímabilið var könnuð með leitniþrófi (Cochran-Armitage trend test), en á nýngengi milli 5 ára tímabilanna 2000-2004 og 2005-2009 með kí-kvaðrat prófi. Breyting á meðferð og aðgerðartækni milli 2000-2004 og 2005-2009 var könnuð með kí-kvaðrat prófi og prófi Fishers. Jafnframt voru líkindahlutföll (odds ratio, OR) og 95% vikmörk (confidence interval, CI) reiknuð fyrir mun á aðgerðartækni. Munur á legutíma var skoðaður með t-prófi. Ef p-gildi var <0,05 taldist munur marktækur. Öll tölfræðiúrvinnsla var unnin í SAS Enterprise Guides 4.3 (sas.com).

**Niðurstöður**

Samtals fundust 877 konur með greiningarnúmer utanlegspykta, en af þeim reyndust 39 með óstaðfesta greiningu. Ein kona var með utanlegspykkt í leghálsi og önnur í keisaraöri. Lokaúrtak var því 836 utanlegspykktir hjá samtals 774 konum, en 56 fengu tvær utanlegspykktir á tímabilinu og þrjár konur fengu þrjár utanlegspykktir.

Upplýsingar um árlegan heildarfjölda utanlegspykta og nýngengi utanlegspykta eru sýndar í töflu I. Nýngengi á öllu tímabilinu var 15,6/1000 skráðar þunganir og 12,9/10000 konur á frjósemis-skeiði og varð marktæk lækkun á nýngengi, bæði miðað við þunganir (p=0,0006) og fjölda kvenna (p<0,003, línulegt leitni-próf). Breyting á nýngengi milli 5 ára tímabila var úr 17,3/1000 í



**Mynd 1.** Breytingar á nýngengi utanlegspykta á Íslandi miðað við 1000 þunganir, í 5 ára aldurshópum milli tímabilanna 2000-2004 og 2005-2009.

**Tafla II.** Meðhöndlun utanlegspykktar á Íslandi 2000-2009.

	Heildarfjöldi N = 836		2000-2004 N = 444		2005-2009 N = 392	
	n	%	n	%	n	%
Biðmeðhöndlun	16	1,9	7	1,6	9	2,3
MTX-meðferð	27	3,2	2	0,4	25	6,4
Árangurslaus lyfjameðferð	6	22,2				
Aðgerð	793	94,9	435	98,0	358	91,3
Enduraðgerð	21	2,7				
MTX í kjölfar aðgerðar						
Innan 24 tíma frá aðgerð	2	0,3				
Eftir 24 tíma frá aðgerð	13	1,6				

14,1/1000 skráðar þunganir ( $p=0,003$ ) og úr 14,1/10000 konum í 11,7/10000 ( $p<0,009$ ).

Meðalaldur við greiningu var 30,6 ár (bil 15-46 ára). Átta konur voru í aldurshópnum 45-46 ára. Að þeim meðtöldum var nýgengið á öllu tímabilinu 12,2/10000 konur á ári. Mynd 1 sýnir nýgengi í hverjum 5 ára aldurshópi miðað við 1000 þunganir og breytingu milli 5 ára tímabilanna.

Með aðgerð voru staðfestar 799 utanlegspykktir; þar af 786 í eggjaleiðara (98,4%), 8 á eggjastokk (1,0%) og 5 í leggluta eggjaleiðara (0,6%). Af þeim konum sem voru með eggjaleiðaraþykkt var ein með utanlegspykkt í báðum eggjaleiðurum og fjórar með staðvilluþungun (þungun á sama tíma innan og utan legs, *heterotopic pregnancy*). Af þeim gengu þrjár fulla meðgöngu eftir að utanlegspykktin var fjarlægð og fæddu lifandi barn.

