

# TUBAIRE EUG, DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

# Omschrijving van het probleem

Een extra-uteriene graviditeit (EUG) is een zwangerschap die ingenesteld is buiten het cavum uteri. De meest voorkomende vorm van de EUG, de tubaire zwangerschap, is gesitueerd in de isthmus, de ampulla, of de fimbriae van de tuba.

Klachten kunnen aanvankelijk geheel ontbreken. Later variëren deze van vaginaal bloedverlies al dan niet in combinatie met buikpijn, tot shockverschijnselen ten gevolge van intra-abdominaal bloedverlies. Door de betrouwbare diagnostiek en een ruime bekendheid van het ziektebeeld wordt de diagnose EUG tegenwoordig vaak vroeg gesteld. Het klinisch beeld van de EUG is hierdoor veranderd van een acute levensbedreigende ziekte waarbij met spoed chirurgische interventie geboden is, in een subacute aandoening waarbij vele therapeutische opties bestaan.

Deze richtlijn omvat de diagnostiek en behandeling van de tubaire EUG.

## Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Epidemiologie

De incidentie van de EUG steeg in Nederland begin jaren tachtig van 0,7% naar 1% - d.w.z. 1 EUG per 100 levendgeborenen (gegevens SIG/CBS) - en is sindsdien rond dit niveau gestabiliseerd. Op populatieniveau lijken vooral opstijgende genitale infecties met *Chlamydia trachomatis* verantwoordelijk voor de gestegen incidentie<sup>1</sup>.

Op individueel niveau zijn de volgende risicofactoren voor het krijgen van een EUG van belang: eerder doorgemaakte EUG, antenatale DES-expositie, doorgemaakte tubachirurgie, salpingitis en infertiliteit, ook na behandeling met in vitro fertilisatie. Ook vrouwen die zwanger worden tijdens gebruik van een IUD of na een laparoscopische sterilisatie lopen een verhoogd risico op een EUG<sup>2,3</sup>.

### Diagnostiek

EUG-diagnostiek is geïndiceerd bij de klassieke presentatie - een zwangere met bloedverlies en buikpijn - of indien bij een zwangere met of zonder bloedverlies bij echoscopie geen intra-uteriene zwangerschap kan worden vastgesteld. In de praktijk is bij vrouwen in de reproductieve leeftijd met klachten van aanhoudend vaginaal bloedverlies al dan niet in combinatie met buikpijn vaak een gevoelige zwangerschapstest (50 IU/l) geïndiceerd om geen EUG's te missen c.q. een EUG betrouwbaar uit te sluiten. Ook bij vrouwen met voornoemde risicofactoren voor een EUG is nadere diagnostiek geïndiceerd, zodra het bestaan van een zwangerschap bevestigd is door een positieve zwangerschapstest.

Naast een gevoelige zwangerschapstest kent de EUG-diagnostiek nog twee pijlers: transvaginale echoscopie en bepaling van de serum-hCG-spiegel. Een EUG kan vrijwel uitgesloten worden door het echoscopisch aantonen van een intra-uteriene vruchtzak, terwijl het vaststellen van een extra-uteriene vruchtzak met dooierzak of foetale hartactie vrijwel bewijzend is voor de diagnose EUG. Bij het ontbreken van zowel een intra-uteriene zwangerschap als een

zekere EUG levert bepaling van de serum-hCG-spiegel belangrijke aanvullende informatie op. Het stroomdiagram in figuur 1 maakt de gecombineerde diagnostiek met echoscopie en serum-hCG-bepaling bij verdenking op een EUG inzichtelijk [4-8]. Centraal staat hierbij het concept van de 'discriminatory hCG zone', dat ervan uitgaat dat boven een bepaalde serum-hCG-spiegel een intra-uteriene zwangerschap altijd echoscopisch zichtbaar moet zijn<sup>9</sup>.

Bij het ontbreken van klinische verschijnselen die tot onmiddellijke (laparoscopische) interventie nopen, zoals tekenen van shock of heftige peritoneale prikkeling, kan het stroomdiagram als leidraad dienen bij het stellen van een definitieve diagnose. Het biedt bovendien een kader voor een verantwoord afwachtend beleid bij EUG's die spontaan in regressie gaan. De hoge betrouwbaarheid (sensitiviteit en specificiteit rond 95%) maakt het gebruik van de laparoscopie voor strikt diagnostische doeleinden overbodig.

