

Diagnostisk værdi af humant choriongonadotropin-ratio versus enkelte S-humant choriongonadotropin-målinger ved graviditet med ukendt lokalisation

Huda Galib Majeed¹, Julie Lyngsø² & Pinar Bor³

Graviditet med ukendt lokalisation (*pregnancy of unknown location*, PUL) er en deskriptiv betegnelse, som blev offentligt introduceret i 2006 [1]. Den bruges til klassificering af en tidlig graviditet, når en kvinde har positiv graviditetstest og ingen påviselig intra- eller ekstrauterin graviditet ved transvaginal ultralydskanning. Hyppigheden af PUL varierer fra 7% til 30% i første trimester [2].

Ultralydskanning kombineret med enkelte målinger af S-humant choriongonadotropin (S-hCG) er i Danmark den standardiserede metode til diagnosticering af graviditetsudfaldet hos patienter med PUL. Det endelige graviditetsudfald hos disse patienter kategoriseres som hhv. intrauterin levende eller ikkelevende graviditet (20-30%), ekstrauterin graviditet (7-20%), spontan abort (50-70%) eller persisterende PUL (1-2%) [2, 3]. Ved usikker diagnose gennemgår patienterne ofte et længerevarende forløb af kontrolundersøgelser med flere S-hCG-målinger med forskellige intervaller og ultralydskanninger for at bekræfte lokalisation og levedygtighed af fosteret. I tilfælde med fortsat usikkerhed om det endelige graviditetsudfald kan udredningen resultere i evakuering og/eller diagnostisk laparoskopi.

HCG-ratio (S-hCG målt til tiden 48 timer/S-hCG målt til tiden 0 timer) refererer til ændringen i S-hCG over 48 timer. I de seneste år har hCG-ratio været anvendt i flere studier i stedet for gentagne enkeltstående S-hCG-målinger med varierende intervaller for at forbedre og forenkle diagnostikken af PUL [4, 5].

I Danmark anvendes der stadig gentagne enkeltstående S-hCG-målinger med ubestemte tidsintervaller til opfølgning af patienter med PUL. Opfølgning af disse patienter er meget individuel. Anvendeligheden af hCG-ratio er ikke tidligere undersøgt i Danmark, og det er ikke muligt at finde publicerede danske artikler om emnet.

Der findes ingen evidensbaserede retningslinjer for brugen af hCG-ratio i Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis kliniske retningslinjer.

Formålet med denne statusartikel er at undersøge, om anvendelse af hCG-ratio i stedet for gentagne enkeltstående S-hCG-målinger med varierende

interval er en mere sikker og brugbar metode ved opfølgning af patienter med PUL.

Grundlaget for artiklen er en søgning i PubMed, Embase og Cochrane indtil december 2012. Der blev søgt efter relevante artikler ved hjælp af søgeordene *hCG ratio*, *s-hCG*, *early pregnancy*, *pregnancy outcome*, *ectopic pregnancy* og *pregnancy of unknown location*. Disse ord blev også anvendt som MeSH-termer. Endvidere er referencelister i diverse artikler og review blevet anvendt.

Kriterier for søgningen var, at artiklerne skulle indeholde et abstrakt og være skrevet på enten engelsk eller dansk.

I alt blev 45 artikeloverskrifter og relevante abstrakter gennemlæst forud for udvælgelsen af 20 artikler om det introducerede emne. De udvalgte artikler består af én oversigtsartikel og 19 originalartikler. Artiklerne danner grundlaget for denne statusartikel, og de udvalgte artikler ses skematisk opstillet i **Tabel 1**.