Yfirlit um meðferð og aðgerðartækni á öllu landinu eru í töflum II og III. Á fyrria 5 ára tímabilinu fóru 98,0% í aðgerð sem fyrstu meðferð og aðeins tvær konur fengu MTX sem fyrstu meðferð. Á seinna tímabilinu fóru 91,3% kvennanna í aðgerð og 6,4% fengu MTX ( $p<0,0001$ ). Lyfjameðferð með MTX var aðeins veitt á Landspítala. Af 27 konum sem fengu MTX sem fyrstu meðferð fóru 6 (22,2%) í aðgerð vegna misheppnaðrar lyfjameðferðar. Meðaltal  $\beta$ -hCG þéttni í sermi við upphaf MTX-meðferðar var 918,2 IU/L (bil 193,9-2186 IU/L) hjá konum sem þurftu aðgerð eftir lyfjameðferð, en 617,3 IU/L (bil 82,0-2723 IU/L) þar sem MTX-meðferðin dugði. Smæð hópanna gerði frekari samandráttur ekki raunhæfan. Alls fóru 14,7% í opna skurðaðgerð en 85,3% í kviðsjáraðgerð eingöngu. Marktæk fjölgun varð á kviðsjáraðgerðum milli 5 ára tímabila ( $p<0,0001$ ). Eggjaleiðari var fjarlægður hjá 571 konu (72,0%) en skilinn eftir hjá 222 (28,0%). Eggjaleiðarinn var tekinn í

77,8% opinna skurðaðgerða en 71,0% kviðsjáraðgerða. Þessi munur reyndist ekki marktækur, hvorki fyrir allt tímabilið né milli 5 ára tímabila. Alls fóru 21 kona í enduraðgerð og 13 konur fengu viðbótarmeðferð með MTX þegar liðnar voru meira en 24 klukkustundir frá aðgerð, sem tókst hjá 10 konum en þrjár þurftu enduraðgerð þrátt fyrir MTX. Samtals þurfti því 31 kona (3,9%) viðbótarmeðferð eftir skurðaðgerð, það er aðra skurðaðgerð, MTX eða hvort tveggja. Af þeim voru 26 konur þar sem eggjaleiðari var skilinn eftir í fyrstu aðgerð eða 11,7% af þeim 222 þar sem eggjaleiðarinn var skilinn eftir.

Meirihluti meðferða var á Landspítala (77,4%), en þar fóru 605 konur af 647 (93,5%) í aðgerð sem fyrstu meðferð; 34 (5,6%) í opna skurðaðgerð og 571 (94,4%) í kviðsjáraðgerð eingöngu. Marktæk fjölgun varð á kviðsjáraðgerðum, úr 91,3% á fyrria 5 ára tímabilinu í 98,1% á því seinna ( $p<0,001$ ). Tíu konur voru lagðar inn vegna fylgikvilla innan 30 daga. Eggjaleiðari var fjarlægður hjá 423 (69,9%) en skilinn eftir hjá 182 (30,1%). Um 7 sinnum meiri líkur voru á að eggjaleiðari væri tekinn ef aðgerð var opin (94,1%), miðað við kviðsjáraðgerð (68,5%) (OR: 7,37, 95% CI 1,75-31,07,  $p<0,002$ ). Ekki var marktækur munur milli 5 ára tímabilanna.

Alls voru 189 konur meðhöndlaðar utan Landspítala og allar fóru í aðgerð sem fyrstu meðferð nema ein sem fékk biðmeðhöndlun á seinna tímabilinu. Í opna skurðaðgerð fóru 83 konur (44,2%) og 105 (55,8%) í kviðsjáraðgerð eingöngu. Milli tímabilanna fjölgaði kviðsjáraðgerðum ( $p<0,001$ ). Eggjaleiðari var fjarlægður hjá 148 konum (78,7%) en skilinn eftir hjá 40 (21,3%). Rúmlega tvöfalt minni líkur voru á að eggjaleiðari væri tekinn ef aðgerð var opin, miðað við kviðsjáraðgerð (OR: 0,44, 95% CI 0,22-0,90,  $p<0,03$ ). Eggjaleiðari var skilinn eftir í 28,9% opinna skurðaðgerða en 15,2% kviðsjáraðgerða. Ekki var marktækur munur milli 5 ára tímabila á því hvort eggjaleiðarinn var tekinn eða skilinn eftir í opinni skurðaðgerð annars vegar og kviðsjáraðgerð hins vegar.

