

Færre ektrauterine svangerskap – økt kvinnelig fertilitet gjennom 1990-årene?

Sammendrag

Bakgrunn. Hensikten med studien var å undersøke trender for ektrauterint svangerskap i relasjon til generell fertilitetsutvikling.

Materiale og metode. Pasienter innlagt ved sykehusene i Sør-Trøndelag i perioden 1970–2002 ble identifisert ved utskrivningsdiagnoser for ektrauterint svangerskap (ICD-8, -9 og -10), og journalene ble systematisk gjennomgått. Inkludert er 1 522 kvinner med 1 765 diagnoser av ektrauterint svangerskap bekreftet med histologiske undersøkelser eller ultralydfunn. Som utfallsmål anvendes ulike definisjoner av insidensrate, ektrauterine svangerskap i forhold til fødsler (ektrauterinratio) og kumulative insidensrater etter fødselskohort.

Resultater. Insidensen av ektrauterint svangerskap (per 10 000 kvinneår) økte fra 4,2 til 15,1 fra 1970–74 til 1990–94, og sank deretter til 6,5 i 2000–02. Kvinner i alderen 25–34 år hadde høyest insidensrate over hele studieperioden og mest markert nedgang etter 1990. Andelen kvinner med gjentatt diagnose og andelen kvinner med tidligere infertilitetsbehandling sank etter 1990–94. Kumulativ insidensrate ved 30 år var lavest for de yngste kohortene. Ektrauterinratioen økte med alderen uavhengig av tidsperiode, og sank i alle alders- og paritetsgrupper i 1990-årene.

Fortolkning. Etter en epidemisk økning i ektrauterine svangerskap fra 1970 frem til slutten av 1980-årene har det årlige antall tilfeller gått sterkt tilbake. Observasjonene antyder bedret kvalitet på primærbehandlingen av ektrauterint svangerskap og ved primær infertilitet, og gir holdepunkter for bedret kvinnelig fertilitet i løpet av 1990-årene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter: Ingen

> Se også side 3005

Inger Johanne Bakken

inger.j.bakken@sintef.no
Seksjon for epidemiologisk forskning
SINTEF Unimed
7465 Trondheim

Finn Egil Skjeldestad

Seksjon for epidemiologisk forskning
SINTEF Unimed
7465 Trondheim
og
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Implantering og utvikling av et befruktet egg utenfor livmoren er en akutt, potensielt livstruende tilstand som vanligvis krever sykehusinnleggelse. Ektrauterine svangerskap kan også representere et betydelig medisinsk problem, da tilstanden kan være første tegn på nedsatt fertilitet (1–3).

Utviklingen av ektrauterine svangerskap ved flere norske sykehus er tidligere omhandlet i Tidsskriftet (4–6) og internasjonalt (7, 8), og funnene samsvarer med det som er rapportert fra andre nordiske land (9, 10) og vestlige land for øvrig (11, 12). Fra midten av 1970-årene til midten av 1980-årene økte forekomsten av ektrauterine svangerskap betydelig (11, 13, 14). De siste norske rapportene omfatter perioden 1976–93 for Hordaland (8) og 1970–93 for Sør-Trøndelag (7). Disse studiene viste økning i insidensen av ektrauterine svangerskap frem til begynnelsen av 1990-årene. Det siste tiåret har det vært meldt om nedgang i antall tilfeller i Finland (10) og Sverige (15).

I denne studien undersøkes trender for ektrauterine svangerskap i Sør-Trøndelag frem til 2002, med spesiell vekt på ektrauterint svangerskap som et mål på nedsatt fertilitet.

