

Module ULIPRISTAL

Behorende bij richtlijn Hevig Menstrueel Bloedverlies

Leeswijzer:

Onderstaande conceprichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (i.p.v. hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Er loopt op dit moment een NVOG Consortium-studie, de MYOMEX-2, naar het gebruik van ulipristal vergeleken met standaard chirurgische behandeling. De NVOG adviseert centra om aan deze studie deel te nemen. Zie voor nadere informatie omtrent deze studie: www.zorgevaluatienederland.nl

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van ulipristal als (langdurige) medicamenteuze behandeling voor patiënten met hevig menstrueel bloedverlies bij een uterus myomatosus?

Aanbevelingen

Weeg, indien er een indicatie is voor kortdurende behandeling (max. 3 maanden) ter behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij uterus myomatosus, ulipristal 5 mg per dag naast andere behandelingen in samenspraak met de andere behandelingen.

Geef aan vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en uterus myomatosus, die in aanmerking komen voor operatieve behandeling van de myomen, maximaal 1 behandelperiode (3 maanden) van ulipristal 5 mg dagelijks als voorbehandeling op de chirurgische ingreep.

Overweeg langduriger behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met uterus myomatosus met ulipristal, slechts bij vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgische behandeling en wanneer andere conservatieve behandelingen niet de voorkeur hebben of niet effectief waren. De behandelduur van ulipristal kan in dat geval maximaal 4 behandelperiodes van 3 maanden beslaan, waarbij er tussen de behandelperiodes een medicatievrij interval met daarin 2 menstruaties (1 menstruatiecycclus) moet worden ingelast.

Leg uit dat de veiligheid voor het endometrium bij gebruik van ulipristal langer dan 4 behandelperiodes van 3 maanden (met een medicatievrij interval met daarin 2

menstruaties oftewel 1 menstruatiecyclus) niet bekend is.

Leg uit dat leverproblemen een contra-indicatie zijn voor het gebruik van ulipristal en dat voor, tijdens en na het gebruik van ulipristal leverwaarden in het bloed gecontroleerd dienen te worden.

Start geen behandeling met ulipristal wanneer de serum lever transaminasen hoger zijn dan tweemaal de bovenste limiet van normaal.

Staak een behandeling met ulipristal wanneer de serum lever transaminasen hoger zijn dan driemaal de bovenste limiet van normaal.

Licht vrouwen die ulipristal gebruiken voor over wat tekenen en symptomen van leverschade zijn en bepaal leverfuncties zodra deze tekenen zich voordoen.

Leg uit dat er geen data bekend zijn over de effectiviteit en veiligheid van ulipristal bij aaneengesloten gebruik langer dan 3 maanden.

Geef bij wens tot langdurige (langer dan een jaar) conservatieve behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met uterus myomatosus de voorkeur aan andere conservatieve therapieën dan ulipristal.

Inleiding

Myomen zijn veel voorkomende goedaardige tumoren van de uterus. Zij zijn geassocieerd met hevig en irregulair menstrueel bloedverlies. Bijna de helft van de uterusectomies wordt gedaan om redenen van bloedverlies door myomen. Behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij myomen kan ook medicamenteus, bijvoorbeeld hormonaal of met gonadotrofine agonisten of tranexaminezuur. Al deze medicamenten hebben hun bijwerkingen en het ene is effectiever dan het andere. Ulipristal ofwel ulipristalacetaat (UPA) is een progesteron receptor modulator, die in het verleden wel gebruikt is als (kortdurende) voorbehandeling van myomen voor chirurgie. Daarbij bleek dat ulipristal snel een effectieve reductie van menstrueel bloedverlies geeft. De vraag ligt nu voor of langdurig gebruik van ulipristal ook effectief en veilig is bij de behandeling van myomen, zodat chirurgie wellicht vermeden kan worden, hetgeen gezondheidswinst en kostenreductie met zich mee zou brengen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

PICO:

- P patiënten met een uterus myomatosus en hevig menstrueel bloedverlies
- I ulipristal 5 of 10 mg
- C GnRH of placebo
- O reductie bloedverlies (primaire uitkomstmaat), reductie pijnklachten (VAS), afname volume myomen, bijwerkingen (zoals opvliegers en nachtzweeten, QOL (quality of life oftewel kwaliteit van leven), kosten) en veiligheid voor het endometrium

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte reductie van menstrueel bloedverlies en het effect op het endometrium voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en reductie pijnklachten, bijwerkingen, kwaliteit van leven en kosten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Indien van toepassing:

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Amenorroe valt onder de uitkomstmaat reductie menstrueel bloedverlies. Zoals beschreven in module HMB (Hevig Menstrueel Bloedverlies) – ‘niet beeldvormende diagnostiek’, wordt de menstruatiescorekaart gebruikt om onderscheid te maken tussen normaal menstrueel bloedverlies en HMB en wordt er een afkapwaarde van 150 gehanteerd.