## Het diagnostisch stroomdiagram

Door middel van transvaginale echoscopie wordt allereerst de uterus nauwkeurig in sagittale en transversale richting gescand. Bij een EUG ontbreekt een intra-uteriene graviditeit. Veelal is het endometrium verdikt met soms een rommelig aspect, terwijl centraal in het cavum uteri vocht zichtbaar kan zijn (pseudo-ring).

Hoewel een intra-uteriene zwangerschap een EUG onwaarschijnlijk maakt, dient men toch de adnexregio echoscopisch te onderzoeken ter uitsluiting van een heterotopische zwangerschap.

Zekere tekenen van een EUG zijn een zwangerschapsring, soms met foetale pool en hartactie, gelegen naast het ovarium en buiten de contour van de uterus.

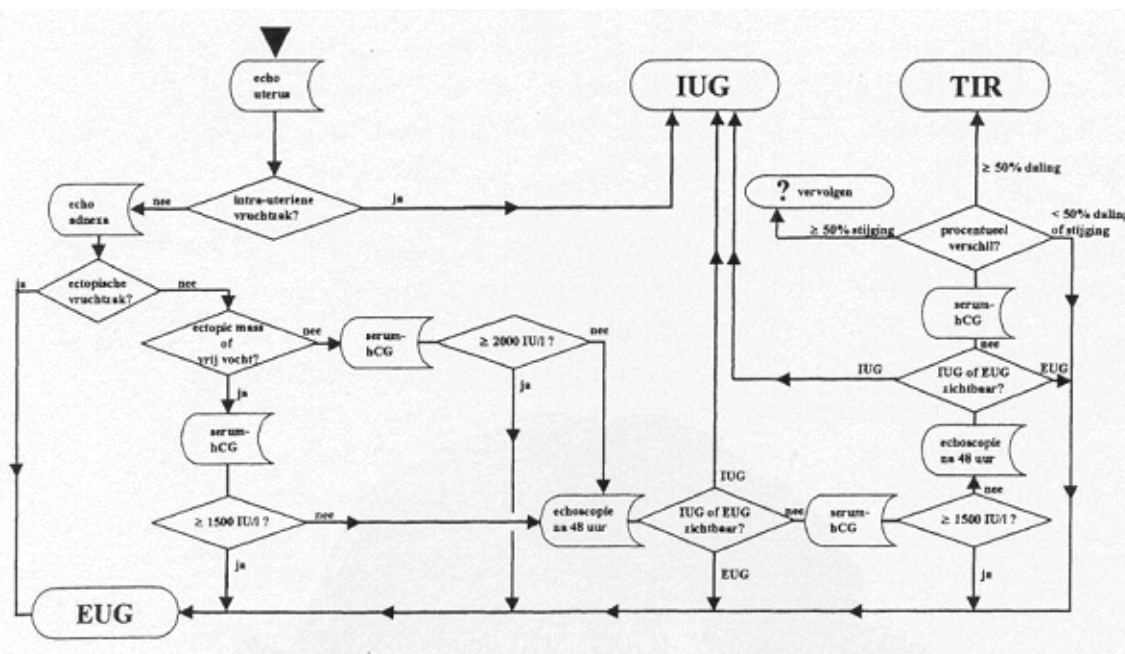
Een minder specifiek teken van een EUG is een wisselend echogeen proces gelegen buiten de contour van ovarium en uterus, de 'ectopic mass', passend bij een hematoom. Ook vrij vocht in het cavum Douglasi en/of de buikholte is een indirecte aanwijzing voor de diagnose EUG en wordt in dat geval verklaard door vrij bloed.

Bij het ontbreken van een zekere intra-uteriene zwangerschap of EUG levert de serum-hCG-spiegel belangrijke aanvullende informatie op. Bij aanwezigheid van een ectopic mass en/of vrij vocht in de peritoneale holte is een serum-hCG-spiegel  $> 1500$  IU/l (International Reference Preparation) vrijwel bewijzend voor een EUG.

Bij het ontbreken van een ectopic mass en/of vrij vocht is de diagnose EUG pas te stellen bij een serum-hCG-waarde  $> 2000$  IU/l.

