

# Myomen: een update

Etiologie, beeldvorming en behandeling

## Voorbehandeling & ulipristal langdurig

25 januari 2019

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 preoperatief voor?
  - uterus extirpatie (uterus myomatosus)
  - TCRM
  - myoom enucleatie – tomisch/scopisch
- Waarmee behandelt u voor?
  - GnRHa – Zoladex, Lucrin®
  - ulipristal acetaat – Esmya®

# Ulipristal langdurig

- Wie heeft sinds advies EMA nog medicamenteuze/conservatieve behandeling van symptomatische uterus myomatosis d.m.v. ulipristal/Esmya gestart?
- Wie heeft patiënten opgeroepen om behandeling te staken / leverwaarden te bepalen?

# Voorbehandeling & medicamenteuze behandeling

## Voorbehandeling

- alleen met een doel
  - bloedverlies stoppen
  - anemie bestrijden
  - ingreep gunstig beïnvloeden
- GnRH $\alpha$  – meer bijwerkingen, betere volume afname
- ulipristal – normo-oestrogeen, snellere controle bloeding, slechtere voorspelbaarheid effect myoom/volume

## Medicamenteuze behandeling

- bloedingsklachten
  - alle hormonale contraceptie ip geschikt
- bulk / mechanische klachten
  - GnRH $\alpha$  – als perimenopauzaal, tijdelijk/omkeerbaar effect
  - ulipristal – bij voorkeur in studie verband, Myomex 2

# Voorbehandeling – waarmee?

## GnRH agonist

### Indicaties

- Preoperatief bij fibromyomen van de uterus.

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

## Ulipristal

### Indicaties

- Eén preoperatieve behandelcyclus van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- Intermittierende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd, als een operatie niet wenselijk is.

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

# Voorbehandeling – waarom?

## Bloeden stoppen?

- ongemak patiënte – bloedverlies
- anemie preoperatief corrigeren
- evt. wachtlijst overbruggen

## Gunstig beïnvloeden ingreep?

- uterus extirpatie / myoom enucleatie / TCRM
  - kleiner myoom / kleinere uterus
  - minder bloedverlies tijdens ingreep
- 
- **als bovenstaande n.v.t.: geen voorbehandeling!**

# Voorbehandeling – bloedverlies/anemie

## 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 **beiden** bewezen **effectief**  
maar: mét Fe<sup>++</sup> suppletie, ook in placebo groep Hb↑



# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## Ingreep

- uterus extirpatie – AUE, VUE, TLH
- myomectomie – scopisch, tomisch
- TCRM

## Gunstig beïnvloeden?

- kleiner volume
  - myoom / myomen kleiner
  - gehele uterus kleiner
- minder bloedverlies?
- snellere ingreep?
- operatie gemak?
- minder complicaties?

# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## Myoom volume

- na **GnRHa 35 – 53%** volume afname
  - 53% (36-69%) (Lethaby 2008)
  - 35% (14,7 – 48,6%) (Lee 2017)
  
- na **ulipristal 12,4 – 36%** volume afname
  - 12,4% (-14,52 – 40,5%) (Lee 2017)
  - 13% (-16,8 - 36,7%) (Yun 2018)
    - 60,5% van ptn had volume afname
    - 39,5 % van ptn geen afname of zelfs toename
  - 31,8% (+/- 10,9%) (Ferrero 2016)
  - 36% (11- 58%) (Donnez 2012)
  - 36% (-98 - 237%) (Brun 2018)
    - myoom >8 cm voorspellende factor voor non-response

# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

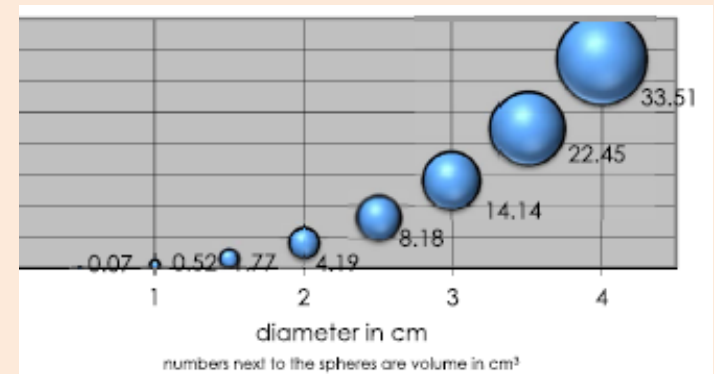
## Uterus volume

- na **GnRHa 47%** volume afname
  - 47% (35-57%) (Lethaby 2008, Donnez 2012)
- na **ulipristal 20%** volume afname
  - 20% (3-40%) (Donnez 2012)
  - 20% median (Donnez 2016)
- volume afname na voorbehandeling met GnRHa beter voorspelbaar, zowel voor myoom als voor gehele uterus

# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## Afname volume vertaald naar afname diameter