Per uitkomstmaat:

De werkgroep definieerde een reductie in bloedverlies van 20 – 25% als een klinisch (patiënt) relevant verschil (zie module HMB – ‘niet beeldvormende diagnostiek’).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley)] is op 22 juni 2016 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en andere vergelijkende studies vanaf 1980. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 316 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Komen de studiepopulatie, interventie en controle overeen met de PICO?
- Geeft de studie een antwoord op de uitgangsvraag?
- Betreft het origineel onderzoek?

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 29 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 7 studies definitief geselecteerd.

7 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabellen.

Samenvatting literatuur

Donnez 2012 (ulipristal vs placebo) PEARL I

Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde fase 3 studie naar de effecten van ulipristal acetaat (UPA) 5 en 10 mg 1 dd 1 tablet, vergeleken met placebo 1 dd 1 tablet als voorbehandeling van vrouwen die gepland zijn voor myoomchirurgie (meest myomectomie of hysterectomie). 242 vrouwen van 18-50 jaar met minimaal 1 myoom > 3 cm, maar < 10 cm en hevig menstrueel bloedverlies geobjectiveerd met PBAC-score (>100) werden gerandomiseerd. De behandelduur was 13 weken (waarna aansluitend de chirurgie gepland werd) en er waren nog twee follow-up-momenten bij resp. 26 en 38 weken. De primaire uitkomstmaten waren het percentage vrouwen met een PBAC < 75 bij 13 weken en de verandering in

myoomvolume bij 13 weken t.o.v. baseline. Secundaire uitkomstmaten waren verandering in mediane PBAC- score, het percentage vrouwen met amenorroe, de tijd tot dat het hevig menstrueel bloedverlies onder controle was (gedefinieerd als PBAC < 75), percentage vrouwen met > 25% reductie in myoomvolume, verandering in Hb, pijnklachten en QOL (discomfort). Ook werden endometriumdikte en endometriumhistologie bekeken.

Barlow 2014 (ulipristal vs placebo) PEARL I aanvulling bloedingspatronen

Het betreft dezelfde studie als bovengenoemd (PEARL 1), maar hierin worden de nog niet eerder gepubliceerde data m.b.t. bloedingspatronen beschreven. Daarbij wordt gebruik gemaakt van de WHO-criteria, opgesteld door Belsey 1986. De uitkomstmaten zijn het percentage regulair bloedverlies, geen bloedverlies, infrequent bloedverlies, frequent bloedverlies, verlengd bloedverlies en irregulair bloedverlies (zie de evidencetabel voor de definities). De auteurs maken verder gebruik van de uitkomstmaat minimaal bloedverlies, gedefinieerd als een PBAC < 12 (maar > 0) en acceptabel bloedverlies, gedefinieerd als PBAC < 60 (maar > 0). Vervolgens gebruiken ze ook nog een samengestelde uitkomstmaat: geen bloedverlies en minimaal bloedverlies. Na 13 weken medicatiegebruik werden de PBAC-scores verder gevolgd en de resultaten bij 26 en 38 weken werden gerapporteerd.

Donnez 2012 (ulipristal vs GnRH) PEARL II

Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, non-inferioriteit-studie naar de effecten van ulipristal acetaat (UPA) 5 en 10 mg 1 dd 1 tablet, vergeleken met leuprolide acetaat (LEU) 3.75 mg i.m. eenmaal per maand, als voorbehandeling van vrouwen die gepland zijn voor myoomchirurgie (meest myomectomie of hysterectomie). 307 vrouwen van 18-50 jaar met minimaal 1 myoom > 3 cm, maar < 10 cm en hevig menstrueel bloedverlies, geobjectiveerd met PBAC-score (> 100), werden gerandomiseerd. De behandelduur was 13 weken (waarna aansluitend de chirurgie gepland werd) en adverse events werden tot 38 weken gevolgd. De primaire uitkomstmaat was het percentage vrouwen met een PBAC < 75 bij 13 weken. Secundaire uitkomstmaten waren het percentage vrouwen met amenorroe bij 13 weken, verandering in volume van de 3 grootste myomen, verandering in uterusvolume, pijnklachten, QOL, Hb, serum oestradiol, endometriumdikte en endometriumhistologie.