Indien niet aan deze criteria wordt voldaan en een definitieve diagnose derhalve ontbreekt, wordt de diagnostiek met intervallen van 48 uur - in principe poliklinisch - herhaald. Bij hCG-spiegels  $< 1000$  IU/l kan bij asymptomatische patiënten ook voor een langer interval van 4 dagen gekozen worden<sup>8</sup>. De vrouw dient op de hoogte gesteld te worden van haar situatie en moet goed geïnstrueerd zijn hoe te handelen bij verandering van de klinische verschijnselen. Bij deze herhaalde diagnostiek wordt een serum-hCG-afkapwaarde gehanteerd van 1500 IU/l voor de diagnose EUG. Ook indien bij herhaald onderzoek de serum-hCG-waarden rond een lager niveau blijven schommelen (geringe stijging of  $< 50\%$  daling ten opzichte van de initiële waarde), wordt de diagnose EUG gesteld.

Bij een niet-onaanzienlijk deel der patiënten worden steeds verder dalende serum-hCG-spiegels aangetroffen, terwijl het echoscopiebeeld geen duidelijkheid verschaft omtrent de plaats van de zwangerschap, of slechts indirecte tekenen van een EUG toont. Het gaat hierbij om een vroege - al dan niet tubaire - abortus die meestal zonder klinische consequenties blijft en waarbij verdere interventie achterwege kan blijven. Deze categorie patiënten tekent zich na 2  $\times$  48 uur af, maar dient hierna wekelijks vervolgd te worden totdat het hCG niet meer aantoonbaar is. Bij gebrek aan een definitieve classificerende diagnose worden deze patiënten in het stroomdiagram aangeduid met de term 'trofoblast in regressie' (TIR).



**Figuur 1.** Stroomdiagram EUG-diagnostiek

## Valkuilen bij de diagnostiek

Een valkuil bij de EUG-diagnostiek vormt de heterotopische zwangerschap, waarbij naast een intra-uteriene zwangerschap ook een EUG bestaat. Deze zeldzame combinatie komt spontaan voor bij 1/15.000 zwangerschappen<sup>10</sup>. De incidentie kan echter oplopen tot 1/100 tijdens behandeling wegens infertiliteit<sup>11</sup>. Een tweede valkuil zijn situaties met abnormaal hoge serum-hCG-spiegels, zoals meerlingzwangerschappen, maar bijvoorbeeld ook een mola. Bij gebruikmaking van de serum-hCG-afkapwaarden zoals gebruikt in het stroomdiagram kan hierbij ten onrechte verdenking op een EUG ontstaan wanneer bij echoscopie geen intra-uteriene zwangerschap gedetecteerd kan worden. In de praktijk blijken deze diagnostische problemen vooral op te treden na in vitro fertilisatie, waarbij de kans op een EUG verhoogd is, vooral in aanwezigheid van tubapathologie<sup>12 13 14 15 16</sup>.

## Behandeling

Tot op heden zijn 37 gerandomiseerde onderzoeken (RCT's) verschenen over de diverse behandelingen van de tubaire EUG. Een gedetailleerde beschrijving en meta-analyse is als Cochrane Review beschikbaar<sup>17</sup>. De gangbare behandelingen worden hier besproken.

### Chirurgische behandeling

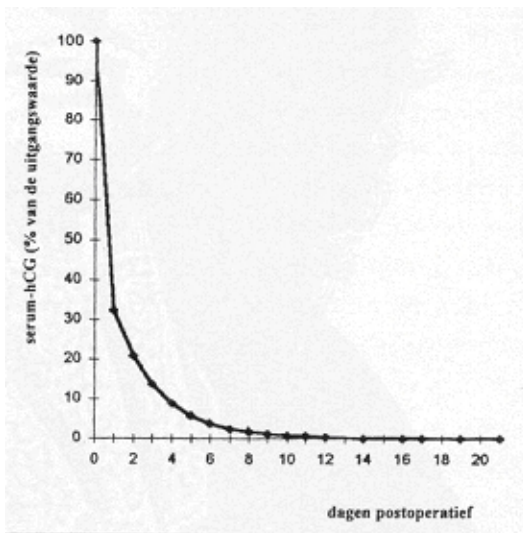
Bij de chirurgische behandeling van de EUG geniet de laparoscopische benadering de voorkeur. Dit blijkt uit een meta-analyse van 3 RCT's met een totaal van 228 hemodynamisch stabiele patiënten met een kleine niet-geruptureerde EUG. Hoewel tubasparende chirurgie per laparoscopie significant minder succesvol is dan per laparotomie door de verhoogde kans op persisterende trofoblast (RR 0,90; 95%-CI 0,83-0,97), blijkt de laparoscopische benadering technisch steeds goed mogelijk, veilig en goedkoper. De operatieduur is korter, er is minder bloedverlies, en opnameduur en hersteltijd zijn korter. Er bestaan geen verschillen in tubadoorgankelijkheid, terwijl de kans op een intra-uteriene zwangerschap en op een recidief-EUG niet verschilt.