Á öllu landinu var meðallega eftir opna skurðaðgerð 3,2 dagar en 0,9 dagar eftir kviðsjáraðgerð ( $p<0,001$ ). Meðallega eftir opna aðgerð styttist úr 3,4 dögum á fyrria tímabilinu í 2,6 daga á því seinna ( $p<0,01$ ). Meðallega eftir kviðsjáraðgerð breyttist ekki milli tímabilanna. Á Landspítala styttist meðallega eftir opna skurðaðgerð úr 3,5 dögum í 1,4 daga ( $p=0,0006$ ), en engin breyting varð á meðallegu eftir kviðsjáraðgerðir. Meðallega eftir kviðsjáraðgerð á sjúkrahöfnunum á landsbyggðinni styttist úr 1,5 degi í 1,1 dag ( $p<0,02$ ) og eftir opna skurðaðgerð úr 3,4 í 2,8 daga milli tímabilanna (ekki marktæk breyting).

**Tafla III.** Aðgerðartækni notuð við meðferð á utanlegspykkt á Íslandi 2000-2009.

	Heildarfjöldi, N = 793		2000-2004, N = 435		2005-2009, N = 358	
	n	%	n	%	n	%
Opin kviðskurðaðgerð	47	5,9	32	7,3	15	4,2
Eggjaleiðari fjarlægður	42	89,4	29	90,6	13	86,7
Eggjaleiðari skilinn eftir	5	10,6	3	9,4	2	13,3
Opin kviðskurðaðgerð, skipt úr kviðsjáraðgerð	70	8,8	53	12,2	17	4,7
Eggjaleiðari fjarlægður	49	70,0	37	69,8	12	70,6
Eggjaleiðari skilinn eftir	21	30,0	16	39,2	5	29,4
Kviðsjáraðgerð	676	85,3	350	80,5	326	91,1
Eggjaleiðari fjarlægður	480	71,0	239	68,3	241	73,9
Eggjaleiðari skilinn eftir	196	29,0	111	31,7	85	26,1



**Mynd 2.** Nýgengi utanlegsþykktar á Íslandi árin 1985-2009. Tölur um fjölda utanlegsþykktar 1985-1998 eru fengnar úr rannsókninni „Utanlegsþykkt á Íslandi 1985-1994“,<sup>6</sup> tölur um fjölda utanlegsþykktar árið 1999 frá Embætti landlæknis en árin 2000-2009 úr þessari rannsókn.

**Umræða**

Nýgengi utanlegsþykktar lækkaði á rannsóknartímabilinu og breyting varð á meðferð utanlegsþykktar með aukinni notkun kviðsjáraðgerða í stað opinna skurðaðgerða. MTX-meðhöndlun tífaldaðist á seinna tímabili rannsóknarinnar og aðgerðum fækkaði að sama skapi.

Nýgengi utanlegsþykktar á Íslandi var í hámarki um 1992 þegar það fór í 31,1/1000 skráðar þunganir,<sup>6</sup> en í lok núverandi rannsóknartímabils hafði nýgengið lækkað í 13,2/1000 þunganir, sem er nær 58% lækkun (mynd 2). Svipuð þróun sást í Noregi og Hollandi fram til árunna 2004-2005.<sup>1,7</sup> Talið er að lækkunin á Norðurlöndum eftir 1990 hafi verið vegna bættrar skimunar og meðhöndlunar á klamydíusmituðum konum.<sup>10</sup> Með skimun í áhættuhópum minnkar algengi eggjaleiðarabólgu.<sup>23</sup> Auk þess hefur notkun hormónalykkju í stað koparlykkju aukist, en hún dregur að einhverju leyti úr egglosi og hindrar betur bólfestu fósturvísis.<sup>24</sup> Nýgengi utanlegsþykktar var hærra á Íslandi en lýst hefur verið í nálægum löndum. Í Noregi var það 8,4/10000 konur á ári 2000-2004<sup>1</sup> en á sama tíma hér 14,1/10000. Í Bretlandi var nýgengið 11,0-11,3/1000 þunganir á árunum 2000-2008,<sup>8</sup> en 15,6/1000 þunganir á Íslandi. Rétt er að hafa í huga að undanfarið ár hefur nýgengi klamydíu verið hærra hér á landi en á hinum Norðurlöndunum.<sup>25</sup> Nýgengi í hverjum aldurshópi miðað við 1000 skráðar þunganir jókst með hærri aldri, sem hefur sést annars staðar.<sup>1,4,7,14</sup> Breytingar á eggjaleiðurunum með aldri gætu gert þá móttækilegri fyrir utanlegsþykkt.<sup>14</sup> Eggjaleiðarabólga er þó sjúkdómur yngri kvenna og búast má við afleiðingunum 5-15 árum seinna.<sup>4,7</sup> Nýgengislækkunin milli tímabila rannsóknarinnar varð einkum meðal kvenna 30 ára og eldri. Hugsanlega má rekja þessa lækkun til algengari notkunar hormónalykkju meðal kvenna í þessum aldurshópi.