Materiale og metode

Studien er basert på journaldata fra Region-sykehuset i Trondheim/St. Olavs Hospital og Orkdal sykehus i perioden 1.1. 1970 til og med 30.6. 2002. Pasienter med utskrivningsdiagnose ektrauterint svangerskap ble identifisert etter ICD-8-kode 631 (1970–77), ICD-9-kode 633 (1978–98) og ICD-10-kode O00 (1999–2002). Datainnsamlingen startet i 1983, og ble oppdatert med 3–5 års mellomrom, siste gang sensommeren 2002. Journalopplysninger som fødselsår, tidligere svangerskap, tidligere utredning/behandling av infertilitet ved sykehus, operasjonsprosedyrer, ultralydfunn og resultat av histologisk

undersøkelse ble overført til et standardisert registrerings skjema.

Inkludert er kvinner i alderen 15–44 år med trygdeadresse Sør-Trøndelag på tidspunktet for diagnosen. Histologisk bekreftede diagnoser ble inkludert. I situasjoner der vevsmateriale ikke ble innsendt til histologisk undersøkelse, er pasienter som hadde relevant prosedyrekode, makroskopiske funn og/eller ultralydfunn fra livmor/tube forenlig med svangerskap utenfor livmoren inkludert. Undersøkelsen omfattet 1 522 kvinner med 1 765 ektrauterine svangerskap.

Insidensen av ektrauterine svangerskap er beregnet i femårsperioder fra 1970–74. Den siste perioden (2000–30. juni 2002) omfatter to og et halvt år. Alder er kategorisert i gruppene 15–24 år, 25–34 år og 35–44 år. Aldersjustert insidensrate ble beregnet med 1990-befolkningen av kvinner i alderen 15–44 år i Norge som referansepopulasjon (direkte metode). Befolkningstall for kvinner i fertil alder (15–44 år) i Sør-Trøndelag ble hentet fra Statistisk sentralbyrås årlige tabeller (16).

For å kunne studere ektrauterint svangerskap som fertilitetsparameter opererer vi med tre insidensmål. Rate A (total rate) er insidens av alle ektrauterine svangerskap, rate B er insidens av første ektrauterine svangerskap og rate C er insidens av første ektrauterine svangerskap for kvinner uten tidligere utredning og/eller behandling for infertilitet. Kumulativ insidens etter alder er beregnet for første ektrauterine svangerskap for fødselskohortene 1950–54, 1955–59, 1960–64 og 1965–69.

Ektrauterinratio er definert som antall svangerskap utenfor livmoren per 1 000 fødsler etter alder og år, og er aldersjustert

Hovedbudskap

- Insidensraten for ektrauterint svangerskap i Sør-Trøndelag økte fra 1970 og frem til begynnelsen av 1990-årene, men det siste tiåret har insidensraten gått sterkt tilbake
- Med synkende insidensrate sank også andelen kvinner med flere svangerskap utenfor livmoren
- Kohortene født etter 1964 har lavere insidensrater enn kvinner født i perioden 1950–1964
- Kvinnelig fertilitet målt ved ektrauterint svangerskap økte i 1990-årene

Tabell 1 Aldersjustert insidens av ekstrauterint svangerskap i Sør-Trøndelag, 1970–2001

	1970–74	1975–79	1980–84	1985–89	1990–94	1995–99	2000–juli 2002
Diagnoser (n)	97	167	247	376	424	280	92
Kvinneår (n)	226 703	236 396	263 370	275 997	275 236	270 884	135 117
Alder (år)	Insidens per 10 000 kvinneår						
15–24	2,6	4,8	5,8	6,1	5,4	2,9	2,3
25–34	7,7	11,5	16,5	28,2	28,5	18,3	9,9
35–44	2,4	3,7	5,8	6,8	11,4	8,4	7,3
15–44 (ujustert)	4,3	7,0	9,5	13,7	15,3	10,3	6,8
15–44 (aldersjustert)	4,2	6,7	9,4	13,7	15,1	9,9	6,5

ved direkte metode med fødsler blant kvinner i alderen 15–44 år i Norge i 1990 som referanse. Fødselstall etter alder og paritet ble tilrettelagt av Medisinsk fødselsregister, Universitetet i Bergen. Paritetsspesifikk ekstrauterinratio ble aldersstandardisert ved direkte metode. Forskjell i kumulativ insidens ble undersøkt som differansen mellom to proporsjoner. Analysene er gjort ved hjelp av SPSS for Windows (versjon 11.0).

