

File ID 499543
Filename Chapter 9: Nederlandse samenvatting en implicaties voor klinische praktijk
en toekomstig onderzoek

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type Dissertation
Title Non-invasive diagnosis and management of ectopic pregnancy
Author N.M. van Mello
Faculty Faculty of Medicine
Year 2013
Pages 183
ISBN 9789461823373

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:

<http://dare.uva.nl/record/456477>

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use.

9

Nederlandse samenvatting en
implicaties voor klinische praktijk
en toekomstig onderzoek

SAMENVATTING

Door de verbetering van niet-invasieve diagnostische methoden, zoals sensitieve zwangerschapstesten in urine en in serum en hoge resolutie transvaginale echografie, is het vanaf ~1980 mogelijk geworden de diagnose buitenbaarmoederlijke zwangerschap steeds vroeger te stellen. Als gevolg hiervan is de klinische presentatie van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap veranderd van een levensbedreigende ziekte, met indicatie voor een spoedoperatie, naar een minder ernstige aandoening bij vaak asymptomatische vrouwen voor wie ook niet-invasieve behandelingen een optie zijn.

Asymptomatische vrouwen met een verdenking op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap kunnen in eerste instantie expectatief worden benaderd middels transvaginale echografie en serum hCG controle totdat de locatie van de zwangerschap en de vitaliteit duidelijk worden. Het is mogelijk dat bij eerste presentatie er al een vermoeden is op een buitenbaarmoederlijke zwangerschap als er bij het transvaginale echografisch onderzoek een buitenbaarmoederlijke ring of een massa en/of vrij vocht in cavum Douglasi wordt gezien. Als deze echografische bevindingen afwezig zijn, wordt de voorlopige diagnose van een zwangerschap van onbekende locatie (pregnancy of unknown location; PUL) gesteld. Met de tijd zal de definitieve uitkomst van de PUL duidelijk worden, dat kan zijn: een intra-uteriene zwangerschap, een buitenbaarmoederlijke zwangerschap, een PUL met een spontane ongecompliceerde serum hCG daling of een PUL met een plateauend serum hCG (persisterende PUL). Een persisterende PUL wordt klinisch beschouwd als een buitenbaarmoederlijke zwangerschap.

Wereldwijd bestaat er consensus dat transvaginale echografie en kwantitatieve serum hCG metingen nuttig zijn en moeten worden gebruikt bij het diagnosticeren van een buitenbaarmoederlijk zwangerschap. Er wordt echter een scala van verschillende diagnostische algoritmen gebruikt, vooral bij vrouwen met PUL, om de uiteindelijke locatie en de vitaliteit van de zwangerschap te voorspellen. Het is op dit moment niet duidelijk welke strategie meest optimaal is om de definitieve zwangerschap uitkomst te voorspellen bij vrouwen met een PUL.

Vrouwen met een zichtbare buitenbaarmoederlijke zwangerschap of een persisterende PUL en lage en plateauende serum hCG-concentraties hebben tot nu toe medische behandeling gekregen met systemisch methotrexaat. Het zou echter kunnen dat deze buitenbaarmoederlijke zwangerschappen een spontaan natuurlijk beloop hebben wat resulteert in een tubaire miskraam of reabsorptie. Waakzaam afwachten wordt geopperd als een veilig alternatief voor behandeling in deze geselecteerde groep vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap, maar dit is nog nooit in een gerandomiseerde setting onderzocht.

In de eerste hoofdstukken van dit proefschrift ligt de focus op non-invasieve diagnostische methoden voor een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. De gevonden heterogeniteit in studies over diagnostische tests voor buitenbaarmoederlijke zwangerschap heeft vervolgens geleid tot een internationale aanbeveling inzake uniforme definities van vroege

zwangerschap problematiek. Verder zijn de risicofactoren die betrokken zijn bij ernstige complicaties van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap onderzocht. Tenslotte werd het effect van de behandeling van systemische methotrexaat en de impact op de kwaliteit van leven van deze behandeling vergeleken met afwachtend beleid bij vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap.

