
Richtlijn EUG

Doel

Verbetering kwaliteit van zorg door eenduidig beleid en verstrekken van uniforme informatie met betrekking tot het beleid van zwangerschappen die zich buiten de uterus of op (nog) onbekende locatie vestigen

Inleiding

De incidentie is ongeveer 1 gedetecteerde EUG per 100 levend geboren kinderen. Bij meer dan 95% van de EUG's vindt de implantatie van de blastocyst in de tuba uterina plaats. In bijna drie kwart van de gevallen is dat in de ampulla. Een minderheid van de tubaire EUG's is gelokaliseerd in de fimbriae (11%), de isthmus (12%) of interstitieel in het myometrium (3%). Zeldzame locaties zijn het abdomen, het ovarium, de cervix uteri en het uterotomielitteken dat na een sectio resteert, de zogenoemde 'niche' (zie uitlegkader). Zeer zeldzaam is de zogenoemde 'heterotope zwangerschap', waarbij er een EUG naast een intra-uteriene zwangerschap bestaat. Vaak hebben patiënten aanvankelijk weinig symptomen bij een EUG, maar later kan door intraperitoneaal bloedverlies een levensbedreigende shock ontstaan. Het is daarom van belang een EUG vroeg te herkennen en een beleid op te stellen

Definities

Zwangerschap met onbekende lokalisatie (ZOL)

Als bij een positieve zwangerschapstest (hCG in urine of serum) de zwangerschap echoscopisch zowel intra-uterien als extra-uterien niet zichtbaar is

Extra-uteriene zwangerschap

Vitale of niet-vitale zwangerschap buiten de uterus holte

Presentatie^{1,2}

Symptomen ontstaan meestal 6-8 weken na de laatste normale menstruatie. Typische klachten zijn:

- Abdominale pijn
- (Licht) vaginaal bloedverlies
- Amenorroe

Er is echter een scala aan atypische klachten (syncope, bleekheid, tachycardie, hypotensie, schouderpijn, gastro-intestinale symptomen, zoals misselijkheid, braken, diarree)

Risicofactoren:

- Doorgemaakte EUG
- De behandeling daarbij (tubotomie/tubectomie)
- Tubachirurgie in de voorgeschiedenis
- Doorgemaakte SOA/PID
- Endometriose met adhesies
- IVF- behandeling

Bij het lichamelijk onderzoek kunnen er tekenen van peritoneale prikkeling en shock (bloeddruk, pols) zijn.

Het advies is om niet bimanueel te toucheren: er kan een tubaruptuur optreden. Indien er twijfel bestaat over een eventuele abortus in gang: vaginaal toucher ter beoordeling open/dicht ostium.

Aanbeveling

Verricht geen bimanueel onderzoek bij verdenking EUG in verband met het risico op tubaruptuur