Resultater

Gjennomsnittlig årlig antall pasienter behandlet for svangerskap utenfor livmoren i Sør-Trøndelag steg fra 19 i 1970–74 til 85 i 1990–94. Senere ble det registrert en nedgang til 56 og 37 tilfeller årlig i henholdsvis 1995–99 og 2000–02. Aldersjustert insidensrate gikk ned med 57 % fra 1990–94 til 2000–02 (tab 1). Nedgangen var mest markert i de yngste aldersgruppene (15–24 år: 62 %, 25–34 år: 65 %), den var noe mindre i den eldste aldersgruppen (35–44 år: 36 %).

Samtidig med økende total insidensrate (A) gjennom 1970-årene, økte andelen kvinner med flere ekstrauterine svangerskap (tab 2). Da total insidensrate var høyest i 1990–94, utgjorde repetert ekstrauterint svangerskap 21 % av alle tilfellene, mot 7 % i årene 1970–74. Med fallende total insidensrate sank også andelen kvinner med repetert ekstrauterint svangerskap til 12 % i 2000–02. Kvinner med tidligere ekstrauterint svangerskap og/eller utredning/behandling stod for vel 23 % av alle tilfellene i 1970–74. Andelen økte til henholdsvis 41 % og 33 % i 1985–89 og 1990–94, da total insidensrate var høyest. I 2000–02 utgjorde disse kvinnene 24 % av alle tilfellene.

For kohortene født etter 1950 økte den kumulative insidensen etter alder for hver femårs fødselskohort frem til kohorten født 1965–69 (tab 3). Kvinner født 1965–69 hadde signifikant lavere kumulativ insidens (–28 %) ved 30 års alder enn kohorten født 1960–64 ($p < 0,01$).

Ekstrauterine svangerskap relatert til antall fødsler (ekstrauterinratio) økte med økende alder uavhengig av tidsperiode (tab 4). Aldersspesifikk og aldersjustert ekstrauterinratio var økende frem til 1985–89, stabil til 1990–94 og har senere vært nedadgående. Nedgangen var størst for aldersgruppen 25–34 år (–65 %), noe mindre for de eldste kvinnene (35–44 år, –51 %) og minst for de yngste kvinnene (15–24 år, –31 %).

Fra 1970–74 til midten av 1980-årene ble aldersjustert ekstrauterinratio mer enn fordoblet for kvinner som var barnløse på tidspunktet for diagnosen, og firedoblet for kvinner som hadde født ett eller flere barn (tab 5). Ratio for ekstrauterine svangerskap har gått betydelig ned i alle tre paritetsgrupper etter 1990–94, men mest for kvinner med to eller flere barn.

Diskusjon

Fra tidlig i 1970-årene og til tidlig i 1990-årene ble insidensen av svangerskap utenfor livmoren nesten firedoblet. Deretter fulgte

Tabell 2 Aldersjustert insidens av ekstrauterine svangerskap per 10 000 kvinner i alderen 15–44 år, Sør-Trøndelag

	1970–74	1975–79	1980–84	1985–89	1990–94	1995–99	2000–juli 2002
A ¹	4,2	6,7	9,4	13,7	15,1	9,9	6,5
B ²	3,9	6,4	8,4	10,9	12,7	8,3	5,7
C ³	3,3	5,3	6,3	8,2	10,2	6,9	4,9
Repeterende (%) ⁴	7	4	11	21	16	15	12
Repeterende og/eller tidligere utredet og/eller behandlet for infertilitet (%) ⁵	23	20	32	41	33	30	24