Tot op heden bestaat geen consensus over de vraag of bij de chirurgische behandeling een tubasparende - salpingo(s)tomie - dan wel radicale ingreep - salpingectomie - de voorkeur verdient. Gerandomiseerd onderzoek is niet voorhanden.

Bij een tubaruptuur of een grote EUG is een tubectomie meestal onvermijdelijk en heeft men weinig keus. Een overzicht van cohortonderzoeken waarin de fertiliteitsprognose na tubasparende en radicale chirurgie vergeleken wordt, toont geen verschil in de kans op een IUG of een recidief-EUG<sup>18 19</sup>. Er zijn echter sterke aanwijzingen dat vrouwen met contralaterale tuba-afwijkingen een betere prognose hebben na tubasparende behandeling<sup>20</sup>.

Een complicatie van tubasparende chirurgie is het achterblijven van trofoblastair weefsel, persisterende trofoblast. Persisterende trofoblast kan gelokaliseerd zijn op de oorspronkelijke plaats van de EUG, maar ook peritoneale implantaten komen voor.

De incidentie van persisterende trofoblast na tubasparende laparoscopische chirurgie varieert tussen 5 en 20%. Het probleem verraadt zich door onvoldoende daling of stijging van de postoperatieve serum-hCG-spiegels, waarbij een reëel risico bestaat van intra-abdominale bloeding. Door middel van een serum-hCG-verdwijningscurve kan persisterende trofoblast in een vroeg stadium vastgesteld en behandeld worden met een of meerdere methotrexaatinjecties (figuur 2)<sup>21 22</sup>.



**Figuur 2.** hCG-verdwijningscurve  
[naar ref. 21]

### Medicamenteuze behandeling met methotrexaat

Bij de medicamenteuze behandeling van de tubaire EUG is methotrexaat het middel van keuze. Zowel de systemische (intramusculaire injectie) als de lokale behandeling (injectie in de EUG) wordt toegepast<sup>17</sup>. Van beide bestaan twee varianten. Bij de systemische behandeling wordt zowel een meerdaagse kuur met vier injecties methotrexaat (afgewisseld met folinezuur) als de eenmalige methotrexaatinjectie (single-shotbehandeling) toegepast. Bij de lokale behandelingen wordt tijdens laparoscopie dan wel via een echoscopisch geleide transvaginale punctie methotrexaat toegediend.

- *Systemische behandeling met methotrexaat.*

De systemische behandeling met methotrexaat is eenvoudig en vereist - in tegenstelling tot de lokale toediening - geen speciale technische vaardigheden. Bovendien biedt de systemische behandeling in combinatie met niet-invasieve diagnostiek de mogelijkheid van een geheel niet-invasieve benadering van vrouwen met een EUG.

De systemische methotrexaatbehandeling (meerdaagse kuur) is slechts in één gerandomiseerd onderzoek met 100 patiënten vergeleken met laparoscopische tubasparende chirurgie. In dit Nederlandse onderzoek werden geen statistisch significante verschillen aangetoond tussen de kans op succes van beide behandelingen (RR 1,2; 95%-CI 0,93-1,4). Bij patiënten in de methotrexaatgroep met een serum-hCG-spiegel > 3000 IU/l was bij 30% een chirurgische interventie noodzakelijk wegens tubaruptuur. Er waren echter geen verschillen tussen beide behandelingen in tubadoorgankelijkheid en de kans op zwangerschap. De belasting voor de patiënt van de behandeling met methotrexaat was echter aanzienlijk groter door de combinatie met een diagnostische laparoscopie. Daarom wordt geadviseerd alleen voor systemische methotrexaatbehandeling te kiezen als de diagnose EUG op niet-invasieve wijze gesteld kan worden en het serum-hCG < 3000 IU/l bedraagt. Dit stelt derhalve strenge eisen aan de (niet-invasieve) diagnostiek. De eenmalige intramusculaire injectie van methotrexaat (single-shotbehandeling) is in drie RCT's met in totaal 207 patiënten vergeleken met tubasparende laparoscopische chirurgie. De single-shotbehandeling blijkt significant minder succesvol dan laparoscopische salpingotomie: vaak zijn aanvullende methotrexaatinjecties of chirurgische interventie noodzakelijk (RR 0,83; 95%-CI 0,71-0,97). Het percentage intra-uteriene zwangerschappen is gelijk, evenals de kans op een recidief-EUG.