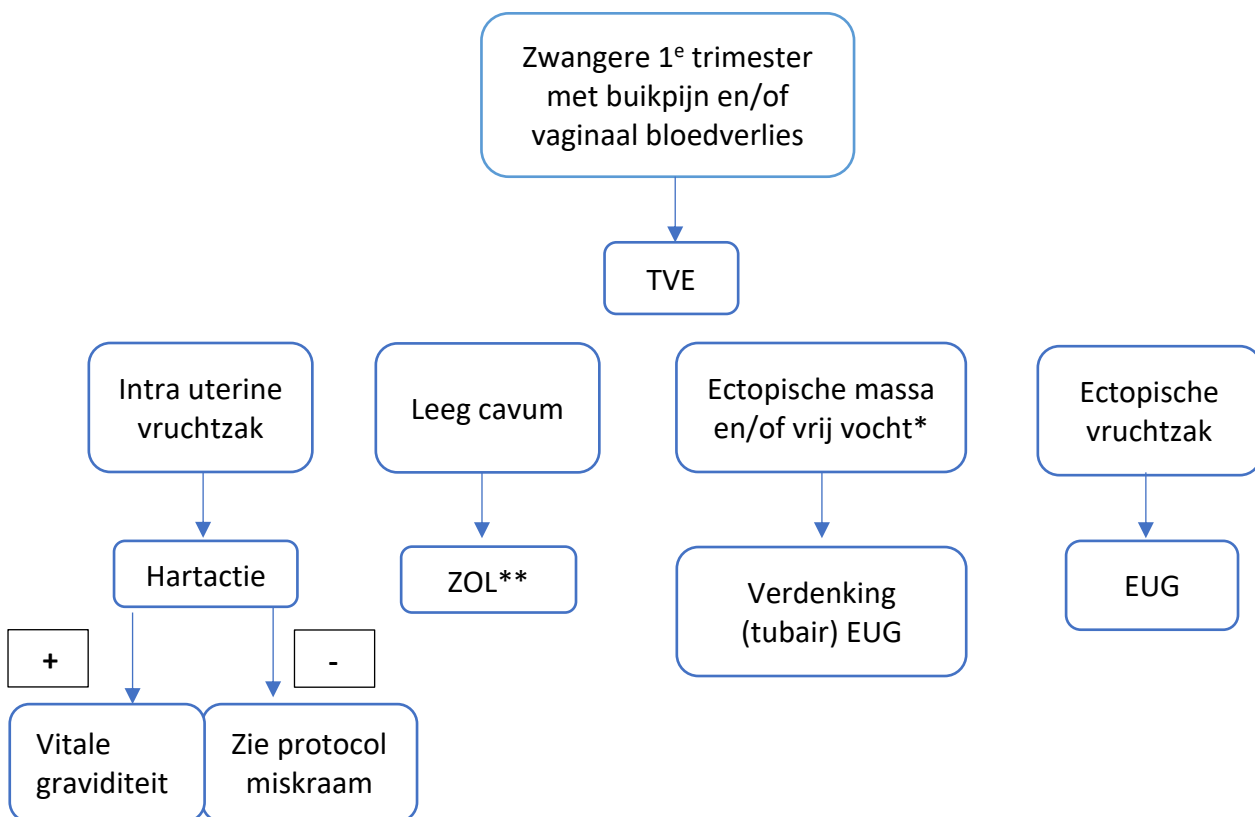
Diagnostiek ³

Echoscopie

Maak een transvaginale echo (TVE) bij zwangere vrouwen in het eerste trimester met klachten van vaginaal bloedverlies en/of buikpijn indien een intra-uteriene zwangerschap nog niet is vastgesteld.

Bij echoscopisch onderzoek moeten minimaal de cervix, het cavum uteri, het myometrium inclusief tubahoeken, ovaria, adnexregio en cavum Douglasi bekeken worden bij het zoeken naar de lokalisatie van de zwangerschap. Non-tubaire (zeldzame) EUG's zijn vaak relatief duidelijk te diagnosticeren en worden hier niet besproken.

Volg onderstaand stroomdiagram bij het maken van een echo;



*Fysiologisch vrij vocht: peritoneaal,vocht ovulatiebloeding

** Differentiaaldiagnose ZOL: complete miskraam, vroege zwangerschap, EUG

Valkuilen zijn:

- Myomen die een vruchtzak maskeren
- Pseudoring (endometriumcyste of vrij vocht in het cavum uteri)
- Heterotopische zwangerschap (zowel een intra-uteriene als een extra-uteriene zwangerschap (1:30.000 spontane zwangerschappen en bij 1:100 IVF zwangerschappen!))
- Corpus luteum

Vocht in het cavum uteri:

- Pseudosac: in 20% van gevallen met EUG. Centraal in cavum.
- Intra uteriene vruchtzak ligt vaak meer lateraal, omgeven door echodense structuur ('halo')

Aanbeveling

Stel de diagnose complete miskraam bij een echoscopisch leeg cavum zonder vooraf bevestigde intra-uteriene zwangerschap pas als een EUG is uitgesloten

Bloedonderzoek

Serum β - hCG wordt bepaald indien er bij een positieve zwangerschapstest de locatie van de zwangerschap niet duidelijk vast te stellen is.

Bepaal tevens het hemoglobinegehalte, de bloedgroep en de Rhesusfactor.

