

# Myomen: een update

Etiologie, beeldvorming en behandeling

## Voorbehandeling? Zo ja, waarmee?

3 februari 2017

Marleen de Lange, gynaecoloog  
Academisch Medisch Centrum, Amsterdam  
Bergman Clinics Vrouwenzorg, Amsterdam

# Disclosure

Potentiële belangenverstrengeling	Geen
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen

# Voorbehandeling?

- Wie behandelt er nu voor?
  - uterus extirpatie (uterus myomatosus)
  - TCRM
  - myoom enucleatie
- Waarmee behandelt u voor?
  - GnRHa – Zoladex, Lucrin®
  - ulipristal acetaat – Esmya®

# Voorbehandeling – waarmee?

## GnRH analogen

- Lucrin® , Zoladex® - injecties
- ↑apoptose, ↓angiogenese, ook effect op normaal myometrium
- 40% opvliegers
- €409,-/3 maanden

**gosereline** | ATC: L02AE03  
Groep: Hormonen van de hypothalamus

**Samenstelling**

Toedieningsvorm	Sterkte
<b>Zoladex</b>	
<i>(als acetaat)</i>	
Implantatiestift	3,6 mg
Implantatiestift	10,8 mg

## Ulipristal – progesteron receptor modulator

- Esmya® - tabletten
- ↑apoptose, ↓ cel proliferatie, ↓ groeifactoren, alleen effect op myoom
- 11% opvliegers
- €441,-/3 maanden

**ulipristal 5 mg** | ATC: G03XB02  
Groep: Progestagenen

**Samenstelling**

Toedieningsvorm	Sterkte
<b>Esmya</b>	
<i>(acetaat)</i>	
Tablet	5 mg

# Voorbehandeling – waarmee?

Advies Farmacotherapeutisch Kompas:

- ulipristal alternatief voor GnRH $\alpha$
- effect op bloedverlies en afname myoom volume is gelijk
- effect ulipristal op resultaat operatieve uitkomst niet onderzocht

## Advies

Bij de preoperatieve medicamenteuze voorbehandeling van uterusmyomen is ulipristal een alternatief voor de standaardbehandeling met GnRH-agonisten. Bij gebruik van ulipristal is de vermindering van het bloedverlies uit de uterus en de vermindering van de omvang van de myomen vergelijkbaar ten opzichte van GnRH-agonisten. Het effect van de voorbehandeling met ulipristal op het resultaat van de operatieve ingrepen bij myomen is nog niet onderzocht. Ten opzichte van leuproreline treedt bij gebruik van ulipristal minder sterke suppressie van estradiol op en de ten gevolge hiervan aan de overgang gerelateerde bijwerkingen. De langetermijngevolgen, met name ten aanzien van het endometrium, zijn voor ulipristal echter nog niet bekend.

# Voorbehandeling – waarom?

- bloeden stoppen?
  - ongemak patiënte – bloedverlies
  - anemie behandelen
  - evt. wachtlijst overbruggen
- operatie beïnvloeden?
  - uterus extirpatie
  - myoom enucleatie
  - TCRM
- **als bovenstaande n.v.t.: geen voorbehandeling!**

# Voorbehandeling – waarom?

## Bloeding stoppen

- ulipristal en GnRHa **gelijke** effectiviteit
- met ulipristal → significant **sneller** droog
  - amenorroe na 7 dagen met ulipristal (mediaan)
  - amenorroe na 21 dagen met GnRHa (mediaan)

## Anemie corrigeren

- GnRHa en ulipristal beide bewezen **effectief**  
maar: mét Fe<sup>++</sup> suppletie, ook in placebo groep Hb↑

# Voorbehandeling – waarom?

## Beïnvloeden ingreep - volume

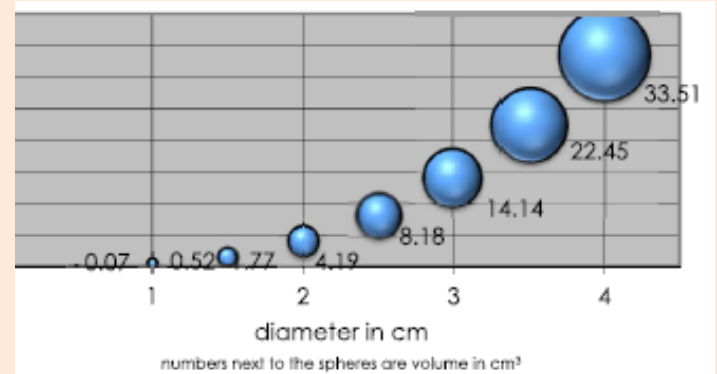
- GnRHa
  - afname myoom volume 53% (36-69%)
  - afname uterus volume 47% (35-57%)
- ulipristal
  - afname myoom volume 36% (mediaan; 11-58%)
  - afname uterus volume 20% (mediaan; 3-40%)
- volume afname na voorbehandeling met GnRHa beter voorspelbaar