OPFØLGNING AF PATIENTER MED GRAVIDITET MED UKENDT LOKALISATION MED HCG-RATIO VERSUS GENTAGNE ENKELTSTÅENDE S-HCG-MÅLINGER

S-hCG er det mest anvendte hormon ved diagnosticering af kvinder med PUL. Både enkeltstående og gentagne S-hCG-målinger er brugt ved opfølgning af disse patienter. Den diagnostiske nøjagtighed af enkeltstående S-hCG-målinger blev undersøgt i et studie med 527 kvinder, der have PUL, hvor man fandt, at denne tilgang havde en begrænset anvendelighed (Tabel 1). I stedet for gentagne enkeltstående målinger af S-hCG anbefalede forfatterne at bruge hCG-ratio [8].

Geografisk set varierer den diagnostiske strategi ved udredning af graviditetsudfaldet for kvinder med PUL. I England og Centraleuropa er det fremsat, at brug af hCG-ratio med stor nøjagtighed kan forudsige det diagnostiske udfald hos kvinder med PUL.

I USA og Danmark er strategien fortsat at følge gentagne enkeltstående S-hCG-målinger med varierende intervaller indtil de niveauer, man forventer at finde ved et muligt levedygtigt foster eller abort [11].

STATUSARTIKEL

- 1) Kvindeafdelingen, Regionshospitalet Viborg
- 2) Health, Aarhus Universitet
- 3) Gynækologisk/obstetriske Afdeling, Regionshospitalet Randers

Ugeskr Læger
2014;176:V09120520

TABEL 1

Skematisk opstilling af udvalgte artikler.

Reference	Artikeltyp	n	Kriterier brugt til at forudsige udfald af PUL	Resultater	Konklusion
Kadar et al, 1981 [6]	Retrospektivt kohortestudie	65	hCG-ratio > 1,66	Associeret med en levedygtig graviditet	hCG-ratio kan anvendes hos patienter med PUL, ved mistanke om ekstrauterin graviditet
Condous et al, 2004 [7]	Prospektivt kohortestudie	388	Logistisk regressionsmodel (baseret på hCG-ratio)	<i>Sensitivitet</i> Ekstrauterin graviditet: 91,7% Spontan abort: 86,2% Intrauterin graviditet: 77,3%	Modellen kan bruges til diagnosticering af det endelige graviditetsudfald hos patienter med PUL
Condous et al, 2005 [8]	Prospektivt observationsstudie	527	Enkeltstående S-hCG-målinger	<i>Forudsiger udfaldet ekstrauterin graviditet med sensitivitet hhv. specificitet</i> S-hCG > 1.000 IU/l: 21,7 hhv. 87,3% S-hCG > 1.500 IU/l: 15,2 hhv. 93,4% S-hCG > 2.000 IU/l: 10,9 hhv. 95,2%	Enkeltstående S-hCG-målinger har en begrænset anvendelighed i diagnostikken af patienter med PUL
Kirk et al, 2006 [9]	Prospektivt ikke-interventions-observationsstudie	357	Evaluering af hCG-ratio	<i>Sensitivitet</i> Ekstrauterin graviditet: 82,8% Spontan abort: 73,5% Intrauterin graviditet: 86,8%	Kan bruges til at forudsige udfaldet af PUL, særligt ekstrauterine graviditet
Condous et al, 2006 [3]	Prospektivt kohortestudie	389	hCG-ratio < 0,87	Forudsiger spontan abort hos PUL patienter med 92,7% sensitivitet og 96,7% specificitet	hCG-ratio er bedre end enkeltstående grænseværdier for S-hCG Ratio kan anvendes ved <i>expectant management</i> af patienter med PUL
Bignardi et al, 2008 [1]	Prospektivt observationsstudie	1.003	Evaluering af hCG-ratio i diagnosticering af levende versus ikkelevende intrauterin graviditet	Median-hCG-ratio var signifikant højere ved levende (2,32) versus ikke levende (1,83) intrauterin graviditet	Signifikant forskel mellem de 2 <i>cut-off</i> -værdier, kan muligvis bruges som prædikator for levende intrauterin graviditet
Kirk et al, 2011 [10]	Kohortestudie	81	Forskellige diagnostiske værktøjer bl.a. hCG-ratio < 1 el. > 1 blev brugt til selektion af kvinder med PUL med ekstrauterin graviditet til <i>expectant</i> versus medicinsk behandling	hCG-ratio < 0,80 medfører succes ved <i>expectant management</i> (specificitet 93%) hCG-ratio > 1,2 stor sandsynlighed for mislykket medicinsk behandling (sensitivitet 80%)	hCG-ratio er et vigtigt diagnostisk værktøj ved forudsigelse af succes ved medicinsk eller <i>expectant management</i>
Mello et al, 2012 [2]	Metaanalyse artikler	23	Review af forskellige S-hCG-strategier brugt hos patienter med PUL	10 studier af enkelte S-hCG-målinger 4 studier om hCG-ratio 6 studier om logistisk regression 3 studier om S-hCG sammen med andre biokemiske markører	Heterogene data hCG-ratio enten alene eller som led i logistiske regressionsmodeller var den bedste prædikator for ekstrauterine graviditeter hos patienter med PUL