Hoofdstuk 1 geeft een historisch overzicht van de ontwikkelingen in de diagnostiek en behandeling van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap tot aan de huidige klinische praktijk. Tevens wordt er een overzicht en beschrijving van de doelstellingen van dit proefschrift gegeven.

In **hoofdstuk 2** wordt een systematisch overzicht van de literatuur gegeven en een meta-analyse naar de diagnostische nauwkeurigheid van de verschillende serum hCG strategieën bij vrouwen met een zwangerschap van onbekende locatie (PUL) verricht. De term PUL verwijst naar de situatie waarin een zwangerschapstest positief is, maar er geen zwangerschap kan worden gevisualiseerd door transvaginale echografie. Verschillende strategieën gebruiken transvaginale echografie en serum hCG metingen voor het vervolgen van deze vrouwen totdat de locatie en/of vitaliteit van de zwangerschap duidelijk wordt. De Medline en Embase database werden doorzocht van 1980 tot januari 2012. Vergelijkende studies over de diagnostische waarde van serum hCG in vrouwen met PUL werden niet gevonden. Er werden 23 cohortstudies geïnccludeerd, 10 studies gebruikten absolute serum hCG afkap waarden, 4 studies een serum hCG-ratio (hCG 48 u/hCG 0 u) en 6 een logistisch regressie model. Er werden 3 andere strategieën werden geïdentificeerd die gebruik maakten van serum hCG, serum progesteron en/of curettage met histologische bevindingen; elk van deze strategieën bestond slechts uit een enkele studie. De geïnccludeerde studies in dit review toonde een aanzienlijke klinische heterogeniteit in de definitieve uitkomst van de zwangerschap, alleen de gegevens voor de uitkomst buitenbaarmoederlijke zwangerschap waren geschikt voor de meta-analyse. De resultaten van de 'receiver operating characteristic' (ROC) curves laten zien dat de serum hCG ratio's en logistische regressie modellen een betere diagnostische waarde hebben ten opzichte van een enkele absolute serum hCG waarde bij een buitenbaarmoederlijke zwangerschap.

Hoofdstuk 3 presenteert een systematisch overzicht van de literatuur en een meta-analyse om de diagnostische waarde van een enkele serum progesteron meting in de vroege zwangerschap te bepalen. Progesteron wordt beschreven als waardevolle test om een vitale zwangerschap te onderscheiden van een miskraam of een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Lage progesteron waarden worden geassocieerd met miskramen en buitenbaarmoederlijke zwangerschappen, beiden een niet-vitale zwangerschap, en hoge progesteron waarden met vitale zwangerschappen. De Medline, Embase, CINAHL, en de Cochrane database werden doorzocht tot april 2012. Er werden 26 cohortstudies geïnccludeerd, bestaande uit 7 studies bij vrouwen met klinische symptomen en een

zwangerschap van onbekende locatie bij echografisch onderzoek (PUL) en 19 studies met vrouwen met alleen klinische symptomen in de vroege zwangerschap. Bij vrouwen met klinische symptomen en een PUL, voorspelde een progesteron test (vijf studies met in totaal 1998 vrouwen en afkapwaarden 3,2-6 ng/mL) een niet-vitale zwangerschap met een gepoolde sensitiviteit van 74,6% (95% CI: 50,6%-89,4%), specificiteit van 98,4% (95% CI: 90,9%-99,7%), positieve likelihood ratio van 45 (95% CI: 7,1-289), en negatieve likelihood ratio van 0,26 (95 % CI: 0,1-0,6). De mediane prevalentie van een niet-vitale zwangerschap was 73,2% en wanneer het serum progesteron laag was werd de waarschijnlijkheid van een niet-vitale zwangerschap verhoogd tot 99,2%.

