

PAPA-studie, de langetermijnresultaten

Verbeterd hyaluronzuur intra-uterien zwangerschapsuitkomsten?

drs A.B. Hooker *Zaans Medisch centrum, Zaandam en Amsterdam UMC, locatie VUmc*

prof. dr. J. Huirne *Research Institute Reproduction and Development, Amsterdam UMC, locatie VUmc*

Intra-uteriene adhesies (IUAs), ook wel traumatische amenorroe is voor het eerst in 1894 beschreven door Heinrich Fritsch.¹ In 1948 beschreef Asherman de frequentie van dit syndroom, sindsdien bekend als het syndroom van Asherman.^{2,3} In de literatuur worden de termen IUAs en Asherman door elkaar gebruikt vanwege het ontbreken van een internationaal geaccepteerde definitie. Wel is gedefinieerd dat bij het syndroom van Asherman sprake moet zijn van zwangerschapsgerelateerde IUAs met menstruatiestoornissen, cyclische pijnklachten of infertiliteit.⁴

In een eerder uitgevoerde *systematic review* naar de prevalentie van IUAs na een miskraam werden bij 19% van de vrouwen na een miskraam, voornamelijk na een curettage IUAs gerapporteerd, waarbij 42% matig tot ernstig waren.⁵ Vrouwen met herhaalde miskramen hadden een grotere kans op het ontwikkelen van IUAs; waarbij het aantal curettages van invloed leek op dit risico.

De *Prevention of Adhesion Post Abortion* (PAPA) studie, een *multicenter* gerandomiseerde studie werd tussen 2011 en 2015 in acht Nederlandse centra uitgevoerd. Vrouwen met tenminste één curettage in de voorgeschiedenis, die gepland waren voor een curettage vanwege een miskraam, werden gerandomiseerd voor een curettage alleen (n=72) of curettage met intra-uteriene applicatie van auto-crosslink hyaluronzuur (ACP), Hyalobarrier Gel Endo® (n=77).⁶ Na 8-12 weken werd een diagnostische hysteroscopie verricht om het cavum te evalueren op de aanwezigheid van IUAs en indien aanwezig werden deze (direct) verwijderd. Alhoewel het onderzoekstechnisch eleganter zou zijn, om deze niet te verwijderen werd het achterwege laten van de adhesiolysis als je toch al een hysteroscopie uitvoert, niet ethisch geacht vanwege de mogelijke negatieve effecten van adhesies op de reproductieve uitkomsten.^{4,7-10}

Applicatie van ACP-gel gaf een significante reductie van IUAs, 10 van de 77 vrouwen (13%) versus 22 van 72 (30,6%), RR 0,43 (95% BI 0,22-0,83) en significante reductie van de ernst van de IUAs, *mean adhesion score* 2,8 versus 4,4, *mean difference* -1,32 (95% BI -2,00 - -0,64).⁶ Om te onderzoeken of ACP-gel effectief is in de preventie van IUAs was dit de primaire uitkomstmaat van de studie en verwachten we dat dit een intermediair is voor uiteindelijk zwangerschapsuitkomsten. Gegevens over fertilititeit en zwangerschapsuitkomsten na applicatie van ACP-gel na een curettage zijn nog onbekend, reden om de deelnemers te vervolgen om dit aspect te onderzoeken.

Methoden

Deelnemers aan de PAPA-studie kregen vragenlijsten drie, zes en twaalf maanden na de initiële miskraamcurettage toegestuurd met vragen over hun menstruele cyclus, behandelingen en complicaties. Tevens werden vragen gesteld over kinderwens, eventuele conceptie, zwangerschappen en zwangerschapsuitkomsten. Zwangerschap was gedefinieerd als een positieve zwangerschapstest en gecategoriseerd als een miskraam, EUG, zwangerschapsafbreking, doorgaande zwangerschap (gedefinieerd als een positieve hartslag bij twaalf weken amenorroeduur) of levend geboren kind. De primaire analyse voor de langetermijnuitkomst, het optreden van een zwangerschap werd verricht volgens het *intention-to-treat* principe. In aanvullende analyse werd gecorrigeerd voor leeftijd en IUAs met logistische regressie. Kaplan-meieranalyse en log-ranktest werden gebruikt om tijd tot conceptie en tijd tot levend geboren kind tussen de twee groepen te vergelijken.