Metótrexat-meðferð var einungis veitt á Landspítala frá árinu 2002, þó einstaka konur hafi verið meðhöndlaðar þannig milli árunna 1995 og 1999.<sup>6</sup> Hlutfall lyfjagjafar (6,4%) var ekki óverulegt miðað við rannsókn frá sjúkrahúsi í Þýskalandi, þar sem 1,7% kvenna með utanlegsþykkt voru meðhöndlaðar með MTX á svipuðu árabili, en þó talsvert lægra en í Bretlandi (17,3%),<sup>26</sup> og Bandaríkjunum (20,7-35,5%).<sup>14</sup> Notkun lyfjameðferðar ætti að geta orðið algengari í framtíðinni. Í Svíþjóð voru 29% kvenna meðhöndlaðar með MTX á árunum 1995-1997,<sup>27</sup> og á Nýja Sjá-

landi fengu 11% MTX á árunum 1996-2001,<sup>28</sup> sem einnig er meira og fyrr en hér. Af konunum sem fengu MTX á Landspítala urðu 22% að fara í aðgerð vegna misheppnaðrar lyfjameðferðar. Svipað hlutfall hefur sést annars staðar í Evrópu (23-25%),<sup>26,27,29</sup> en lægra á Nýja-Sjálandi (18,9%),<sup>28</sup> og Bandaríkjunum (14,7-15,3%).<sup>14,30</sup> Meðaltalsþéttni  $\beta$ -hCG við upphaf meðferðar þar sem MTX-meðferð bar árangur var lægri en þar sem aðgerð þurfti eftir MTX-meðferð. Því hærri sem þéttni  $\beta$ -hCG er, þeim mun líklegra er að MTX-meðferð misheppnist.<sup>31</sup> Vegna þess hve fáar konur fengu MTX sem fyrstu meðferð er í okkar rannsókn ekki hægt að álykta um forspárgildi  $\beta$ -hCG fyrir meðferðarárangur. Líklega má auka enn frekar hlutfall lyfjameðferðar í meðhöndlun utanlegsþykktar á Íslandi.

Skurðaðgerðir eru enn sem fyrr aðalmeðferðin. Mikil framþróun hefur orðið á notkun kviðsjártækni við að fjarlægja utanlegsþykktir. Á árunum 1990-1994 fóru 38,5% kvenna í kviðsjáraðgerð eingöngu,<sup>6</sup> samanborið við 80,5% kvenna á árunum 2000-2004 og 91,1% árin 2005-2009. Ísland er nokkuð framarlega í notkun kviðsjáraðgerðartækni í samanburði við önnur lönd, en 65,2% kvenna fóru í kviðsjáraðgerðir í Bandaríkjunum á árunum 2002-2007,<sup>14</sup> og nýlegar breskar rannsóknir frá mismunandi sjúkrahúsum sýndu að 84-90% aðgerða voru kviðsjáraðgerðir.<sup>32,33</sup> Á sjúkrahúsi í Þýskalandi fóru allar konur í kviðsjáraðgerð á árunum 1998-2007 og aldrei þurfti að skipta yfir í opna aðgerð,<sup>29</sup> sem bendir til að nánast allar aðgerðir megi gera með kviðsjártækni. Ólíklegt er þó að opnar skurðaðgerðir hverfi, til dæmis í alvarlegu lostástandi hjá konu með utanlegsþykkt. Ef eggjaleiðarinn er skilinn eftir er hætt við að einhver hluti þungunarvefjar verði eftir í vegg eggjaleiðarans. Þetta gerðist hjá 11,7% kvennanna þar sem þessi aðferð var reynd og í kjölfarið þurfti frekari meðhöndlun með MTX eða endurtekna aðgerð. Tölur frá Danmörku (8-11,5%),<sup>34,35</sup> og Þýskalandi (4,9%),<sup>19</sup> hafa verið örlítið lægri.