Bij een vitale EUG of EUG >4cm heeft serum β -hCG geen toegevoegde waarde voor beleid

Aanbeveling

Bij een vitale EUG of EUG >4cm heeft serum β - hCG geen toegevoegde waarde voor beleid

Beleid

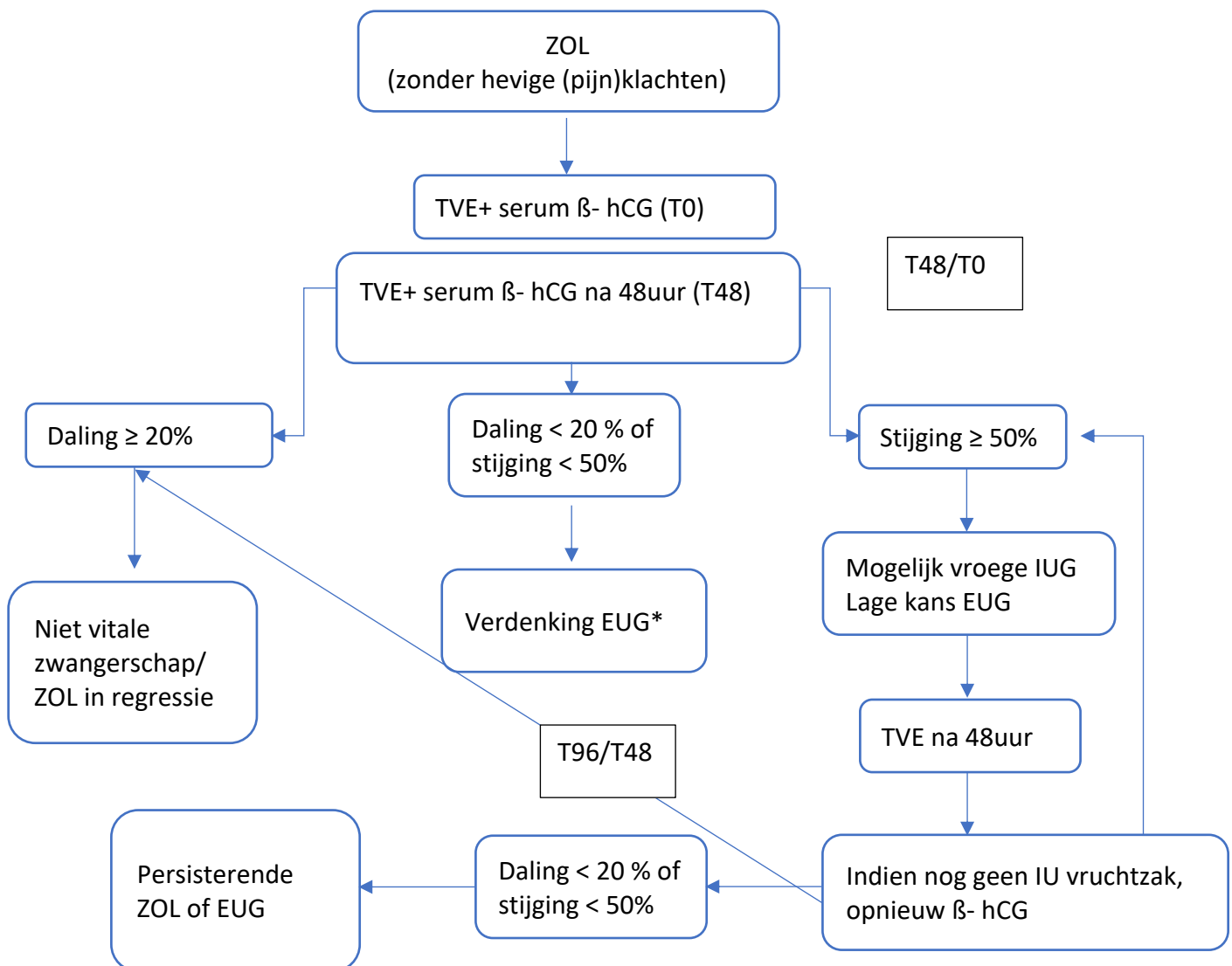
Follow up ZOL

Bij patiënten met een asymptomatische ZOL wordt tweemaal het β -hCG gemeten met een interval van 48h.

Let op:

- Evalueer patiënten altijd bij klachten, een β -hCG is niet leidend
- Een tubaruptuur kan altijd optreden ongeacht de hoogte of daling van het β -hCG
- Meet bij een β -hCG ratio stijging $< 50\%$ of daling $< 20\%$ bij een asymptomatische patiënte met een ZOL een derde maal het serum β -hCG (dag 4) in verband met een blijvende verdenking EUG
- Wacht het spontane beloop af bij een asymptomatische patiënte met een ZOL met een dalend β -hCG ratio $> 20\%$.