Een lage concentratie progesteron (minder dan 3,2-6 ng/mL) bij vrouwen met klinische symptomen en een PUL heeft geen goed onderscheidend vermogen tussen een buitenbaarmoederlijke zwangerschap en een vroege vitale zwangerschap of een miskraam en mag niet worden gebruikt dit doel. Er wordt geconcludeerd dat een enkele progesteron meting voor vrouwen die zich presenteren met vaginaal bloedverlies of buikpijn in het begin van de zwangerschap en met een PUL bij echografisch onderzoek alleen kan worden gebruikt om een vitale zwangerschap uit te sluiten.

In **hoofdstuk 4** wordt een consensus statement voorgesteld om de interpretatie van toekomstige studies bij vrouwen die aanvankelijk gediagnosticeerd zijn met een PUL te verbeteren. Wereldwijd werden belangrijke verschillen opgemerkt in de gebruikte definitie van de onderzochte populatie en van de definitieve uitkomst van de zwangerschap bij vrouwen die in eerste instantie werden gediagnosticeerd met een PUL. Om tot dit consensus statement te komen werd een systematisch overzicht van de beschikbare literatuur verkregen en werden een reeks internationale bijeenkomsten georganiseerd. Er wordt voorgesteld om de eerste echografische bevindingen te classificeren in vijf categorieën: evidente buitenbaarmoederlijke zwangerschap, vermoedelijke buitenbaarmoederlijke zwangerschap, zwangerschap van onbekende locatie (PUL), vermoedelijke intra uteriene zwangerschap, en een evidente intra uteriene zwangerschap. Vrouwen met een PUL moeten worden gevolgd en de definitieve resultaten van de zwangerschap moeten worden gecategoriseerd als: gevisualiseerde buitenbaarmoederlijke zwangerschap, gevisualiseerde intra-uteriene zwangerschap, spontaan opgeloste PUL, en een persisterende PUL. Diegenen met de tijdelijke toestand van een persisterende PUL moet uiteindelijk worden aangemerkt als niet gevisualiseerde buitenbaarmoederlijke zwangerschap, behandelde persisterende PUL, spontaan opgeloste persisterende PUL, of een niet-vitale intra-uteriene zwangerschap bevestigd door histologie verkregen door curettage. De zorgvuldige definitie van de onderzochte populatie en de indeling van de verschillende uitkomsten van de zwangerschap moet de objectieve interpretatie van wetenschappelijk onderzoek optimaliseren, zodat objectieve vergelijking van reproductieve uitkomsten kan plaatsvinden. Dit zal uiteindelijk leiden tot een betere zorgverlening aan vrouwen met een PUL.

In **hoofdstuk 5** wordt de relatie tussen patiënt-gerelateerde risicofactoren en ernstige maternale morbiditeit bij vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap bestudeerd. Daarnaast worden de sub-standaard zorgfactoren in de klinische praktijk geïdentificeerd. Er werd een case-control studie uitgevoerd. De “cases” waren vrouwen met een tubaire buitenbaarmoederlijke zwangerschap gecompliceerd door ernstige intra-abdominale bloeding waarvoor een bloedtransfusie van ≥ 4 eenheden rode bloedcellen peri-of postoperatief noodzakelijk was. Controlepersonen waren vrouwen met een tubaire buitenbaarmoederlijke zwangerschap die hemodynamisch stabiel waren en operatief werden behandeld. Patiëntgebonden risicofactoren werden gedefinieerd als: leeftijd van de moeder, zwangerschapsduur, een eerdere buitenbaarmoederlijke zwangerschap, Chlamydia infectie, ontsteking van het kleine bekken (PID), geassisteerde voortplantingstechnieken, en serum hCG waarde. Sub-standaard zorg categorieën werden geclassificeerd als: niet alert zijn van de arts, het stellen van de verkeerde diagnose en het niet naleven van de nationale richtlijn over buitenbaarmoederlijke zwangerschap. De resultaten lieten zien dat de patiënt-gerelateerde risicofactoren niet van invloed waren op het voorkomen van een ernstige intra-abdominale bloeding bij vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Sub-standaard zorg werd vaker in de “cases” (43%) gevonden dan in de controlegroep (14%), voornamelijk ten gevolge van het stellen van de verkeerde diagnose. Er wordt geconcludeerd dat het alert zijn op de mogelijkheid van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap bij jonge fertiele vrouwen zelf en bij zorgverleners en het naleven van de richtlijn belangrijk is om ernstige maternale morbiditeit te voorkomen.