Breytingar hafa orðið á aðgerðartækni samhliða auknu aðgengi að tæknifrjövgun. Á árunum 1985-1994 var eggjaleiðari skilinn eftir í 45% aðgerða til að láta reyna á þungun gegnum hann eða gera við hann síðar,<sup>6</sup> en í okkar rannsókn hafði sú tala lækkað í 28%. Þar sem auknar líkur eru á annarri utanlegsþykkt ef eggjaleiðarinn er skilinn eftir, er líklegt að þetta hafi haft einhver áhrif til lækkunar á nýgenginu.

Nær allar konur sem meðhöndlaðar voru á landsbyggðinni fóru í skurðaðgerð. Ein ástæða fyrir því gæti verið að erfitt er að koma við eftirliti þar sem vegalengdir eru langar.

Aukning varð á notkun kviðsjáraðgerða alls staðar á landinu. Á Landspítala voru rúmlega 7 sinnum meiri líkur á að eggjaleiðari væri tekinn í opinni skurðaðgerð en þegar kviðsjá var beitt. Þessu virtist öfugt farið á landsbyggðinni, þar sem líkur á að eggjaleiðari væri tekinn í opinni skurðaðgerð voru tvöfalt minni en í kviðsjáraðgerð. Erfiðara er að fjarlægja aðeins utanlegsþykktina í kviðsjáraðgerð en að taka eggjaleiðarann, auk þess sem blæðingarhætta frá sárinu í eggjaleiðaranum eykst ef hann er skilinn eftir.<sup>21</sup> Þjálfun til að fjarlægja utanlegsþykkt í kviðsjáraðgerð þarf að viðhalda með því að framkvæma nægilega margar slíkar aðgerðir á ári, sem er erfiðara þar sem tilfellið eru fá. Skiptar skoðanir hafa verið um hvort betra sé að fjarlægja eggjaleiðara eða skilja hann eftir. Ef eggjaleiðari er tekinn næst venjulega allur fósturvefur, en á móti hafa konur með aðeins einn eggjaleiðara nokkru minni frjósemi.<sup>19,34</sup> Nú er í gangi stór alþjóðleg rannsókn á mörgum sjúkrahúsum þar sem er slembraðað í tvo hópa: í öðrum hópnum



er eggjaleiðarinn tekinn en skilinn eftir í hinum. Konunum er síðan fylgt eftir í 36 mánuði til að fylgjast með frjósemi til að sýna fram á hvor meðferðin sé betri með tilliti til frjósemispátta og kostnaðar.<sup>36</sup> Meðallega eftir opnar skurðaðgerðir var sú sama á Landspítala og á landsbyggðinni enda konur oft lengi að jafna sig eftir aðgerðir þar sem talsvert blóðtap og kviðverkir koma til.

Meðallega eftir kviðsjáraðgerðir var hins vegar marktækt styttri á Landspítala en úti á landi þar sem konur búa langt frá sjúkrahúsinu og getur verið erfiðara að bregðast við ef eitthvað óvænt kemur upp eftir aðgerð.

Pessi rannsókn gefur upplýsingar um nýngengi og meðferð sjúkdómsástands meðal heillar þjóðar og því má telja þetta mikilvægar lýðheilsufræðilegar upplýsingar. Afturskyggn rannsókn er þó háð því að skráning sé rétt. Utanlegsþykkt er vel skilgreint sjúkdómsástand og frumgreiningin því áreiðanleg. Upplýsingum um enduraðgerðir og fylgikvilla var ábótavang og ef konur voru meðhöndlaðar með MTX voru þær yfirleitt ekki lagðar inn heldur skráðar á göngudeild. Ef farist hefur fyrir að skrá greiningu er hugsanlegt að þau tilfelli hafi ekki komið inn í rannsóknina.