# Voorbehandeling – waarom?

Beïnvloeden volume

$$\text{volume} = \frac{3}{4} \times \pi \times r^3$$



Emanuel 2015 Best Pract Obst Gyn Oct 29(7):920-929

<b>Myoom</b>		
	ulipristal 36% volume afn.	GnRHa 53% volume afn.
diameter (cm)	diameter (cm)	diameter (cm)
3	2.6	2.3
4	3.5	3.1
5	4.3	3.8
6	5.2	4.6
7	6.1	5.4
8	6.9	6.1
9	7.8	6.9
10	8.7	7.7

<b>Uterus</b>		
	ulipristal 20% volume afn.	GnRHa 47% volume afn.
diameter (cm)	diameter (cm)	diameter (cm)
8	7.5	6.5
10	9	8
12	11	9.5
14	13	11
16	15	13
20	18.5	16

# Voorbehandeling – waarom?

Beïnvloeden ingreep –

- bloedverlies
- operatie duur
- operatie gemak – snijvlak
- complicaties

# Voorbehandeling – waarom?

Beïnvloeden ingreep: evidence – uterus extirpatie

- GnRHa
  - ↓ TBV (significant, niet klinisch relevant, 58 ml)
  - ↓ mediane incisie (OR 0.36)
  - ↑ vaginale uterus extirpatie (OR 4.7)
  - ↓ opname duur (1 dag)
- ulipristal
  - geen vergelijkende studies gepubliceerd

# Voorbehandeling – waarom?

## Aanbeveling – uterus extirpatie

- *NVOG 2017 “overweeg bij een laparoscopische hysterectomie bij uterus myomatosus een GnRHa als voorbehandeling, met als doel:  
minder bloedverlies, kortere operatieduur en/of volume reductie van de uterus”*
  - min. 3 maanden voorbehandelen
  - als volume verkleining doel is: voorkeur GnRHa t.o.v. ulipristal

# Voorbehandeling – waarom?

Beïnvloeden ingreep: evidence – TCRM

- GnRHa
  - vs niets: **geen verschil** in compleetheid resectie
  - vs niets: betere tevredenheid dokter
  - ↓ duur ingreep (significant, niet klinisch relevant, 6 min)
  - bij myomen >4cm mgl wel voordeel
- ulipristal
  - vs GnRHa: **geen verschil** in veiligheid/effectiviteit (compleetheid, fluid deficit, tijd)
  - vs GnRHa & niets: **geen verschil** in compleetheid resectie
  - complexe myomen ulipristal vs niets: **grotere kans compleetheid resectie (92 vs 68%)**

Muzii et al Fert Ster 2011;94(4):1496-99

Mavrelos et al Hum Repr 2011;25(9):2264-69

Sancho et al Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016 Mar;198:127-30

Ferrero et al J Min Invasive Gynecol 2016 Mar-Apr;23(3):390-5

Bizzarri et al Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2015 Sep;192:22-6

# Voorbehandeling – waarom?

## Aanbeveling - TCRM

- *NVOG 2006 “Gezien hoge kosten en bijwerkingen GnRH-analoga, zinnig om indicaties te stellen en toediening te beperken tot geselecteerde groep. Premedicatie valt te overwegen bij:*
  - myomen met een doorsnede van 4 cm of meer
  - een ongunstige ligging in het cavum uteri, bijvoorbeeld de tubahoek
  - anemie door bloedingsafwijkingen
  - myomen van type II

- TCRM studie – loopt!



# Voorbehandeling – waarom?

## Beïnvloeden ingreep: evidence - myomectomie

- GnRHa
  - ↓ mediane incisie (OR 0.11)
  - vs niets: geen verschil ok tijd, minder bloedverlies (83 ml) (Chen 2011)
  - vs niets: kortere ok tijd (-23 min), minder bloederverlies (170 ml) (Wen-Chun)
  - vs niets: geen verschil ok tijd / bloedverlies (Bassaw)
- ulipristal
  - vs niets: kortere ok tijd (-22 min), minder bloedverlies (141 ml) (Ferrero)

# Voorbehandeling – waarom?

## Aanbeveling – myomectomie

- ontbreekt op dit moment
- Myomex studie -- 3 maart!
  - RCT ulipristal vs GnRHa
  - laparoscopische myoom enucleatie



### INCLUSIECRITERIA

- Pre-menopauzale vrouwen
- Leeftijd:  $\geq$  18 jaar
- Geplande laparoscopische myomectomie
- Maximaal 2 myomen type 3, 4, 5, 6 of 2-5 (FIGO PALM-COEIN classificatie)\*
- Grootte: 5-12 cm

\*Overige myomen mogen aanwezig zijn indien: type 7 myoom, niet klinisch relevant of niet reseceerbaar