- myoom **10 cm** diameter = 523 cm<sup>3</sup> volume
  - **12%** volume afname → 460 cm<sup>3</sup> = diameter **9,6 cm** (ulipristal)
  - **35%** volume afname → 339 cm<sup>3</sup> = diameter **8,7 cm** (ulipristal/GnRHa)
  - **53%** volume afname → 245 cm<sup>3</sup> = diameter **7,8 cm** (GnRHa)
- myoom **5 cm** diameter = 65 cm<sup>3</sup> volume
  - → **12%** volume afname → 57 cm<sup>3</sup> → diameter **4,8 cm** (ulipristal)
  - → **35%** volume afname → 42 cm<sup>3</sup> → diameter **4,3 cm** (ulipristal/GnRHa)
  - → **53%** volume afname → 30 cm<sup>3</sup> → diameter **3,8 cm** (GnRHa)



# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## Uterus extirpatie – evidence

- 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 studies gepubliceerd
  - 1 abstract: operatie tijd zou korter zijn, niet vermeld hoeveel

# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## Aanbeveling – uterus extirpatie

- *NVOG 2017 “overweeg voorbehandeling met GnRHa bij een laparoscopische hysterectomie wegens uterus myomatosus ter volume reductie, ten einde minder peri operatief bloedverlies en een kortere operatieduur te bewerkstellingen.*
  - min. 3 maanden voorbehandelen
  - evalueer aan het einde van de voorbehandeling met GnRHa opnieuw of de gekozen operatiemethode nog de juiste is.
  - als volumeverkleining van de uterus het doel is van de voorbehandeling heeft het gebruik van GnRHa de voorkeur boven ulipristal.

# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## TCRM – evidence

- 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, intravasatie, tijd)
  - vs GnRHa & niets: **geen verschil** in compleetheid resectie
  - complexe myomen ulipristal vs niets: **grotere kans compleetheid** resectie (92 vs 68%)

# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## 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 – uitkomsten volgen



# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## Myomectomie – evidence

- 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)
- Syst. review voorbehandeling myomectomie – de Milliano et al
  - GnRHa 23 studies - ↓ TVB, tomie: ↓ adhesies, ↓ transfusie
  - ulipristal 2 studies - ↓ TVB, ↓ transfusie

# Voorbehandeling – ingreep gunstig beïnvloeden

## Aanbeveling – myomectomie

- ontbreekt op dit moment
- Myomex studie – publicatie volgt!
  - RCT ulipristal vs GnRHa
  - laparoscopische myoom enucleatie
  - primaire uitkomst maat
    - peroperatief bloedverlies
  - secundaire uitkomst maten
    - volume afname myoom
    - hecht duur
    - totale operatie duur
    - 'chirurgisch gemak'



# Medicamenteuze behandeling

## Indicatie voor behandeling?

- hevige menstruaties
- pijnklachten
- mechanische klachten
- fertiliteitsbelemmering
- contra-indicatie voor invasieve therapie
  
- geen klachten? geen behandeling

# Medicamenteuze behandeling

## hormonale anticonceptie – evidence

- oac
- Mirena
  - Mirena vs M30
    - betere bloedingscontrole Mirena
      - ml bloedverlies Mirena 240 → 19 ml
      - ml bloedverlies M30 202 → 193 ml
      - PBAC Mirena 303 → 33
      - PBAC M30 345 → 154
    - Health related QoL gelijk verbeterd
- Implanon
  - geen studies

# Medicamenteuze behandeling

## overig hormonaal – evidence

- orgametril (lynesterol)
  - orgametril vs GnRHa preoperatief
  - gelijke uitkomst m.b.t. overall clinical improvement
    - pijn
    - bloedingen
    - mechanische klachten
- GnRHa
  - effectief verbeteren myoom gerelateerde klachten
  - postmenopauze inductie – vanaf ?48-50 jaar te overwegen?
- ulipristal
  - PEARL IV
  - bewezen effectief m.b.t.
    - verbetering bloedingsklachten / pijn / volume / HR QoL / UFS QoL

# Medicamenteuze behandeling – ulipristal

## Nieuwe behandeling, bijwerkingen lange termijn

- PAEC
  - progesterone receptor modulator associated endometrial changes
  - systematic review – f/u na 4 kuren ulipristal geen irreversibele (pre-)maligne afwijkingen endometrium
    - veelal korte termijn, lange follow up nog niet bekend
- leverfunctiestoornis

# Medicamenteuze behandeling – ulipristal

26/07/2018  
EMA/482522/2018

**Esmya: nieuwe maatregelen om risico op zeldzame maar ernstige leverschade tot minimum te beperken**  
EMA rondt beoordeling van geneesmiddel voor uteriene fibromen af

De maatregelen omvatten: contra-indicatie bij vrouwen met bekende leverproblemen; leverfunctietests vóór, tijdens en na beëindiging van de behandeling; een kaart om patiënten te informeren over de noodzaak van levercontrole en hen erop te wijzen dat ze contact moeten opnemen met hun arts als ze symptomen van leverschade krijgen. Daarnaast werd het gebruik van het geneesmiddel voor meer dan één behandelingskuur beperkt tot vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgische behandeling.

---

<sup>1</sup> In acht gevallen van ernstige leverschade heeft Esmya mogelijk een rol gespeeld. Tot op heden zijn naar schatting ongeveer 765 000 patiënten met Esmya behandeld.