Niðurstöður rannsóknarinnar sýna að nýngengi utanlegsþykktar hefur lækkað og má álykta að það haldist í hendur við lækun á

nýngengi klamydíusýkinga á síðasta áratug síðustu aldar. Þó er ekki öruggt að lækkað nýngengi haldist þar sem klamydíusýkingar hafa aukist undanfarin ár samkvæmt tölum frá Embætti landlæknis (landlæknir.is). Niðurstöður sænskrar rannsóknar um algengari áhættuhegðun ungra kvenna með tilliti til kynlífs er líklega áþekkt því sem gæti verið á Íslandi.<sup>37</sup> Eggjaleiðarabólga getur verið afdrifarík og utanlegsþungun verður áfram vandamál í samfélaginu. Árvekni heilbrigðisstarfsfólks, góð greining og meðferð þurfa að fara saman til að lágmarka skaða fyrir konuna. Hlutfall lyfjameðferðar í meðhöndlun utanlegsþykktar á Íslandi er ennþá lágt en er að aukast. Kviðsjártækni er notuð í nær öllum aðgerðum og er hlutfallið herra en víðast hvar í nágrannalöndunum.

## Þakkir

Þakkir fá Örn Ólafsson stærðfræðingur, kerfisstjórar og ritarar sjúkrahúsa ásamt riturum Fæðingaskráningar á Kvennadeild Landspítalans. Sérstakar þakkir fá Ingibjörg Richter kerfisstjóri á Landspítala og Anna Haarde ritari.

## Heimildir

- Bakken IJ, Skjeldstad FE. Time trends in ectopic pregnancies in a Norwegian county 1970-2004—a population-based study. *Hum Reprod* 2006; 21: 3132-6.
- Makinen J. Ectopic pregnancy falls in Finland. *Lancet* 1996; 348: 129-30.
- Rajkhowa M, Glass MR, Rutherford AJ, Balen AH, Sharma V, Cuckle HS. Trends in the incidence of ectopic pregnancy in England and Wales from 1966 to 1996. *BJOG* 2000; 107: 369-74.
- Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 28-32.
- Herbertsson G, Magnusson SS, Benediktssdóttir K. Ovarian pregnancy and IUCD use in a defined complete population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 607-10.
- Jónsson ÁN, Steinsson G, Geirsson RT. Utanlegsþykkt á Íslandi 1985-1994. *Læknablaðið* 1999; 85: 949-59.
- Mol F, van Mello NM, Mol BW, van der Veen F, Ankum WM, Hajenius PJ. Ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease: a renewed epidemic? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151: 163-7.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118 Suppl 1:1-203.
- Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1093-9.
- Bakken IJ, Skjeldstad FE, Lydersen S, Nordbo SA. Births and ectopic pregnancies in a large cohort of women tested for Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 739-43.
- Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception* 1995; 52: 337-41.
- Barnhart KT. Ectopic Pregnancy. *N Engl J Med* 2009; 361: 379-87.
- ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1479-85.
- Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 495-502.
- Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55: 461-70.
- Bruhat MA, Manhes H, Choukroun J, Suzanne F. Essai de traitement percoelioscopique de la grossesse extrauterine. A propos de 26 observations. *Rev Fr Gynecol Obstet Gynecol* 1977; 72: 667-9.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. The management of tubal pregnancy. Guideline No. 21. RCOG Press, London 2004.
- Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 309-19.
- Becker S, Solomayer E, Hornung R, Kurek R, Banys M, Aydeniz B, et al. Optimal treatment for patients with ectopic pregnancies and a history of fertility-reducing factors. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 41-5.
- Mol BW, Matthijse HC, Tinga DJ, Huynh T, Hajenius PJ, Ankum WM, et al. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13: 1804-9.
- Ehrenberg-Buchner S, Sandadi S, Moawad NS, Pinkerton JS, Hurd WW. Ectopic pregnancy: role of laparoscopic treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52: 372-9.
- Graczykowski JW, Mishell DR, Jr. Methotrexate prophylaxis for persistent ectopic pregnancy after conservative treatment by salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 118-22.
- Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1362-6.
- Mansour D. The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception* 2012; 85: 224-34.
- NOMESCO. Health Statistics for the Nordic Countries 2011. NOMESCO, Kaupmannahöfn 2011.
- Kirk E, Van Calster B, Condous G, Papageorgiou AT, Gevaert O, Van Huffel S, et al. Ectopic pregnancy: using the hCG ratio to select women for expectant or medical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 264-72.
- Olofsson JI, Poromaa IS, Ottander U, Kjellberg L, Damber MG. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 744-9.
- Cooray H, Harilal M, Farquhar CM. A six-year audit of the management of ectopic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42: 538-42.
- Banz C, Chalvatzas N, Kelling K, Beyer D, Hornemann A, Diedrich K, et al. Laparoscopic management of ectopic pregnancy during a 9-year period. *Fertil Steril* 2010; 94: 2780-2.
- Butts SF, Gibson E, Sammel MD, Shaunik A, Rudick B, Barnhart K. Race, socioeconomic status, and response to methotrexate treatment of ectopic pregnancy in an urban population. *Fertil Steril* 2010; 94: 2789-92.
- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing „single dose“ and „multidose“ regimens. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 778-84.
- Odejinmi FO, Rizzuto MI, Macrae RE, Thakur V. Changing trends in the laparoscopic management of ectopic pregnancy in a London district general hospital: 7-years experience. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 614-7.
- Odejinmi F, Rizzuto I, Ballard KD. Potential barriers to the laparoscopic management of ectopic pregnancies: a regional UK study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1350-3.
- Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 765-70.
- Lund CO, Nilas L, Bangsgaard N, Ottesen B. Persistent ectopic pregnancy after linear salpingotomy: a non-predictable complication to conservative surgery for tubal gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 1053-9.
- Mol F, Strandell A, Jurkovic D, Yalcinkaya T, Verhoeve HR, Koks CA, et al. The ESEP study: salpingostomy versus salpingectomy for tubal ectopic pregnancy; the impact on future fertility: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2008; 8: 11.
- Tyden T, Palmqvist M, Larsson M. A repeated survey of sexual behavior among female university students in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 215-9.