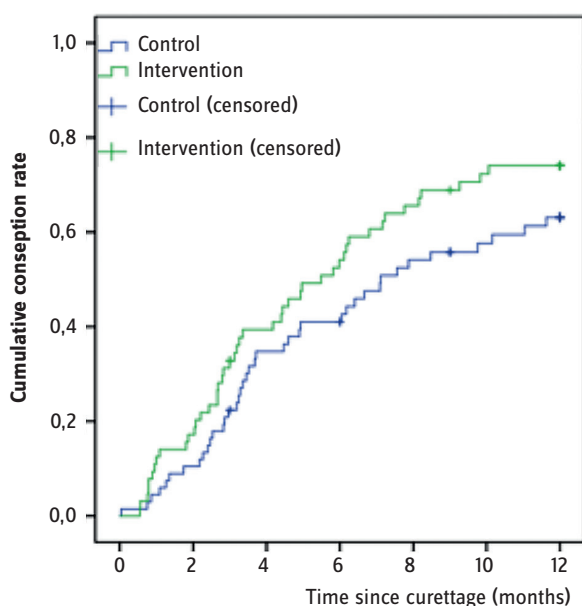
Resultaten

Van de 149 initiële deelnemers, reageerden 140 (94%), 73 van de 77 vrouwen (94,8%) in de interventiegroep en 67 van 72 (93,1%) in de controlegroep. Respectievelijk 13,7% versus 31,4% hadden IUAs ($p=0,02$).¹¹ De basiskarakteristieken van beide groepen waren vergelijkbaar. Bij alle respondenten waren, indien aanwezig, de adhesies hysteroscopisch verwijderd. Er waren geen significante verschillen in het gebruik van anticonceptie en menstruelecycluskarakteristieken zoals amenorroe of dysmenorroe tussen de twee groepen. Na twaalf maanden waren 46 van de 73 vrouwen (63,0%) in de interventiegroep zwanger versus 40 van de 70 (57,1%), OR 1,28 (95% BI 0,65-2,50) en respectievelijk 23 (31,5%) versus 19 (27,1%) levend geboren, OR 1,23 (95% BI 0,60-2,54). Na correctie voor leeftijd en IUAs waren de OR respectievelijk 1,19 (95% BI 0,59-2,40) en 1,11 (95% BI 0,53-2,36). Er waren geen verschillen in aantal miskramen of doorgaande zwan-

Tabel 1. Zwangerschapsuitkomsten na 12 mnd follow-up

	Interventiegroep (n=73)	Controlegroep (n=70)	P-waarde*
Zwanger	46/73 (63,0%)	40/70 (57,1%)	0,474
EUG	1/73 (1,4%)	0/70 (0,0%)	1,000
Zwangerschapsafbreking	0/73 (0,0%)	1/70 (1,4%)	0,490
Miskraam	8/73 (11,0%)	10/70 (14,3%)	0,549
Doorgaande zwangersch.#	14/73 (19,2%)	10/70 (14,3%)	0,257
Levend geboren	23/73 (31,5%)	19/70 (27,1%)	0,567

* Chi-square test # Doorgaande zwangerschap gedefinieerd als een positieve hartslag bij twaalf weken amenorroeduur.



Figuur 1.