- *Lokale behandeling met methotrexaat.*

Meta-analyse van 4 RCT's met 127 patiënten met een kleine niet-geruptureerde EUG wijst uit dat de laparoscopische lokale toediening van methotrexaat minder effectief is dan laparoscopische tubasparende chirurgie (RR 0,91; 95%-CI 0,81-1,00). Een minder invasief en significant effectiever alternatief voor de laparoscopische punctie is de lokale behandeling met methotrexaat toegediend via een echoscopisch geleide transvaginale injectie (RR 1,6; 95%-CI 1,0-2,5). Deze toedieningsvorm vereist echter visualisatie van de ectopische vruchtzak en de benodigde technische vaardigheden van de behandelaar. Ook lokale toediening van methotrexaat onder echoscopisch geleide blijkt minder succesvol dan laparoscopische tubasparende chirurgie (RR 0,83; 95%-CI 0,68-1,0).

# Conclusie en advies

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Diagnostiek

- Bij buikpijn en/of bloedverlies bij vrouwen in de fertiele levensfase staat de EUG in de differentiële diagnose en dient laagdrempelig een zwangerschapstest uitgevoerd te worden.
- Transvaginale echoscopie en serum-hCG-bepaling, toegepast volgens de principes van het stroomdiagram in figuur 1, zijn de geëigende hulpmiddelen bij de EUG-diagnostiek en dienen - bij voorkeur dagelijks - beschikbaar te zijn.
- Geef voorlichting en instructie aan de patiënt indien in het kader van de diagnostiek wordt afgewacht.
- Het is raadzaam vrouwen met een verhoogd risico op een EUG te wijzen op de mogelijkheden van vroege diagnostiek.

## Behandeling

- Bij alle behandelingsopties is toediening van anti-D-immunoglobuline geïndiceerd bij vrouwen met een rhesus-negatieve bloedgroep, bij voorkeur binnen 72 uur na het stellen van de diagnose<sup>23</sup>.

### Chirurgische behandeling

- Laparoscopische chirurgie is de behandeling van eerste keuze bij de behandeling van patiënten met een tubaire EUG.
- Tubasparende chirurgie heeft de voorkeur bij patiënten met kinderwens en contralaterale tubapathologie.
- Na tubasparende chirurgie is postoperatieve serum-hCG-monitoring noodzakelijk om persisterende trofoblast in een vroeg stadium vast te stellen.

### Medicamenteuze behandeling

- Systemische methotrexaatbehandeling (1 mg/kg i.m. op dag 0, 2, 4, 6) in combinatie met folinezuur (0,1 mg/kg oraal op dag 1, 3, 5, 7), is een optie voor patiënten met een tubaire EUG en lage initiële serum-hCG-spiegels (<3000 IU/l).
- Indien op dag 14 na systemische methotrexaatbehandeling de serum-hCG-concentratie > 40% bedraagt van de initiële waarde op dag 0, wijst dit op onvoldoende daling en dient een tweede methotrexaatkuur te worden gegeven.
- Contra-indicaties voor methotrexaatbehandeling zijn positieve foetale hartactie, serum-hCG-spiegel > 3000 IU/l, nier- en leverfunctiestoornissen, beenmergdepressie.
- Laboratoriumonderzoek voorafgaand aan en tijdens behandeling:
  - ◆ bloedgroep, wekelijks Hb, leukocyten, trombocyten
  - ◆ wekelijks ALAT/ASAT, creatinine
  - ◆ wekelijks serum-hCG vervolgen totdat detectiegrens bereikt is
- Leefregels:
  - ◆ mondhygiëne: 3x daags tandenpoetsen met zachte borstel, 4x daags spoelen met chloorhexidine 0,12% of Bocasan ter vermijding van slijmvliesontstekingen
  - ◆ minstens 1,5 liter per dag drinken
  - ◆ blootstelling aan zon, alcohol, NSAID's en antibiotica vermijden
  - ◆ coïtusverbod
  - ◆ betrouwbare anticonceptie tot drie maanden na beëindigen van de behandeling c.q. normaliseren van de serum-hCG-waarden

## Afwachtend beleid

- Geef voorlichting en instructie aan de patiënt.
- Het afwachtend beleid is een optie voor patiënten met symptoomarme EUG's en initiële lage serum-hCG-concentraties die spontaan dalen.
- Serum-hCG-spiegels dienen vervolgd te worden totdat de detectiegrens bereikt is.
- Coïtusverbod.