Nieman 2011 (ulipristal vs placebo)

Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde fase 2b studie naar de effecten van ulipristal acetaat (UPA) 10 en 20 mg (1 dd 1 tablet) als voorbehandeling van vrouwen die gepland zijn voor myoomchirurgie (meest myomectomie of hysterectomie). 42 ovulatoire vrouwen van 25-50 jaar met klachten van myomen (mechanisch, pijn, hevig menstrueel bloedverlies of anemie) werden gerandomiseerd. Primaire uitkomstmaat was verandering in myoomvolume. Secundaire uitkomstmaten waren amenorroe, QOL, Hb, bijwerkingen, endometriumhistologie en diverse laboratoriumwaarden, waaronder hormonale waarden en leverfuncties. Na 3 maanden volgde in principe chirurgie, maar de vrouwen die daar toch vanaf zagen, konden nog 3 maanden doorgaan (extended use) met de dosering UPA die ze in de eerste fase hadden gehad of, in geval van placebo in de 1^e fase kon er worden gerandomiseerd tussen UPA 10 en 20 mg. Deze vrouwen werden nog tot 6 maanden gevolgd voor de diverse uitkomstmaten.

Donnez 2014 (PEARL III extension)

Het betreft een long-term-open-label fase 3 studie, die gevolgd werd door een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie waarbij 10 mg ulipristal werd gebruikt gedurende 3 maanden waarbij vervolgens gerandomiseerd werd tussen het gebruik van 10 dagen NETA (norethisterone acetate) of een placebo. Na 1 behandelperiode konden vrouwen zelf kiezen of zij nog 3 behandelperiodes (met een medicatievrij interval tot aan de 2^{de} menstruatie volgend op de voorgaande behandelperiode) met ulipristal kregen. 209 vrouwen met myomen en hevig menstrueel bloedverlies werden geïnccludeerd. 132 vrouwen zaten in de extension groep, waarbij 107 vrouwen 4 behandelingen met ulipristal kregen. De primaire uitkomstmaat was amenorroe. Secundaire uitkomstmaten waren myoomvolume, pijn, QoL, bijwerkingen en veranderingen van het endometrium. Voor het beantwoorden van de uitgangsvraag worden alleen de vrouwen beschreven die met ulipristal werden behandeld (observationale studie). De vervolgbehandeling met NETA werd niet meegenomen in de beschrijving van de resultaten.

Donnez 2015 (PEARL IV) (2 behandelperiodes)

Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijkende fase 3 studie naar de effecten en veiligheid van ulipristal acetaat (UPA) 5 en 10 mg (1 dd 1 tabl.) als behandeling van myomen tijdens en na 2 behandelperiodes van elk 12 weken, waarbij de 2^e periode gestart werd bij de 2^e menstruatie in het medicatie vrije interval. De primaire uitkomstmaat was het percentage amenorroe aan het einde van de 2 behandelperiodes. Secundaire uitkomstmaten waren controlled bleeding (gedefinieerd als geen episodes van hevig menstrueel bloedverlies en maximaal 8 dagen bloedverlies gedurende de laatste 56 dagen van een behandelperiode), tijd tot amenorroe, PBAC-score, uterus en myoom- volume en het percentage vrouwen met > 25% afname in uterus en myoomvolume, pijn, QOL en adverse events (algemeen en op endometriumniveau).

Donnez 2016 (PEARL IV) (4 behandelperiodes)

Het betreft een dubbelblinde, gerandomiseerde, vergelijkende fase 3 studie naar de effecten en veiligheid van ulipristal acetaat (UPA) 5 en 10 mg (1 dd 1 tabl.) als behandeling van myomen tijdens en na 4 behandelperiodes van elk 12 weken, waarbij de volgende periode gestart werd bij de 2^e menstruatie in het medicatie vrije interval. De resultaten van de eerste 2 behandelcycli werden al beschreven in Donnez 2015. De primaire uitkomstmaat was het percentage amenorroe aan het einde van de behandelperiodes en bij follow-up 3 maanden na de laatste behandeling. Secundaire uitkomstmaten waren controlled bleeding (gedefinieerd als geen episodes van hevig menstrueel bloedverlies en maximaal 8 dagen bloedverlies gedurende de laatste 56 dagen van een behandelperiode), PBAC-score, percentage vrouwen met > 25% afname myoomvolume (van de 3 grootste myomen), pijn, QOL en adverse events (algemeen en op endometriumniveau).