hCG = humant choriogonadotropin; PUL = *pregnancy of unknown location*.

HCG-RATIO HOS PATIENTER MED GRAVIDITET MED UKENDT LOKALISATION OG SPONTAN ABORT

Størstedelen af patienterne med PUL (50-70%) ender med at få en spontan abort, som aldrig visualiseres ved ultralyd, og som ikke kræver hverken medicinsk eller kirurgisk intervention [2, 12]. I de seneste år er anvendelsen af hCG-ratio som prædikator for *expectant management* hos patienter med PUL blevet undersøgt i flere studier.

I studierne har man konkluderet, at hCG-ratioen kan bruges til standardisering af den kliniske udredning af PUL i løbet af 48 timer, og hermed kan man reducere antallet af blodprøver, kliniske undersøgel-

ser samt eventuelt nedsætte den kirurgiske interventionsrate og ikke mindst reducere den psykiske belastning hos patienterne [4, 5, 7, 9].

Condous et al undersøgte først grænseværdien for hCG-ratio i en gruppe med i alt 189 kvinder med PUL. Ratioen blev følgende evalueret i en testgruppe bestående af i alt 200 kvinder med PUL. I studiet blev det konkluderet, at brugen af hCG-ratio var mere pålidelig end brugen af gentagne enkeltstående S-hCG-målinger. Man fastslog endvidere, at en hCG-ratio < 0,87 og dermed et fald i S-hCG på > 13% over 48 timer, identificerede den gruppe af patienter med PUL, hos hvem der ikke var indikation for yderligere kon-

trol eller behandling (sensitivitet 92,7% og specificitet 96,7%). Hos denne patientgruppe kan man hermed sikkert afslutte behandlingen efter 48 timer [3]. I et senere studie blev sidstnævnte grænseværdi (hCG-ratio < 0,87) sammenlignet med en lavere grænseværdi (hCG-ratio < 0,79) for yderligere at minimere risikoen for at overse en behandlingskrævende ekstrauterin graviditet. Man fandt en højere specificitet (98%) ved anvendelse af den lavere grænseværdi til at identificere patienter, der kunne indgå i *expectant management*. Man konkluderede, at behandlingen hos patienter, der havde PUL og en hCG-ratio < 0,79, kunne afsluttes efter 48 timer uden indikation for yderligere opfølgning [12].

HCG-RATIO HOS PATIENTER MED GRAVIDITET MED UKENDT LOKALISATION OG INTRAUTERIN GRAVIDITET

Hos ca. en tredjedel af patienterne med PUL drejer det sig om en meget tidlig intrauterin graviditet med enten levende eller ikkelevende foster [2, 3]. *Kadar et al* var de første til at beskrive, at en stigning i S-hCG på > 66% over 48 timer (hCG-ratio på 1,66) var associeret med et levedygtigt foster [6]. I et andet studie undersøgte *Bignardi et al* værdien af hCG-ratio som prædikator for levedygtighed ved en meget tidlig intrauterin graviditet hos patienter med PUL. Studiet omfattede 1.003 kvinder med PUL, og man fandt, at hCG-ratio var signifikant højere ved en levende versus en ikkelevende intrauterin graviditet (2,32 versus 1,83) [1].