Aanbeveling: Bij klachten altijd chirurgische behandeling (voorkeur laparoscopie) overwegen



*Indien asymptomatisch en 24/7 de mogelijkheid om naar het ziekenhuis te komen, kan bij verdenking EUG alsnog het hCG na 48 uur (=T96) herhaald worden.

Behandeling

Er zijn drie verschillende vormen van behandeling bij een EUG of persistente ZOL. Afhankelijk van onderstaande criteria, wordt de keuze voor de behandelmogelijkheid gemaakt.

Expectatief	Medicamenteus	Chirurgisch
EUG β - hCG < 1000 (overweeg <1500IU/L) Persist. ZOL B-hCG <2000 IU/L	β - hCG < 5000 IU/L en >1500 IU/L *	β - hCG > 5000 IU/L
Klinisch stabiel, pijnvrij en logistiek mogelijk retour bij klachten.		Klinisch instabiel Significante pijn of Geen mogelijkheid tot follow-up
Niet-geruptureerd EUG met tubaire massa <35mm doorsnede zonder hartactiviteit.		EUG met tubaire massa > 35mm of EUG met positieve hartactie
*Bij een hCG tussen de 1500 IU/L en 5000 IU/L kan bij niet-significante pijn, massa <35mm en afwezigheid van IUG de keuze tussen medicamenteus en chirurgisch afgewogen worden.		

Expectatief

Expectatief beleid kan gekozen worden na goede afweging van bovenstaande criteria en counseling van patiënte. Een dalend β - hCG (<1500 IU/L) is een positief voorspellende waarde voor de succesratio. Succesratio's zijn wisselend, afhankelijk van de inclusiecriteria van patiënten in diverse studies.

Follow-up: wekelijks β - hCG tot β - hCG < 5IU/L. Bij plateau of stijgen evalueren. Eerder evaluatie bij klachten

Medicamenteus

De medicamenteuze behandeling geschiedt met methotrexaat. Het is een goede keuze met effectiviteit tussen de 65 en 95% (3-27% van de patiënten hebben een twee dosis nodig). Het medicijn wordt ook gebruikt bij inflammatoire aandoeningen en verschillende tumoren. Methotrexaat mag nooit op het eerste consult aangeboden worden, tenzij een vitale zwangerschap absoluut uitgesloten is⁴.

Methotrexaat 50mg per vierkant meter lichaamsoppervlakte intramusculair.^{5,6}

Verwijs patiënten naar de internist voor de behandeling met methotrexaat.

Contra-indicaties: ernstig verminderde nier- of leverfunctie, beenmerginsufficiëntie, ernstige acute of chronische infectie, mond- en maagdarmulcera (zoals ulcus pepticus), stomatitis, alcoholmisbruik.

Bijwerkingen: voornamelijk buikpijn eerste drie dagen, vaginaal bloedverlies, haarverlies en gastro-intestinale bijwerkingen. Ernstige complicaties zijn niet beschreven. Bovendien heeft MTX geen effect op de fertiliteit in de toekomst.

Adviezen ter preventie van bijwerkingen: driemaal daags tandenpoetsen met zachte borstel (vanwege ontstekingen en ulceraties van de mond en keel); geen NSAID's of foliumzuur gebruiken (vermindert de effectiviteit van MTX), minstens 1,5 liter per dag drinken;

ontrading van coïtus en hevige lichamelijke inspanning (verhoogde kans op ruptuur) en blootstelling aan zon (MTX dermatitis), alcohol en NSAID's vermijden (vanwege mogelijke maskering geruptureerd EUG).

Follow-up: evalueer een B-hCG op dag 7 na start medicatie ten opzichte van het B-hCG op dag 0.³

- Daling <15%: Overweeg tweede dosis Methotrexaat of Laparoscopie
- Daling >15%: Wekelijks B-hCG herhalen tot waarde B-hCG <5 IU/L

Patiënten wordt geadviseerd om na het afronden van de behandeling drie maanden te wachten met zwanger raken vanwege een foliumzuur-deficiëntie. Na behandeling wordt geadviseerd direct te starten met foliumzuursuppletie.