Hoofdstuk 6 geeft de resultaten weer van een gerandomiseerd onderzoek dat de behandeling met systemisch methotrexaat vergeleek met expectatief beleid bij vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap of een PUL met lage en plateauende serum hCG waarden. Vrouwen werden gerandomiseerd tussen een behandeling met een enkele dosis systemisch methotrexaat of een expectatief beleid. Er werden 73 vrouwen geïncludeerd van wie er 41 werden toegewezen aan een enkele dosis methotrexaat en 32 aan een expectatief beleid. De primaire uitkomstmaat was een spontane ongecompliceerde daling van het serum hCG tot een niet-detecteerbare niveau (<2 IU/L) door de toegewezen strategie. Secundaire uitkomstmaten waren aanvullende behandelingen, bijwerkingen en de tijd tot adequate serum hCG daling. Het succes percentage van de behandeling met een enkele dosis methotrexaat was 76% en van expectatief beleid 59% (RR 1.3, 95% CI: 0,9-1,8). In de methotrexaat groep hadden negen vrouwen (22%) aanvullende methotrexaat behandeling nodig, vergeleken met negen vrouwen (28%) in de groep van aanvankelijk expectatief beleid (RR 0.8, 95% CI: 0,4-1,7). Een vrouw (2%) in de methotrexaat groep onderging een operatie in vergelijking met vier vrouwen (13%) in de afwachtende groep (RR 0.2, 95% CI: 0,02-1,7), allen aan de hand van buikpijn klachten in de eerste week van follow-up. In de methotrexaat groep meldde negen vrouwen bijwerkingen versus geen in de expectatief beleid groep. De conclusie van deze studie is dat een expectatief beleid een alternatief is voor behandeling met een enkele dosis systemisch methotrexaat bij vrouwen met een buitenbaarmoederlijke

zwangerschap of een PUL en lage en plateauende serum hCG waarden.

In **hoofdstuk 7** werd het effect op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HR-QoL) onderzocht bij vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap of een PUL met lage en plateauende serum hCG waarden die werden behandeld met een enkele dosis systemisch methotrexaat of een expectatief beleid. Alle vrouwen die deelnamen aan de gerandomiseerde studie (hoofdstuk 6) kwamen in aanmerking voor de HRQoL metingen. De kwaliteit van leven werd gemeten middels verschillende standaard, zelf ingevulde, psychometrische vragenlijsten met bewezen betrouwbaarheid en validiteit: de Medical Outcome Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), de Rotterdam Symptom Checklist (RSCL), en de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). De vragenlijsten werden ingevuld vóór randomisatie, en 1 week, 4 weken en 12 weken na randomisatie. Er werd geen verschil gevonden in de kwaliteit van leven tussen de twee groepen. In het algemeen verbeterde de kwaliteit van leven in de loop der tijd en verbeterde de mentale gezondheid weer naar normaal 4 weken na de behandeling. De noodzaak tot aanvullende behandelingen, dat wil zeggen extra methotrexaat injecties voor onvoldoende dalend serum hCG of een chirurgische ingreep, had geen invloed op de kwaliteit van leven. Er wordt geconcludeerd dat de kwaliteit van leven vergelijkbaar is bij vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap of een PUL en lage en plateauende serum hCG waarden na behandeling met een enkele dosis systemisch methotrexaat of een expectatief beleid.