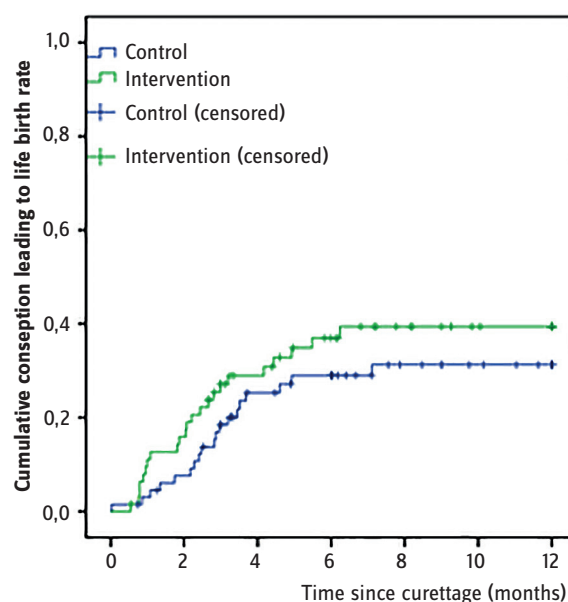
gerschappen (tabel 1). Wanneer alleen vrouwen met een kinderwens werden geanalyseerd waren 46 van de 64 vrouwen (71,9%) in de interventiegroep zwanger versus 40 van de 67 (59,7%), OR 1,73 (95% BI 0,83-3,59) waarvan respectievelijk 23 (35,9%) versus 19 (28,4%) levend geboren, OR 1,42 (95% BI 0,68-2,96). Na correctie voor leeftijd en IUAs waren de OR's respectievelijk 1,71 (95% BI 0,79-3,69) en 1,32 (95% BI 0,61-2,84).

De gemiddelde tijd tot conceptie was 5,5 maanden (95% BI 3,7-7,3) in de interventiegroep en 7,1 maanden (95% BI 4,7-9,6) in de controlegroep, HR 1,40 (95% BI 0,92-2,14), figuur 1. De gemiddelde tijd tot conceptie leidend tot een levend geboren kind was niet significant verschillend: HR 1,40 (95% BI 0,76-2,57) (figuur 2). Er waren geen significant verschillen wat betreft zwangerschapsgeschiedenis.

Discussie

Het ontstaan van IUAs is multifactorieel, maar essentieel hierbij is beschadiging van het endometrium door intra-uteriene chirurgie.⁷ Intra-uteriene applicatie van ACP-gel leidt tot een significante reductie van het aantal en de ernst van adhesies bij vrouwen die een miskraamcurettage ondergaan, met tenminste één curettage in de voorgeschiedenis.⁶ Na twaalf maanden *follow-up* was er geen verschil in menstruatiekarakteristieken. Wij vonden geen significante verschillen in zwangerschapsgeschiedenis. Er was wel een tendens tot meer zwangerschappen, meer levend geboren kinderen, kortere tijd tot conceptie (HR 1,40) en kortere tijd tot een levend kind (HR 1,40) in de interventie groep.¹¹

Voor het niet bereiken van statistisch significante verschillen zijn verschillende redenen te bedenken. Ten eerste waren de groepen klein, het was niet mogelijk om verschillen aan te tonen omdat de studie was opgezet en gepowered op de prevalentie van IUAs en niet op fertiliteitsuitkomsten. Ten tweede werden de adhesies verwijderd indien aanwezig, waardoor het potentiële negatieve effect van de adhesies op



Figuur 2.

de zwangerschapsgeschiedenis minder goed kan worden aangetoond. We weten dat er minder adhesies aanwezig waren in de interventie groep en daardoor zou het positieve effect van hyaluronzuur applicatie op de zwangerschappen gemaskeerd kunnen zijn. Ten slotte: de deelnemers zijn 12 maanden gevolgd, wat mogelijk te kort is om verschillen aan te kunnen tonen.