## ENGLISH SUMMARY

**Incidence and management of ectopic pregnancy in Iceland 2000-2009**Baldvinsdóttir A<sup>1</sup>, Guðmundsson JA<sup>1,2</sup>, Geirsson RT<sup>1,2</sup>

**Introduction:** Ectopic pregnancy can be life-threatening. Its treatment has changed radically during the last two decades. The study objective was to evaluate incidence and treatment of ectopic pregnancy in the Icelandic population during the decade 2000-2009.

**Material and methods:** Information was collected about all diagnosed cases, place and method of treatment and admissions. The annual incidence was calculated with reference to number of pregnancies (n/1000), number of women aged 15-44 years (n/10 000) and by 5-year age groups, comparing the periods 2000-2004 and 2005-2009.

**Results:** The number of ectopic pregnancies during these 10 years was 836, or 444 during the years 2000-2004 and 392 during 2005-2009. The average annual incidence was 15.6/1000 pregnancies and 12.9/10 000 women. There was an annual incidence reduction from 17.3 to 14.1/1000

pregnancies ( $p < 0.01$ ) and 14.1 to 11.7/10 000 women ( $p < 0.01$ ). Surgery was the primary treatment for 94.9% of women, methotrexate in 3.2% and expectant management in 1.9%. Surgical management decreased from 98.0% to 91.3% between 5-year periods as medical treatment increased (0.4% to 6.4%;  $p < 0.0001$ ). The proportion of laparoscopic procedures increased from 80.5% to 91.1% ( $p < 0.0001$ ). In the university referral hospital this changed from 91.3% to 98.1% ( $p < 0.001$ ) and in rural hospitals from 44.0% to 69.3% ( $p < 0.001$ ). Mean hospital stay after open surgery was 3.2 days, but 0.9 days after laparoscopy.

**Conclusions:** The incidence reduction of ectopic pregnancy is comparable to the development in neighbouring countries. Management has changed with increased use of laparoscopic surgery, medical and expectant treatment.

**Key words:** Ectopic pregnancy, incidence, surgical procedures, extrauterine, methotrexate.

**Correspondence:** Jens A. Guðmundsson, [jens@landspitali.is](mailto:jens@landspitali.is)

<sup>1</sup>University of Iceland, <sup>2</sup>Landspítali University Hospital.