## Colofon

© 2001 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 569e ledenvergadering d.d. 13 september 2001 te Utrecht. Deze richtlijn is opgesteld door dr. W.M. Ankum, namens een projectgroep EUG.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening november 2001

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

[www.nvog.nl/](http://www.nvog.nl/)

## Referenties

### 1 - Egger M

Egger M, Low N, Davey Smith G, Lindblom B, Herrman B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. Br Med J 1998; 316: 1766-80.

### 2 - Ankum WM

Ankum WM, Mol BWJ, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Riskfactors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril 1996; 65: 1093-9.

### 3 - Mol BWJ

Mol BWJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Contraception and the risk for ectopic pregnancy. Contraception 1995; 52: 337-41.

### 4 - Ankum WM

Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlynck JVTH, Lammes FB. Laparoscopy: a dispensable tool in the diagnosis of ectopic pregnancy? Hum Reprod 1993; 8: 1301-6.

### 5 - Cacciatore B

Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 904-8.

### 6 - Nyberg DA

Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Brooke JR. Early pregnancy complications: endovaginal sonographic findings correlated with serum human gonadotropin levels. Radiology 1988; 158: 619-24.



7 - Mol BWJ

Mol BWJ, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Van der Veen F, Hemrika DJ, Bossuyt PMM. Serum human chorionic gonadotropin measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy when transvaginal sonography is inconclusive. *Fertil Steril* 1998; 70: 972-81.

8 - Mol BWJ

Mol BWJ, Van der Veen F, Bossuyt PMM. Implementation of probabilistic decision rules improves the predictive values of algorithms in the diagnostic management of ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2855-62.

9 - Kadar

Kadar, N., DeVore, G. and Romero, R. (1981) Discriminatory HCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 58, 156-161.

10 - Kadar N

Kadar N. *Diagnosis and treatment of extrauterine pregnancies*. New York: Raven, 1990; 174-8.

11 - Svare J

Svare J, Norup P, Grove Thomsen S, et al. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1993; 8: 116-8.

12 - Ankum WM

Ankum WM. Laparoscopy in the management of suspected ectopic pregnancy. In: Grudzinskas JG, O'Brien PMS, eds. *Problems in early pregnancy*. London; RCOG Press, 1997; 154-60.

13 - Marcus SF

Marcus SF, Brinsden PR. Analysis of the incidence and risk factors associated with ectopic pregnancy following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995; 10: 199-203.

14 - Koudstaal J

Koudstaal J, Van Dop PA, Hogerzeil HV, Kremer JAM, Naaktgeboren N, Van Os HC, Tiemesen CHJ, Visser GHA. Beloop en uitkomst van 2956 zwangerschappen na in-vitrofertilisatie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 2375-80.

15 - Mol BWJ

Mol BWJ, Hajenius PJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Screening for ectopic pregnancy in symptom-free women at increased risk. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 704-7.

16 - Mol BWJ

Mol BWJ, Van der Veen F, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Hogerzijk HV, Hemrika DJ, Bossuyt PMM. Diagnosis of ectopic pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1997; 68: 1027-32.

17 - Hajenius PJ

Hajenius PJ, Mol BWJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.

18 - Mol BWJ

Mol BWJ, Hajenius PJ, Ankum WM, Van der Veen F, Bossuyt PMM. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy. Letter to the editor. *Act Obst Gynecol Scand* 1996; 75: 866-7.

19 - Clausen I

Clausen I. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 8-12.

20 - Mol BWJ

Mol BWJ, Matthijsse HM, Tinga DJ, Huynh VT, Hajenius PJ, Ankum WM, Bossuyt PMM, Van der Veen F. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13: 1804-9.

21 - Hajenius PJ

Hajenius PJ, Mol BWJ, Ankum WM, Van der Veen F, Bossuyt PMM, Lammes FB. Clearance curves of serum human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of persistent trophoblast. *Hum Reprod* 1995; 10: 683-7.

22 - Spandorfer SD

Spandorfer SD, Sawin SW, Benjamin I, Barnhart KT. Postoperative day 1 serum human chorionic gonadotropin level as a predictor of persistent ectopic pregnancy after conservative surgical management. Fertil Steril 1997;68:430-4.

23 - Enkin M

Enkin M, Keirse MJNC, Renfrew M, Neilson J. A guide to effective care in pregnancy and childbirth; 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1995.

## Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).