### EXCLUSIECRITERIA

- Zwangerschap
- Verdenking op maligniteit
- Type 0-2 myomen  $\geq$  2 cm
- Gebruik van hormonale middelen
- Gebruik van NSAID's of antistollingsmiddelen
- Stollingsziekten
- Contra-indicaties voor laparoscopische chirurgie of oorzaken voor complicaties
- Allergie voor leuprolide acetate of Ulipristal



# Doorbehandeling?

Medicamenteuze therapie met ulipristal

- 1 dd 5 mg, ged. 12 weken, max. 4 maal

PEARL IV - veiligheid en effectiviteits studie

- P ♀, min 1 myoom  $\geq 3$  cm,  $\leq 12$  cm; uterus max cf 16 weken (2/3 ns); PBAC  $>100$
- I 5 mg ulipristal, vlgs protocol
- C 10 mg ulipristal, vlgs protocol
- O percentage ♀ met amenorroe na 4 maal 12 wkn ulipristal

# Doorbehandeling?

## PEARL IV – uitkomsten ulipristal 5 mg

- amenorroe tijdens ‘kuren’ 75 – 85%
  - PBAC na 4<sup>e</sup> ‘kuur’ verbeterd, blijft >100 (300 → 139)
  - “klinisch significante” volume afname van  $\geq 25\%$   
3 grootste myomen 78%
  - verbetering pijn score
  - verbetering UFS QoL & HR QoL score
- 
- veelbelovend, maar:
    - niet vergeleken met andere medicamenteuze therapie (oac, progestativa, Mirena)
    - max  $\varnothing$  3 myomen: 5,6 cm, max  $\varnothing$  uterus: 8 cm
    - kosten? anticonceptie?

# Doorbehandeling – studie?

Project idee ZonMw – uitwerking geaccordeerd

medicamenteuze therapie myomen  
(ulipristal, intermitterend, 4 maal 12 weken)

vs

invasieve therapie  
(uterus extirpatie, myoom enucleatie, embolisatie)

draagvlak? – heden enquête, waarvoor dank!

# Take home message voorbehandeling myomen

- voorbehandeling alleen op indicatie
- weinig goede kwaliteit studies – ulipristal, GnRHa
- bij anemie / noodzaak controle bloedverlies
  - ulipristal sneller effect, minder bijwerkingen, oraal
  - vergeet ijzersuppletie niet!
- om operatieve uitkomst gunstig te beïnvloeden:
  - aangetoond voordeel GnRHa voor hysterectomie, myomectomie
  - volume effect GnRHa beter voorspelbaar
  - geen bewezen voordeel bij niet-complexe TCRM

→ **meer studies nodig!**

# Referenties

- Donnez J et al Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate; Fertil Steril 2016 Jan;105(1):165-173
- Donnez J. et al Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery; PEARL I. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):409-20.
- Donnez J. et al Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids;PEARL II. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):421-32..
- Benagiano G. et al Zoladex (GOSERELIN ACETATE) AND THE ANEMIC PATIENT: RESULTS OF A MULTICENTER FIBROID STUDY. Fertil steril. 1996 aug;66(2):223-9.
- Muneyyirci-Delale O. et al Goserelin acetate 10.8 mg plus iron versus iron monotherapy prior to surgery in premenopausal women with iron-deficiency anemia due to uterine leiomyomas: results from a Phase III, randomized, multicenter, double-blind, controlled trial. Clin Ther. 2007 Aug;29(8):1682-91.
- Lethaby AE et al. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2008 Apr;22(2):307-31.
- Lethaby AE et al Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. BJOG. 2002 Oct;109(10):1097-108.
- Lethaby AE et al Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD000547.
- Marvelos D et al The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. Hum Reprod. 2010 Sep;25(9):2264-9..
- Muzii L et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. Fertil Steril. 2010 Sep;94(4):1496-9..
- Richtlijn Hevig Menstrueel Bloedverlies, NVOG/NVvR, 2013
- Modelprotocol Submucuze myomen, diagnostiek en therapie. NVOG 2006
- Murat Naki M1, Tekcan C, Ozcan N, Cebi M. Fertil Steril. 2010 Jun;94(1):371-4. Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes.
- Zapata LB1, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Contraception. 2010 Jul;82(1):41-55. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review.
- Machado RB, de Souza IM, Beltrame A, Bernardes CR, Morimoto MS, Santana N. Gynecol Endocrinol. 2013 May;29(5): 492-5 The levonorgestrel-releasing intrauterine system: its effect on the number of hysterectomies performed in perimenopausal women with uterine fibroids.
- Wen-Chun Chang et al 2015 J Min Invas Gynecol, vol 22, no 6, Sept/Oct
- Bassaw et al 2014 J Obstet Gynaecol jul;34(5):415-9
- Ferrero et al 2016 Eur J Obstet Gynel Reprod Biol 205; 43-47
- Kriplani A1, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Int J Gynaecol Obstet. 2012 Jan;116(1):35-8. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma.



Vragen?