Op basis van deze studie kunnen er geen definitieve conclusies worden getrokken ten aanzien van de langetermijngeschiedenis. Het effect van ACP-gel op fertiliteit en zwangerschapsgeschiedenis blijft nog onbeantwoord. Om deze vraag te beantwoorden willen we binnenkort starten met een gerandomiseerde studie naar de applicatie van ACP-gel met zwangerschapsgeschiedenis als primaire uitkomstmaat, waarbij we de routine diagnostische hysteroscopie achterwege zullen laten.

Referenties

1. Fritsch H. *Ein Fall von volligen Schwund der Gebäarmutterhohle nach Auskratzung*. Zentralbl Gynaekol 1894;18:1337-42.
2. Asherman JG. *Amenorrhoea traumatica (atretica)*. J Obstet Gynaecol Br Emp 1948a;55:23-30.
3. Asherman JG. *Traumatic intrauterine adhesions*. J Obstet Gynaecol Br Emp 1948b;57:892.
4. Deans R, Abbott J. *Review of intrauterine adhesions*. J Minim Invasive Gynecol 2010;17:555-569.
5. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, et al. *Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome*. Hum Reprod Update 2014;20:262-278.
6. Hooker AB, de Leeuw R, van de Ven PM, et al. *Prevalence of intrauterine adhesions after the application of hyaluronic acid gel after dilatation and curettage in women with at least one previous curettage: short-term outcomes of a multicenter, prospective randomized controlled trial*. Fertil Steril 2017;107(5):1223-1231.
7. Schenker JG, Margalioth EJ. *Intrauterine adhesions: an updated appraisal*. Fertil Steril 1982;37:593-610.
8. Valle RF, Sciarra JJ. *Intrauterine adhesions: hysteroscopic diagnosis, classification, treatment, and reproductive outcome*. Am J Obstet Gynecol 1988;158:1459-1470.

9. Capella-Allouc S, Morsad F, Rongièrès-Bertrand C, et al. *Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility*. Hum Reprod 1999;14:1230-1233.
10. Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. *Asherman syndrome- one century later*. Fertil Steril 2008;89:759-779.
11. Hooker AB, de Leeuw RA, van de Ven PM et al. *Reproductive performance after the application of hyaluronic acid gel after dilation and curettage in women who have experienced at least one previous curettage: long-term results of a multicenter prospective randomized trial*. Fertil Steril 2018;110:1231-1238.

Samenvatting

In een systematische review werden bij 19% van de vrouwen na een miskraam intra-uteriene adhesies (IUAs) gerapporteerd. Vrouwen met herhaalde miskramen hadden een grotere kans op het ontwikkelen van adhesies; het aantal curettages leek bij te dragen aan dit risico. In de *Prevention of Adhesion Post Abortion* (PAPA) studie, een multicenter gerandomiseerde studie werd na intra-uteriene applicatie van auto-crosslinkhyaluronzuur bij vrouwen met tenminste één curettage in de voorgeschiedenis een significante reductie van aantal en ernst van adhesies gezien. Deelnemers van de PAPA-studie werden vervolgd.

Na twaalf maanden *follow-up* was er geen verschil in menstruele cycluskarakteristieken tussen beide groepen. Ook waren er geen statistisch significante verschillen in de zwangerschapsuitkomsten tussen de interventie en de controle groep; respectievelijk 63,0% versus 57,1%, OR 1,28 (95% BI 0,65-2,50) werd zwanger, en 31,5% versus 27,1% kreeg een levend geboren kind, OR 1,23 (95% BI 0,60-2,54). De gemiddelde tijd tot conceptie was 5,5 maanden (95% BI 3,7-7,3) in de interventiegroep en 7,1 maanden (95% BI 4,7-9,6) in de controlegroep, HR 1,40 (95% BI 0,92-2,14).