# Medicamenteuze behandeling – ulipristal



## Concept module ulipristal – ter autorisatie

- ip ulipristal alleen kortdurend, weeg af tegen alternatieven, zowel bij voorbehandeling als medicamenteuze optie
- overweeg alleen langdurig (4 behandel periodes van 3 maanden 1dd1 5 mg, interval 2x menstruatie) ulipristal
  - als operatie niet mogelijk
  - alternatieve conservatieve opties
    - niet de voorkeur hebben
    - niet effectief gebleken zijn
- veiligheid endometrium bij gebruik >4 maal behandelperiode niet bekend
- leverproblemen vormen contra-indicatie; voor, tijdens en na ulipristal gebruik controle leverwaarden
- geef bij wens tot langdurige (>12 mnd) conservatieve behandeling voorkeur aan andere conservatieve therapieën

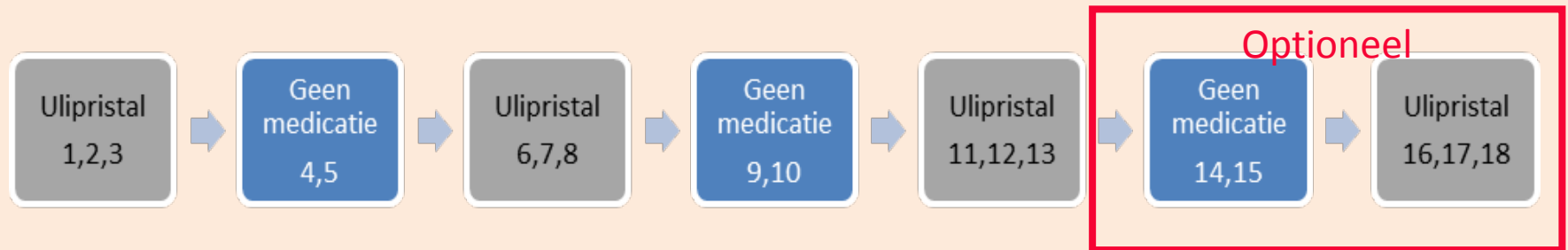




# Ulipristal vs. Standaard chirurgie in de behandeling van symptomatische myomen

## Studie opzet

- Multicenter
- Gerandomiseerd UPA : chirurgie → 2:1
  - UPA: 119
  - 5 mg, kuren van 3 maanden met pauze van 2 maanden



- Chirurgie: 60
- Hysterectomie / Myomectomie / Embolisatie
- Follow up tot 24 maanden na start behandeling



## Ulipristal vs. Standaard chirurgie in de behandeling van symptomatische myomen

### Uitkomstmaten

- Primair:

1. Myoomgerelateerde kwaliteit van leven via Symptom Severity Score (SSS) als onderdeel van de Uterine Fibroid Quality of Life (UFS-QoL) vragenlijst bij 24 maanden follow up
2. Kosten effectiviteit analyse

- Secundair

- Overige QoL parameters
- Effect op myoom specifieke klachten
- Re-interventie ratio en 'conversie' ratio
- Patiënt preferentie en tevredenheid
- Complicaties/bijwerkingen
- Effect van UPA op leverfunctie
- Subgroep analyse



## Ulipristal vs. Standaard chirurgie in de behandeling van symptomatische myomen

### Deelnemende Centra (coördinerend gynaecoloog)

- VUmc, Amsterdam (W.J.K. Hehenkamp)
- AMC, Amsterdam (M.E. de Lange)
- Catharina ZH, Eindhoven (H.A.A.M. van Vliet)
- Deventer ZH, Deventer (L.F. van der Voet)
- Gelre ziekenhuizen, Apeldoorn (G. van de Pol)
- Flevoziekenhuis, Almere (M. van Baal)
- Ter Gooi ZH, Blaricum (N.W. Huisman)
- Jeroen Bosch ZH, Den Bosch (J.W. van der Steeg)
- Maxima MC, Veldhoven (M.Y. Bongers)
- Rijnstate, Arnhem (F.P.H.L.J. Dijkhuizen)
- St. Antonius ZH, Nieuwegein (G.C.M. Graziosi)
- Groene Hart ZH, Gouda (C.A.H. Janssen)
- Zuyderland ziekenhuis, Heerlen (N.A.C. Smeets)
- Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht (G.C.R. van Hoecke)

# Take home message

## Voorbehandeling

- alleen met een doel
  - bloedverlies stoppen
  - anemie bestrijden
  - ingreep gunstig beïnvloeden
- GnRH $\alpha$  – meer bijwerkingen, betere volume afname
- ulipristal – normo-oestrogeen, snellere controle bloeding, slechtere voorspelbaarheid effect myoom/volume

## Medicamenteuze behandeling

- bloedingsklachten
  - alle hormonale contraceptie ip geschikt
- bulk / mechanische klachten
  - GnRH $\alpha$  – als perimenopauzaal, tijdelijk/omkeerbaar effect
  - ulipristal – bij voorkeur in studie verband, Myomex 2

# 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 IGoserelin 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 Submukeuze myomen, diagnostiek en therapei. 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?