¹ A Alle kvinner

² B Kun kvinner med sin første ekstrauterine graviditet

³ C Kun kvinner med første ekstrauterine svangerskap, ingen tidligere infertilitetsutredning og/eller behandling

⁴ Repeterende er uttrykt ved differansen mellom ratene A og B

⁵ Repeterende eller tidligere infertilitetsutredning og/eller behandling er uttrykt ved differansen mellom ratene A og C

Tabell 3 Kumulativ insidens av ekstrauterine svangerskap etter alder og fødselskohort per 100 kvinner, Sør-Trøndelag, 1970–juli 2002

Fødselskohort	Antall	Alder (år)				
		< 25	< 30	< 35	< 40	< 45
1950–54	8 733	0,3	0,9	1,6	2,4	2,4
1955–59	9 092	0,6	1,6	2,7	3,4	–
1960–64	9 351	0,6	1,8	3,2	–	–
1965–69	10 336	0,5	1,3	–	–	–
1970–74	10 047	0,4	–	–	–	–

en markert nedgang. Dette mønsteret er i samsvar med rapporterte endringer i Finland (10) og Sverige (15) og tilsvarer den nedgangen som er rapportert fra alle Norges fylker etter 1990 (17).

Studien er basert på gjennomgang av alle journaler for kvinner med diagnosen ekstrauterint svangerskap i Sør-Trøndelag i perioden 1970–74 til 2000–02 og inkluderer kun kvinner med sikker diagnose. Studien har flere utfallsmål og gir grunnlag for en bredere diskusjon om epidemiologiske forhold enn tidligere studier, der man bare rapporterer endringer i insidens (9, 10, 12, 17, 18).

Økningen i insidens utover i 1970-årene og begynnelsen av 1980-årene har vært forklart med bedret diagnostikk, spesielt siden mer sensitive svangerskapstester kunne bidra til diagnostisering av tilfeller som ellers ville resultert i spontan tubar abort. Den jevne stigningen i insidens av ekstrauterint svangerskap helt frem til 1990–94 og den sterke nedgangen deretter taler imot at endringene kun skyldes forskjell i diagnostiske metoder (7).

Ved økende primærinsidens økte risikopopulasjonen som kunne få diagnosen flere ganger. Andelen kvinner med gjentatt ekstrauterint svangerskap var størst i perioden med høyest total insidensrate (1985–94). Etter 1990–94 sank andelen parallelt med nedgangen i primærinsidens. I løpet av 1980- og 1990-årene økte bruken av tubeekstirpasjon, mens tubereksjon ble stadig mindre brukt (data ikke vist). Høyere kvalitet på primærbehandling, inkludert vellykket overgang til laparoskopisk behandling, i 1990-årene kan ha bidratt til at færre kvinner fikk ekstrauterint svangerskap flere ganger.

Kvinner med tidligere ekstrauterint svangerskap og/eller tidligere utredning/behandling for infertilitet utgjorde 23 % av dem som fikk diagnosen i 1970–74 og 41 % av dem som fikk diagnosen i 1985–89. Metoder og indikasjoner for infertilitetsbehand-

ling har endret seg drastisk over tidsperioden for studien. Fra midten av 1970-årene utviklet fagområdet infertilitet seg på både det kirurgiske og det reproduksjonsbiologiske området. Metoder med mikroskopisk tubeplastikk ble innført, og flere gjennomgikk infertilitetsutredning og -behandling. Økt volum med tubeplastikk resulterte i flere graviditeter, også graviditeter utenfor livmoren. Fra slutten av 1980-årene har andelen tubeopererte gått ned og assistert befruktning har overtatt som primærbehandling for kvinner med tubar infertilitet. Dette har resultert i en klar nedgang i andelen kvinner med tidligere utredning/behandling for infertilitet etter 1990–94.