Op basis van deze studie kunnen er geen definitieve conclusies worden getrokken ten aanzien van de langetermijnuitkomsten. Dit wordt deels veroorzaakt doordat de *power* van de studie onvoldoende was voor het beoordelen van de zwangerschapsuitkomsten maar ook doordat alle aanwezige intra-uteriene adhesies na de ingreep werden verwijderd, waardoor het werkelijke preventieve effect van ACP-gel op zwangerschapsuitkomsten niet goed kon worden onderzocht. Binnenkort start een gerandomiseerde studie naar de applicatie van ACP-gel met zwangerschapsuitkomsten als primaire uitkomstmaat, waarbij we de routine diagnostische hysteroscopie achterwege zullen laten.

Trefwoorden

intra-uteriene adhesies, miskraam, curettage, hyaluronzuur, zwangerschapsuitkomsten

Summary

In a systematic review, intrauterine adhesions (IUAs) are reported in 19% of women following a miscarriage, women who have experienced recurrent miscarriages show an increased risk for adhesion formation; the number of dilatation and curettage (D&C) procedures seems to be the main driver behind this association. The Prevention of Adhesion Post Abortion (PAPA) study, a multicenter randomized controlled trial, showed that the application of auto-crosslinked hyaluronic acid (ACP) gel following D&C for miscarriage in women who have experienced at least one previous D&C significantly reduces the prevalence and extent of IUAs. Data on reproductive performance after application of ACP

following D&C for miscarriage are not available yet, reason to follow-up participants of the PAPA-study.

After 12 months follow-up no differences in menstrual characteristics were encountered between the groups. Reproductive performance was similar in both groups; 46/73 (63,0%) of women conceived in the intervention group compared to 40/70 (57,1%) in the control group, OR 1,28 (95% CI 0,65-2,50) and the live birth rates associated with these conceptions were respectively 23/73 (31,5%) and 19/70 (27,1%), OR 1,23 (95% CI 0,60-2,54). The median time to conception was 5,5 months (95% CI 3,7-7,3) in the intervention group versus 7,1 months (95% CI 4,7-9,6) in the control group, HR 1,40 (95% CI 0,92-2,14). There was a tendency to a higher pregnancy and live birth rate and a shorter time to conception and time to live birth in the intervention group. On bases of the current study, no solid conclusions can be drawn on the long-term results. The exact effect of ACP gel on future fertility and reproductive outcomes remains unknown in particularly due to the fact that we removed all intra-uterine adhesions 6 weeks after the procedure. The results of our study encourage the design of a larger RCT with reproductive outcomes as primary objective and without routine postoperative hysteroscopy.

Key words

Intra-uterine adhesions, reproductive outcome, dilatation and curettage, hyaluronic acid, miscarriage

Met dank aan:

drs. Robert de Leeuw Amsterdam UMC, Amsterdam
dr. Peter van de Ven Amsterdam UMC, Amsterdam
dr. Erica Bakkum OLVG, Amsterdam
drs. Andreas Thürkow Amsterdam UMC, Amsterdam
drs. Niels Vogel Martini Hospital, Groningen
dr. Huib van Vliet Catharina ziekenhuis, Eindhoven
prof dr. Marlies Bongers Maxima MC, Veldhoven
prof. dr. Mark Emanuel UMC, Utrecht
drs. Annelies Verdonkschot Tergooi ziekenhuis, Blaricum
prof dr Hans A.M. Brölmann Amsterdam UMC, Amsterdam

Contact

hooker.a@zaansmc.nl, a.b.hooker@hotmail.com

Belangenverstrengeling

De studie werd financieel mogelijk gemaakt door de stichting Wetenschappelijk Onderzoek Gynaecologenmaatschap Amsterdam West (SWOGA), OLVG Oost.

Hyalobarrier® Gel Endo werd beschikbaar gesteld door de fabrikant, Anika Therapeutics.

Beide hadden geen invloed in de opzet, uitvoering, analyse en interpretatie van data of resultaten. De auteurs alleen zijn verantwoordelijk voor de inhoud van dit artikel.