HCG-RATIO HOS PATIENTER MED GRAVIDITET MED UKENDT LOKALISATION OG EKSTRAUTERIN GRAVIDITET

Patienter med ekstrauterin graviditet udgør 7-20% af PUL-populationen [2]. Hyppigheden af ekstrauterin graviditet er gradvist steget gennem de seneste år på grund af stigende alder hos de gravide og fertilitetsbehandling. Mange klinikere er bekymrede for at have overset en ekstrauterin graviditet, når en kvinde klassificeres som havende PUL. Anvendelse af hCG-ratio blev også undersøgt hos disse patienter. I en ny metaanalyse fra 2012 er 23 artikler gennemgået. I artiklerne undersøgte man anvendelsen af forskellige diagnostiske strategier som prædiktion for en ekstrauterin graviditet, heriblandt hCG-ratio. Man konkluderede, at hCG-ratio enten alene eller som led i en logistisk regression var den bedste diagnostiske metode ved ekstrauterin graviditet hos patienter med PUL [2]. I et andet nyligt publiceret studie undersøgte man relationen mellem hCG-ratio og succes af *expectant management* versus methotrexatbehandling hos patienter med PUL og ekstrauterin graviditet. Man konkluderede, at hCG-ratio er et vigtigt diagnostisk

værktøj til forudsigelse af sandsynligheden for vellykket *expectant management* [10]. Den amerikanske strategi for diagnosticering af kvinder med PUL og risiko for at have en ekstrauterin graviditet er relativt aggressiv. Intervention og evt. evakuering bruges i udredningen for at skelne en ikke levedygtig intrauterin graviditet fra en ekstrauterin graviditet [13] (**Figur 1**). I England og Centraleuropa er strategien derimod mere konservativ. Udredning og diagnosticering er baseret på ultralydundersøgelse og længere opfølgningsforløb uden brug af intervention [7].

I praksis er der således stadig store forskelle i og divergerende meninger om tilgangen til og håndteringen af udredning af kvinder med PUL. Det er alment accepteret, at asymptomatiske og hæmodynamisk stabile kvinder med PUL kan behandles sikkert med en afventende og konservativ tilgang frem for kirurgisk intervention i form af evakuering eller laparoskopi [3, 4, 14-17].

I øjeblikket findes der ingen publicerede data om cost-benefit-effekten af en afventende behandlingsstrategi hos patienter med PUL. Det forekommer imidlertid sandsynligt, at en enkel, sikker og standardiseret opfølgingsstrategi vil minimere behovet for terapeutisk intervention, hvorfor den forventes at være omkostningseffektiv [18].

KONKLUSION

På baggrund af denne artikel kan det konkluderes, at anvendelse af hCG-ratio synes at overgå de gentagne enkeltstående S-hCG-målinger i effekt i udredningen af kvinder med PUL. Det ser ud til at gentagne, ikke-standardiserede S-hCG-målinger med ubestemt tidsinterval muligvis er inkonklusive hos patienter med PUL. Gentagne kontrolbesøg har endvidere stor betydning for kvinden, hendes familie og sundhedsvæsenet i form af psykisk belastning og finansielle omkostninger.

I Danmark savnes en standardiseret og sikker protokol for udredningen og diagnosticeringen af kvinder med PUL. Ved implementering af en standar-

FIGUR 1



Vaginal ultralydskanningsbillede, der viser en pseudo-sæk. En ekstrauterin graviditet kan misdiagnosticeres som *missed abortion* ved ultralydundersøgelse alene.