De fleste ekstrauterine svangerskap (96 %) er lokalisert til tubene (17), og alle faktorer som kan påvirke passasjen av det befruktete egget gjennom tubene, er derfor mulige risikofaktorer. Underlivsinfeksjoner, spesielt forårsaket av gonokokker og Chlamydia, er blitt knyttet til senere risiko for ekstrauterint svangerskap. I midten av 1970-årene hadde under 5 % av kvinner innlagt for salpingitt ved Aker sykehus gonoré (19), og fra begynnelsen av 1980-årene har sykdommen nærmest vært utryddet i Norge.

Omfattende testing for Chlamydia startet i 1983–84. Kohortene født etter 1965 har derfor hatt full nytte av opportunistisk prøvetaking for Chlamydia, samtidig som de ikke har vært eksponert for gonoré. Kvinner født i 1965–69 hadde lavere kumulativ insidens av første ekstrauterine svangerskap ved fylte 30 år enn kvinner født i 1960–64, og noe av nedgangen kan trolig tilskrives tidlig diagnostisering og behandling av chlamydiainfeksjoner. Forskjellen som ble observert i kumulativ insidens av ekstrauterine svangerskap ved 30 års alder for fødselskohortene 1960–64 og 1965–69 kan allikevel bare forklare en beskjeden del (< 15 %) av den totale nedgangen etter 1995. Endringer i insidens av ekstraute-

rine svangerskap er blitt forklart ved sammenlikning med trender for Chlamydia (15) og salpingitt (9, 18), men våre nyanserte analyser viser at vektlegging av monokausalitet forblir spekulativt.

Gjennomsnittlig alder for førstegangs fødende og gjennomsnittsfødende i Norge har økt for kvinner født etter 1950 (Medisinsk fødselsregister). Med økt fødealder øker risikoen for spontanabort og svangerskap utenfor livmoren (20). Det er vanskelig å vite i hvilken grad økende alder for fødende kvinner har bidratt til økningen i insidens av ekstrauterine svangerskap frem til slutten av 1980-årene. Fødealderen har økt videre utover 1990-årene, i samme periode som det ble registrert en nedgang i antall ekstrauterine svangerskap. Uttrykt som ekstrauterineratio var nedgangen høyest blant de eldste kvinnene og lavere for kvinner i aldersgruppen 25–34 år og 15–24 år.

Insidensen av ekstrauterine svangerskap etter 1970 har utviklet seg annerledes enn utviklingen i fødselstallene. Insidensen økte i 1970-årene, da fødselstallene var fallende, og økte ytterligere i en tid med lave fødselstall tidlig i 1980-årene. Da fødselstallene igjen begynte å øke fra 1985 og utover, var insidensen av ekstrauterine svangerskap relativt stabil. Mens fødselstallene har vært ganske stabile etter 1990, er insidensen av ekstrauterine svangerskap halvert.

Ekstrauterine svangerskap har mindre betydning for det totale fertilitetsmønsteret hvis tilstanden i første rekke rammer kvinner som allerede har barn. Våre paritetsspesifikke betraktninger viser at ekstrauterineratioen blant kvinner som ikke tidligere har født, er noe lavere enn blant kvinner med barn (tab 5). Nedgangen i ekstrauterineratio etter 1990–94 var signifikant i alle tre paritetsgruppene og kan tolkes som nedgang i både primær og sekundær infertilitet, i den grad ekstrauterint svangerskap måler nedsatt fertilitet.

