Contents lists available at ScienceDirect
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
journal homepage: www.elsevier.com/locate/euro

Galilee Medical Center

Rate of hourly change in serum beta-human chorionic gonadotropin levels in ectopic pregnancy can predict the success of treatment with single-dose methotrexate: A retrospective observational study

G. Lavie, M. Kais, R. Tendler, O. Marwan, J. Bornstein [1,*], A. Sharon [1]

Department of Obstetrics and Gynecology, Galilee Medical Center, Nahariya and Azrieli Faculty of medicine, Bar-Ilan University, Safed, Israel

מבוא

- הריון חוץ רחמי מוגדר כאשר הבלסטוציסט מושרש באתר שאינו רירית הרחם.
- כ- 97% מההריונות החוץ רחמיים מתרחשים בחצוצרה (רובם באמפולה).
- התסמינים הקליניים הנפוצים הינם דימום נרתיקי בטרימסטר ראשון ו/או כאב בבטן התחתונה.
- יתכן א-סימפטומטי.
- שכיחות הריון חוץ רחמי בקרב נשים המגיעות למיון עם דימום בטרימסטר ראשון הינה 6-16%.
- דימום מהריון חוץ רחמי עודנו מהווה הסיבה המובילה לסיכון למוות אימהי בטרימסטר הראשון.
- הגישה הטיפולית נחלקת לשמרנית ולכירורגית.
- הגישה השמרנית כוללת מעקב בלבד או טיפול באמצעות Methotrexate (MTX).
- הגישה הכירורגית כוללת לפרוסקופיה וכריתת החצוצרה עם ההריון שבתוכה.
- כשליש מהנשים עם הריון אקטופי מועמדות לטיפול ב- MTX.

השערותינו:

אנו סבורים כי שעורי ההצלחה של הטיפול ב- MTX יעלו ככל שקצב השינוי הנמדד בערכי βhcg בשתי המדידות שבטרם קבלת הטיפול יהיה נמוך יותר.

אנו צופים כי לנשים עם ערך התחלתי נמוך יותר של βhcg , יהיו שעורי הצלחה גבוהים יותר בטיפול התרופתי.

משמעות: נוכל לנתב נשים לטיפול המתאים.

אחוז העלייה ב- 48 השעות שקדמו לטיפול מערך הבסיס עמו התקבלה המטופלת.

נמצא כי סיכויי הצלחה טובים מתקיימים בשינוי פחות מ- 11.1% כאשר ערך ה- βhcg נמוך מ- 2685mIU/ml.

עבודות נוספות.

הצלחת טיפול ב- MTX כאשר אחוז השינוי היומי לפני הטיפול הוא לפחות 12.6%.
Sensetivity 87%.
Speceficity 71%.

שיטות ואוכלוסיית המחקר

מחקר רטרוספקטיבי, תצפיתי, אנליטי.

הנתונים נאספו מהגיליונות הרפואיים של המטופלות במרכז הרפואי לגליל, נהריה, 5 שנים, בין השנים 2012 - 2016.

כללי ההכללה:

האישה טופלה ב MTX.

עדות באולטראסאונד להריון חוץ רחמי, ללא דופק עוברי.

לפחות שני ערכים של βhcg בטרם קבלת ה- MTX המציגים עלייה.

כל בדיקות ה- BHCG בוצעו במעבדה אחת.

βhcg נמוך מ– 5000 ביום מתן הטיפול.

הגדרת הצלחת הטיפול

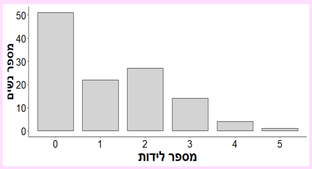
- פרוטוקול הטיפול: IM MTX 50mg/msq
- המעקב: בדיקת רמת ה - βhcg בדם בימים 4 ו-7 ביחס ליום מתן הזריקה.
- "הצלחה" - מוגדרת כירידה של 15% לפחות ברמת ה- βhcg בין יום 4 ליום 7 לטיפול.

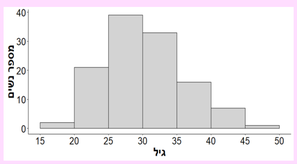
החישוב

$$\beta.hour = \frac{\beta.day0 - \beta.int}{hours}$$

מאפיינים כמותיים של הנשים שאצלן הטיפול ב- MTX הצליח והנשים שאצלן הטיפול ב MTX לא הצליח

מאפיין	קבוצת הצלחת הטיפול ** n=77	קבוצת כישלון הטיפול n=42	p.value
גיל	30.4±5.3	30.9±6.1	0.623
גודל שק ההיריון (בס"מ)	2.01±0.94	2.31±1.13	0.211
מספר הריונות	2.792±1.6	2.976±2	0.591
מספר לידות	1.117±1.17	1.262±1.38	0.546





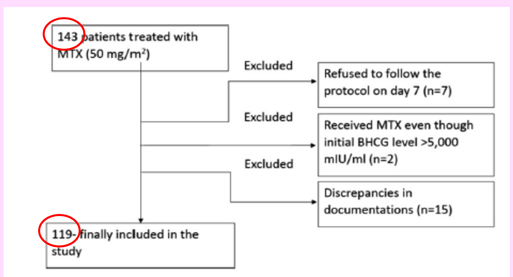


Fig. 1. Schematic representation of the case study research design.