Resultaten

Reductie menstrueel bloedverlies:

Donnez 2012 (ulipristal vs placebo) PEARL I: het percentage vrouwen met een PBAC < 75 na 13 weken was 91%, 92% en 19% voor resp. UPA 5, 10 en placebo, hetgeen inhoudt dat zowel ulipristal 5 mg als 10 mg effectiever is dan placebo ($p < 0.001$). Verandering in mediane PBAC in 28 daagse periodes tussen de 9-12 weken t.o.v. baseline waren -329, -

326 en -59 punten voor resp. UPA 5, 10 en placebo, waarbij beide behandelgroepen significant verschillend waren t.o.v. placebo ($p < 0.001$). Het percentage amenorroe (PBAC < 2) bij week 9-12 was 73%, 82% en 6% voor resp. UPA 5, 10 en placebo, waarbij beide behandelgroepen significant verschillend waren t.o.v. placebo ($p < 0.001$).

Barlow 2014 (onderdeel PEARL I): UPA 5 en 10 geven na 3 maanden gebruik resp.

51 en 63% amenorroe, 63% en 71% geen of minimaal bloedverlies (PBAC < 12) en in 78% en 81% acceptabel bloedverlies (PBAC < 60). In de placebogroep veranderde er vrijwel niets. In de follow-up bij 26 en 38 weken werd gezien dat de mediane PBAC-scores in de UPA-groepen weer terugkeerden richting baseline, maar niet volledig.

PBAC Base 13w 26w 38w

PLC: 376 336 312 236

UPA 5 386 0 235 187

UPA 10 330 0 215 157

(Zie ook PEARL 1, significant verschil ($p < 0.001$) behandelgroepen versus placebo bij 13 weken.)

Donnez 2012 (ulipristal vs GnNRH) PEARL II: het percentage vrouwen met een PBAC < 75 na 13 weken was 90%, 98% en 89% voor resp. UPA 5, 10 en LEU, hetgeen inhoudt dat UPA niet inferieur is aan LEU. Bij aanvullende superioriteit analyse bleek UPA 10 zelfs superieur aan LEU. Het percentage vrouwen met amenorroe in al de 3 opeenvolgende maanden was 75%, 89% en 80% voor resp. UPA 5, 10 en LEU. PBAC was 0 bij 13 weken in alle groepen, maar amenorroe werd sneller bereikt in de UPA 10 mg groep t.o.v. de andere groepen ($p < 0.001$).

Nieman 2011: amenorroe was een secundaire uitkomstmaat in deze studie en werd bereikt bij 62%, 92% en 0% resp. bij UPA 10,20 en placebo (PLC). Het verschil tussen de UPA groepen en PLC was significant ($p < 0.001$). In de extended use groep was er amenorroe in alle UPA-groepen.

Donnez 2014 (PEARL III extension)

Na 4 behandelcycli met UPA 10 mg had 90% een amenorroe.

Donnez 2015 (PEARL IV) (2 behandelperiodes)

Na 2 behandelperiodes van 12 weken had 62% van de vrouwen in de 5 mg groep en 73% in de 10 mg groep amenorroe. Dit verschil was statistisch significant ($p = 0.03$). De tijd tot amenorroe was ≤ 6 dagen in beide groepen. Het percentage vrouwen met controlled bleeding was vergelijkbaar in beide groepen, 81 vs 86%. De PBAC-score nam in beide groepen af met 87 en 85 punten resp. voor de 5 en 10 mg groep na 1 behandelperiode en 95 en 110 punten (t.o.v. baseline) na de 2^e behandelperiode. Of dit een significante afname t.o.v. baseline was, wordt niet vermeld, maar de verschillen waren onderling in elk geval niet significant.

Donnez 2016 (PEARL IV) (4 behandelperiodes)

Na 4 behandelperiodes van 12 weken had 49% van de vrouwen in de UPA 5 mg groep en 61% van de vrouwen in de UPA 10 mg groep een amenorroe. Dit betreft de gehele groep die aan de studie was begonnen. Van de vrouwen die de 4^{de} behandelperiode gestart zijn, had respectievelijk 63% en 73% in de 5 mg en 10 mg een amenorroe. Geen significant verschil tussen de twee groepen. In de UPA 5 mg had 67% controlled bleeding en 72% in de UPA 10 mg groep ($p = 0.430$).