IMPLICATIES VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Bij vrouwen met milde klinische symptomen (vaginaal bloedverlies en/of lichte buikpijn) en een positieve zwangerschapstest in de urine is de eerste diagnostische stap het verrichten van een transvaginale echo. Bij een niet gevisualiseerde zwangerschap bij echografie, betreft het in ongeveer 30% een normale vitale intra-uteriene zwangerschap die te pril is om echografisch gedetecteerd te worden. Echter, de meeste vrouwen hebben een niet-vitale zwangerschap: een miskraam of een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Om de vroege intra-uteriene zwangerschap te onderscheiden van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap moet gebruik worden gemaakt van de serum hCG ratio na 48 uur, hetzij op zich of in een logistische regressiemodel. De specifieke serum hCG afkapwaarde op basis waarvan de serum hCG follow-up wordt ingezet verschilt per lokaal protocol en kan afhankelijk zijn van de expertise van de echoscopist. Een suboptimale stijging van de serum hCG na 48 uur maakt een buitenbaarmoederlijke zwangerschap waarschijnlijk. De serum hCG ratio kan worden aangevuld met een serum progesteron bepaling aangezien een suboptimale stijging van het serum hCG ook, in een enkel geval, kan optreden in een vitale intra-uteriene zwangerschap. De progesteron test kan worden toegevoegd aan de bestaande diagnostische algoritmen voor de evaluatie van een vroege zwangerschap om een vitale intra-uteriene zwangerschap uit te sluiten. Lage progesteron waarden kunnen worden

gebruikt in het counsellen van vrouwen over het niet vitaal zijn van de zwangerschap, maar ontslaat vrouwen niet van verdere follow-up aangezien het serum progesteron niet helpt in het bepalen van de locatie van de zwangerschap.

Vrouwen zonder klachten die niet zeker zijn over hun zwangerschapsduur of die zich zorgen maken over hun zwangerschap na een voorgeschiedenis van subfertiliteit of eerdere vroege zwangerschapscomplicaties, kunnen een vroege echo aanvragen. Men moet steeds afwegen dat deze vrouwen de kans lopen om te worden gediagnostiseerd met een mogelijke buitenbaarmoederlijke zwangerschap, terwijl de zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap simpelweg te klein is om te visualiseren op de echo. Vroege echo's kunnen dus leiden tot nog meer onzekerheid, meer vervolg echo's en serum hCG metingen zonder evidente gevolgen voor de behandeling.

Voor de behandeling van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap met een lage en plateauende serum hCG waarde is een expectatief beleid een alternatief voor behandeling met een enkele dosis systemisch methotrexaat. Zestig procent van de vrouwen met een zichtbare buitenbaarmoederlijke zwangerschap en serum hCG $<1,500$ IU/L of vrouwen met een PUL en serum hCG $<2,000$ IU/L heeft een ongecompliceerd klinisch beloop met een spontane daling van het serum hCG na expectatief beleid. Dit betekent dat methotrexaat, een potentieel schadelijk medicijn, niet primair hoeft te worden gegeven in deze vrouwen.

IMPLICATIES VOOR TOEKOMSTIG ONDERZOEK

De optimale strategie voor de diagnose van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap middels transvaginale echo, serum hCG ratio, serum progesteron en, eventueel, de histopathologische uitkomst na curettage moet nog worden bepaald. Om dit te doen, zijn goed gedefinieerde prospectieve vergelijkende studies nodig die gebruik maken van gestandaardiseerde diagnostische categorieën en klinische definities van de uitkomst van de zwangerschap.

De diagnose en behandeling van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap en de PUL is enigszins verweven met de implementatie van een afwachtend beleid. Zo kunnen vrouwen worden gediagnosticeerd met persisterende PUL na een initieel afwachtend beleid en vervolgens een indicatie hebben voor behandeling met systemische methotrexaat. Onlangs is een multicenter internationale gerandomiseerde studie gestart om de optimale behandeling voor vrouwen met persisterende PUL te onderzoeken. Het is een 3-armige studie waar randomisatie zal plaatsvinden tussen 1) curettage gevolgd door systemische methotrexaat (2-dosis schema) in geval van afwezigheid van trofoblast weefsel, 2) behandeling met systemisch methotrexaat of 3) een expectatief beleid (1).