Tabell 4 Aldersjustert ekstrauterineratio (ekstrauterine svangerskap per 1 000 fødsler) i Sør-Trøndelag, 1970–2001, etter alder

	1970–74	1975–79	1980–84	1985–89	1990–94	1995–99	2000–juli 2002
Diagnoser (n)	97	167	247	376	424	280	92
Fødsler (n)	20 821	16 631	15 545	16 704	18 655	17 782	8 618
Alder (år)	Ekstrauterineratio						
15–24	2,3	5,6	8,7	10,3	9,8	7,0	6,7
25–34	6,5	12,8	18,1	26,6	23,4	15,0	8,2
35–44	10,8	25,2	43,0	48,7	52,9	32,0	26,1
15–44 (ujustert)	4,7	10,0	15,9	22,5	22,7	15,7	10,7
15–44 (aldersjustert)	5,9	12,2	18,3	24,7	23,0	14,7	9,7

Tabell 5 Aldersjustert ekstrauterineratio (ekstrauterine svangerskap per 1 000 fødsler) blant kvinner i alderen 15–44 år, Sør-Trøndelag, etter paritet

Paritet	1970–74	1975–79	1980–84	1985–89	1990–94	1995–99	2000–juli 2002
0	7,8	8,4	14,8	18,1	18,1	10,2	6,9
1	5,5	11,4	19,2	18,4	20,5	12,8	10,8
2 +	6,2	16,7	25,9	26,7	27,1	19,4	9,0

Konklusjon

Nedgangen i insidensrate for ektrauterint svangerskap i alle aldersgrupper, nedgang i andel kvinner med gjentatte ektrauterine svangerskap, nedgang i andel kvinner med tidligere utredning og/eller behandling for infertilitet og nedgang i ektrauterinratio i alle alders- og paritetsgrupper peker entydig mot økt kvinnelig fertilitet i 1990-årene.

Litteratur

1. Sandvei R, Ulstein M, Wollen AL. Fertility following ectopic pregnancy with special reference to previous use of an intrauterine contraceptive device (IUCD). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 131–5.
2. Skjeldestad FE, Hadgu A, Eriksson N. Epidemiology of repeat ectopic pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 129–35.
3. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2001; 75: 560–6.
4. Onsrud M. Økende hyppighet av ektrauterin graviditet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1980; 100: 944–7.
5. Skjeldestad FE, Svare S, Sørđal T, Haarstad I, Brobak H. Ektrauterine svangerskap. Prevalens i Trøndelag 1970–84. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1987; 107: 2723–5, 2780.
6. Dahlstrøm B, Urnes A, Sørnes T, Nesheim BI. Epidemi av ektrauterin graviditet i østre Akershus. Søking etter mulige årsaker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1989; 109: 45–8.
7. Skjeldestad FE, Kendrick JS, Atrash HK, Daltveit AK. Increasing incidence of ectopic pregnancy in one Norwegian county – a population based study, 1970–1993. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 159–65.
8. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976–1993. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 345–9.
9. 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.
10. Mäkinen JI. Ectopic pregnancy falls in Finland. *Lancet* 2000; 348: 1500.
11. Flett GM, Urquhart DR, Fraser C, Terry PB, Fleming JC. Ectopic pregnancy in Aberdeen 1950–1985. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 740–6.
12. 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.
13. Weström L, Bengtsson LP, Mårdh PA. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women. *BMJ* 1981; 282: 15–8.
14. Hockin JC, Math B, Jessamine AG. Trends in ectopic pregnancy in Canada. *Can Med Assoc J* 1984; 131: 737–40.
15. Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 1998; 316: 1776–80.
16. Hovedtabell: 030226 Folkemengde etter kjønn og ettårig alder. Oslo: Statistisk sentralbyrå, 2003. <http://www3.ssb.no> (7.1.2003).
17. Bakken IJ, Skjeldestad FE. Insidens og behandling av ektrauterine svangerskap i Norge 1990–2001. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3016–20.
18. Bjartling C, Osler S, Persson K. The frequency of salpingitis and ectopic pregnancy as epidemiologic markers of Chlamydia trachomatis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 123–8.
19. Gjønness H, Dalaker K, Ånestad G, Mårdh PA, Kvile G, Bergan T. Pelvic inflammatory disease: etiologic studies with emphasis on chlamydial infection. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 550–5.
20. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000; 320: 1708–12.