Chirurgisch

Tubectomie

Tubectomie wordt geadviseerd bij een normaal aspect van de contralaterale tuba. Het is de zogenoemde 'one-stop' – behandeling, waarbij het vervolgen van B-hCG waarden niet geïndiceerd is en het zodoende geschikt maakt voor patiënten waarbij follow-up niet mogelijk is.

- **Follow-up:** zwangerschapstest na 3 weken. Als positief; B-hCG vervolgen

Tubotomie

Tubotomie wordt louter geadviseerd bij een abnormaal aspect contralaterale tuba of risicofactoren voor subfertiliteit (EUG, contralaterale tubaire schade, adhesies in het kleine bekken). Bij een normale contralaterale tuba is de kans op een volgende intra-uteriene zwangerschap vergelijkbaar bij tubotomie en tubectomie. Het risico op een persisterende trofoblast verschilt in de literatuur tussen 3.9 en 20%. Een deel daarvan ondergaat alsnog tubectomie of medicamenteuze behandeling met methotrexaat.

- **Follow-up:** hCG op dag 7 post-OK, hierna wekelijks tot hCG <5 IU/L.

Aanbeveling

Overweeg expectatief beleid (1 week) bij vrouwen met een persisterende ZOL (serum β -hCG < 2000 IE/L) of een EUG met een plateau in serum β -hCG (serum hCG < 1500 IE/L) die weinig symptomen hebben en goed te instrueren zijn

Aanbeveling

Overweeg MTX bij patiënten zonder klachten, met een echobeeld passend bij een EUG, indien hCG < 5000 IU/L (en hoger dan 1500 IU/L). Een vitale IUG moet hierbij zeker uitgesloten zijn

Aanbeveling

Chirurgische behandeling is geadviseerd bij verdenking tubaruptuur, vitaal EUG en ectopic mass > 35mm

Aanbeveling

Verricht een tubotomie alleen bij een abnormaal aspect contralaterale tuba of risicofactoren voor subfertiliteit

Aanbeveling

Dien Rhesus-D Immunoglobulinen 250 IU toe aan alle Rhesus-D negatieve patiënten

Aanbevelingen

1. Verricht geen bimanueel onderzoek bij verdenking EUG in verband met het risico op tubaruptuur
2. Stel de diagnose complete miskraam bij een echoscopisch leeg cavum zonder vooraf bevestigde intra-uteriene zwangerschap pas als een EUG is uitgesloten
3. Bij een vitale EUG of EUG >4cm heeft serum B-hCG geen toegevoegde waarde voor beleid
4. Bij klachten altijd chirurgische behandeling (voorkeur laparoscopie) overwegen
5. Overweeg expectatief beleid (1 week) bij vrouwen met een persisterende ZOL (serum-hCG < 2000 IE/L) of een EUG met een plateau in serum-hCG-waarde (serum-hCG < 1500 IE/L) die weinig symptomen hebben en goed te instrueren zijn
6. Overweeg MTX bij patiënten zonder klachten, met een echobeeld passend bij een EUG, indien B-hCG < 5000 IU/L (en hoger dan 1500 IU/L). Een vitale IUG moet hierbij zeker uitgesloten zijn
7. Chirurgische behandeling is geadviseerd bij verdenking tubaruptuur, vitaal EUG en ectopic mass > 35mm
8. Verricht een tubotomie alleen bij een abnormaal aspect contralaterale tuba of risicofactoren voor subfertiliteit
9. Dien Rhesus-D Immunoglobulinen 250 IU (50 mcg) toe aan alle Rhesus-D negatieve patiënten

Bronnen

1. Arulkumaran S. et al. *Oxford Textbook of Gynaecology and Obstetrics*. Oxford: Oxford University Press; 2020.
2. Cunningham F. et al. *Williams Obstetrics*. 2018.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. 2019.
4. Hendriks E, Rosenberg R, Prine L. Ectopic Pregnancy: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):599-606.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy*. 2016.
6. Federatie Medisch Specialisten. *Tubaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) en Zwangerschap met Onbekende Locatie (ZOL)*. 2016.

Auteur	Olivier van den Cammen, ANIOS
Akkoord door	Marvin Dipoikromo
Uitgebracht	Juni 2021