מאפיינים קטגוריים של הנשים שקיבלו טיפול ב-MTX בקבוצה בה הטיפול הצליח ובקבוצה בה הטיפול ב-MTX לא הצליח

מאפיין	קבוצת ההצלחה **n=77	קבוצת הכישלון n=42	p.value
הריונות מחוץ לרחם בעבר			0.696
לא	73	39	
כן	4	3	
ניתוחי בטן			0.549
לא	48	29	
כן	29	13	
התקן תוך רחמי			0.095
לא	75	37	
כן	2	2	
הפלות			0.758
0	48	25	
1	20	10	
2 או יותר	9	7	
מגזר			0.567
יהודי	30	21	
ערבי	37	17	
אחר	10	4	

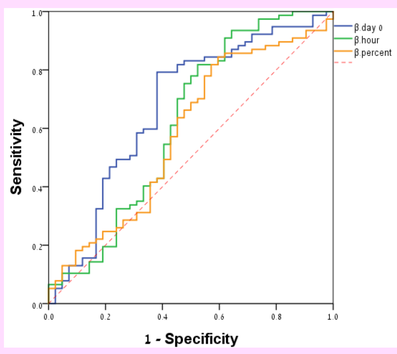
השוואת ממוצעי β.Percent ,β.hour בקבוצה בה הטיפול ב- MTX הצליח ובקבוצה בה הטיפול ב- MTX נכשל

	קבוצת ההצלחה n=77	קבוצת הכישלון n=42	p.value
β .Hour (mIU/mL)	0.38	5.73	0.0023
β .Percent (mIU/mL)	4.8%	8.7%	0.299

β.percent, β.hour, β.day0 למציאת ערכי הסף עבור המשתנים ROC עקום

Variable	Area	p. value
β.day0	.675	.002
β.hour	.620	.031
β.percent	.583	.133

מדד	ערך סף	רגישות	סגוליות	ערך מנבא חיובי	ערך מנבא שלילי
β .day0	≤ 964.015 mIU/mL	0.792	0.619	0.792	0.619
β.hour	≥ 3.039 mIU/mL	0.818	0.476	0.741	0.588
β .Percent	13.1%≤	0.844	0.405	0.722	0.586



Receiver operating characteristic (ROC)

גודל שק ההריון

- בוצע ניתוח של עקום ROC למציאת ערך סף להצלחת הטיפול עבור המשתנה גודל שק ההיריון והתקבל ערך של 2.55 ס"מ.
- יכולת הבחנה בין הצלחה לכשלון, P=0.025.
- ניבוי הצלחה לטיפול ב- MTX עבור נשים עם שק הריון קטן מ 2.55 ס"מ הוא בעל רגישות 0.82 וסגוליות 0.42.

****

מודל הרגרסיה הלוגיסטית לניבוי ההסתברות להצלחת הטיפול באמצעות המשתנים המסבירים β.day0≤964.015, β.hour≤3.039 ו- sacsize≤2.55:

$$P(success) = \frac{e^{(-2.295+2.071(\beta.day0\le964)+0.845(\beta.hour\le3.039)+1.506sacsize)}}{1+e^{((-2.295+2.071(\beta.day0\le964)+0.845(\beta.hour\le3.039)+1.506sacsize))}}$$

לפי המודל הזה נוכל לראות כי:

עבור אישה עם הריון מחוץ לרחם שהמדדים שלה הם:

β.day0≤964.015 = 1, β.hour≤3.039=1, sacsize ≤2.55 = 1

ההסתברות להצלחת הטיפול ב- MTX הינה 89%.

אצל אישה עם רמת הורמון גבוהה מ- 964 mIU/mL ביום מתן הטיפול, קצב עליית הורמון גבוה מ- 3.039 mIU/mL לשעה ושק היריון גדול מ- 2.55 ס"מ הסיכוי להצלחת הטיפול הוא 9%.

המודל

Sensitivity: 88%.

Specificity: 67%.

Positive predictive value: 80.4%.

Negative predictive value: 78.6%.

לסכום

- התנהגות βhcg וקצב השינוי (פר שעה) של רמתו בטרם מתן הטיפול ב-MTX, נמצא כמדד מרכזי להצלחת הטיפול התרופתי.
- בעבודה זו הצגנו גישה חדשנית לבחינת הצלחת הטיפול התרופתי בהריון חוץ רחמי.
- גם הצענו מודל סטטיסטי לניבוי הצלחת הטיפול, שיכול להוות כלי עזר בתהליך קבלת ההחלטות על הטיפול.