FAKTABOKS

Pregnancy of unknown location (PUL)

Positiv urin-humant choriongonadotropin (hCG) og/eller S-hCG.

Ingen påviselig intra- eller ekstrauterin graviditet ved transvaginal ultralydskanning.

Hyppigheden af PUL varierer fra 7% til 30% i første trimester.

Udfald ved PUL

50-70% spontan abort.

20-30% intrauterin levende eller ikkelevende graviditet.

7-20% ekstrauterin graviditet.

1-2% persisterende PUL.

Diagnostiske metoder

Vaginal ultralydskanning.

Enkeltstående gentagne S-hCG-målinger.

hCG-ratio (S-hCG målt til tiden 48 timer/S-hCG målt til tiden 0 timer).

Anvendelse af hCG-ratio ser ud til at overgå de gentagne enkeltstående S-hCG-målinger ved udredningen af kvinder med PUL.

diseret opfølgingsmetode med hCG-ratio i udredningen af patienter med PUL, er håbet, at man mere sikkert vil kunne identificere høj- og lavrisikopatienter, hvad angår ekstrauterin graviditet. Derved kan man undgå en del unødvendige operationer og gentagne blodprøver. Desuden kan behandlingen af lavrisikopatienter hermed afsluttes tidligere i forløbet i stedet for at foretage hyppige kontroller, som det foregår nu på de fleste gynækologiske afdelinger i Danmark.

Det vil således være muligt at spare denne patientgruppe og samfundet for unødigt forbrug af ressourcer både psykisk, økonomisk og tidsmæssigt. Endvidere vil man formentligt opnå en mere sikker og standardiseret diagnostisk vurdering og opfølgning af asymptomatiske kvinder med PUL eller uafklaret blødning i første trimester.

KORRESPONDANCE: Julie Lyngsø, Health, Aarhus Universitet, Nordre Ringgade 1, 8000 Aarhus C.

E-mail: julie.lyngsoe@studmed.au.dk

ANTAGET: 15. juli 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. oktober 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Bignardi T, Condous G, Alhamadan D et al. The hCG ratio can predict the ultimate viability of the intrauterine pregnancies of uncertain viability in the pregnancy of unknown location population. *Hum Reprod* 2008;23:1964-7.
2. 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;18:603-17.
3. 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;113:521-7.
4. Condous G, van Calster B, Kirk E et al. Prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:680-7.
5. Kirk E, Condous G, van Calster B et al. Rationalizing the follow-up of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2007;22:1744-50.
6. Condous G, Kirk E, Lu C et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:770-5.

7. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 2011;95:857-66.
8. Condous G, van Calster B, Kirk E et al. Prospective cross-validation of three methods of predicting failing pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2007;22:1156-60.
9. Condous G, Okaro E, Khalid A et al. The use of a new logistic regression model for predicting the outcome of pregnancies of unknown location. *Hum Reprod* 2004;19:1900-10.
10. Kirk E, Condous G, Haider Z et al. The practical application of a mathematical model to predict the outcome of pregnancies of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:311-5.
11. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58:156-61.
12. Kirk E, van Calster B, Condous G et al. Ectopic pregnancy: using the hCG ratio to select women for expectant or medical management. *Acta Obstet Gynecol* 2011;90:264-72.
13. Barnhart KT, Katz I, Hummel A et al. Presumed diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:505-10.
14. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B et al. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. *BJOG* 2001;108:158-63.
15. Condous G, Lu C, van Huffel SV et al. Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;86:351-7.
16. Hahlin M, Thorburn J, Bryman I. The expectant management of early pregnancies of uncertain site. *Hum Reprod* 1995;10:1223-7.
17. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N et al. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:231-6.
18. Chetty M, Sawyer E, Dew T et al. The use of novel biochemical markers in predicting spontaneously resolving "pregnancies of unknown location". *Hum Reprod* 2011;26:1318-23.