Ten aanzien van de behandeling van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap is meer onderzoek nodig om te bepalen of expectatief beleid net zo succesvol is als systemisch methotrexaat. Dit kan alleen worden onderzocht door een non-inferiority of een superiority studie met een kleiner verschil tussen de studiegroepen dan de 30% verschil in behandel effect dat we in onze gerandomiseerde studie hadden geaccepteerd. Voorts moet er rekening worden gehouden met de mogelijke bijwerkingen van methotrexaat, alsmede het advies van adequate anticonceptie ten minste drie maanden na de behandeling met methotrexaat in verband met de teratogeniciteit.

Voor het identificeren van de vrouwen die veilig expectatief kunnen worden behandeld met een minimaal aantal vervolg bezoeken en aanvullende onderzoeken is nog verdere fine-tuning nodig. Gezien het succespercentage van expectatief beleid van zestig procent, blijft het een uitdaging om de gunstige prognostische factoren te specificeren voor een afwachtend beleid. Prognostische factoren kunnen verschillende afkapwaarden van een serum hCG ratio of progesteron waarde zijn. In onze gerandomiseerde studie, was het aantal geïncludeerde vrouwen te klein om een subgroep analyse te verrichten. Momenteel lopen er twee vergelijkbare studies in het Verenigd Koninkrijk en Australië die een enkele dosis systemisch methotrexaat met expectatief beleid vergelijken (2, 3). Deze placebogecontroleerde onderzoeken hebben dezelfde hypothese, inclusiecriteria en uitkomstmaten. Meta-analyse en subgroep analyse van de resultaten van deze studies, inclusief de onze, kunnen richtlijnen geven over de huidige management dilemma's bij vrouwen met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap of een PUL met lage en plateauende serum hCG waarden.

De bovengrens van het serum hCG concentratie voor een succesvol expectatief beleid moet nog worden gedefinieerd. In onze gerandomiseerde studie hanteerden we een bovengrens van serum hCG concentraties tot 2000 IU/L, aangezien het lokale protocol boven deze waarde een chirurgische behandeling indiceerde. Het is echter mogelijk dat vrouwen met hogere serum hCG waarden ook expectatief kunnen worden behandeld. Bovendien moet toekomstig onderzoek zich richten op de definitie van succesvol expectatief beleid. Omdat expectatief beleid nooit eerder in een gerandomiseerde setting werd geëvalueerd, kozen we een relatief veilige definitie van afwachtend beleid gedurende één week na randomisatie. De veilige duur van een afwachtend beleid (dat wil zeggen de definitie van persisterende PUL) moet verder worden onderzocht.

Uiteindelijk is de meest informatieve, maar tevens uitdagende studie opzet een cohort studie waarin alle asymptomatische vrouwen die gediagnosticeerd worden met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap expectatief worden behandeld en alleen voor persisterende serum hCG waarden na een bepaalde periode methotrexaat wordt gegeven en te opereren bij vrouwen met klinische tekenen van dreigende tuba ruptuur.

LITERATUURVERWIJZINGEN

1. Optimal Treatment for Women With a Persisting Pregnancy of Unknown Location -- a Randomized Clinical Trial of Women at Risk for an Ectopic Pregnancy
ClinicalTrials.gov identifier: NCT01800162
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01800162?term=ectopic&rank=17>
2. Casikar I, Lu C, Reid S, Bignardi T, Mongelli M, Morris A, Wild R, Condous G. Methotrexate vs. placebo in early tubal ectopic pregnancy: a multi-centre double-blind randomised trial. *Rev Recent Clin Trials* 2012; 7:238-243.
3. Jurkovic D. Randomised double blind controlled trial of single dose methotrexate versus expectant management in women with tubal ectopic pregnancy. <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN95698259>, 2012. Accessed 1st October 2012.