Reductie pijnklachten:

Donnez 2012 (ulipristal vs placebo) PEARL I: in alle groepen was er een afname in de SF McGill Pain Questionnaire (range 0-45) bij 13 weken t.o.v. baseline: voor UPA 5 en 10 was dit resp. 5 en 5,6 punten en voor placebo was dit 2,5 punt. Alleen het verschil

tussen de UPA 10 groep en placebo was significant ($P=0.04$). Er werd ook gemeten met VAS-scores (range 0-100). Daarbij zag men een afname van 30, 27 en 16,5 punten resp. voor UPA 5, 10 en placebo. De verschillen waren echter niet significant. Deze data zijn niet gepubliceerd in het originele artikel, maar in een supplementaire appendix online.

Donnez 2012 (ulipristal vs GnNRH) PEARL II: de 3 groepen (UPA 5, 10 en LEU) hadden een vergelijkbare mediane afname in pijnscore t.o.v. baseline, gemeten met de Short Form McGill Pain Questionnaire. Deze score nam af met vijf, zes en vijf en een half punt resp. Dit is niet significant verschillend. In de studiebeschrijving wordt ook de VAS genoemd, maar daar worden de resultaten niet van beschreven.

Nieman 2011: pijn was geen aparte uitkomstmaat in deze studie.

Donnez 2014 (PEARL III extension)

Lichte verbetering van pijn na de 1^{ste} behandelcyclus en deze verbetering hield stand gedurende opeenvolgende behandelperiodes.

Donnez 2015 (PEARL IV) (2 behandelperiodes): de VAS werd gescoord op een 100 punts-schaal. Er was een afname van 39.5 en 43 (resp. 5 en 10 mg groep) naar 6.0 voor beide groepen na de 1^e behandelperiode. De pijnscore nam weer iets toe in het medicatie vrije interval naar resp. 22.5 en 22, om vervolgens tijdens de 2^e behandelperiode weer te dalen naar 6.0 en 5.5 resp. Of dit een significante afname t.o.v. baseline was, wordt niet vermeld, maar de verschillen waren onderling in elk geval niet significant.

Donnez 2016 (PEARL I) (4 behandelperiodes)

Afname in de 5 en 10 mg groep van respectievelijk 39 en 43 naar 5 en 7 tijdens de behandeling; geen significant verschil tussen beide groepen.

Afname myoomvolume:

Donnez 2012 (ulipristal vs placebo) PEARL I: na 13 weken was het myoomvolume afgenomen met 21.2% en 12.3% resp. in de UPA 5 en 10 groepen. In de placebogroep was het myoomvolume met 3% toegenomen. Voor beide behandelgroepen was het verschil significant t.o.v. placebo ($p = 0.002$ voor UPA 5 t.o.v. placebo en $p = 0.006$ voor UPA 10 t.o.v. placebo).

Donnez 2012 (ulipristal vs GnNRH) PEARL II: na 13 weken was er een mediane afname van 36%, 42% en 53% van het volume van de 3 grootste myomen resp. in de groepen UPA 5, 10 en LEU. Het uterusvolume toonde een mediane afname van 20%, 22% en 47% resp. in de groepen UPA 5, 10 en LEU. De afname in de LEU-groep was significant t.o.v. de UPA- groepen: ratio t.o.v. baseline 1.48 (95% BI 1.25-1.74) voor UPA 5 t.o.v. LEU en ratio 1.41 (95% BI 1.19-1.66) voor UPA 10 t.o.v. LEU.

Nieman 2011: de afname van myoomvolume was primaire uitkomstmaat in deze studie en was 17%, 24% resp. in de UPA 10 en 20 groepen. Dit was niet significant verschillend van elkaar ($p=0.43$). In de PLC-groep was er een lichte toename van 7%. Het verschil met de UPA-groepen was significant ($p=0.003$). In de extended studie ($n=8$) was het myoomvolume na 6 maanden nog verder afgenomen met 11% (significant t.o.v. het moment op 3 maanden, $p=0.014$).

Donnez 2014 (PEARL III extension)

Na 4 behandelperiodes was er een reductie van -72% van het myoomvolume en bij de follow-up 3 maanden later was er nog een reductie van 59% (mediaan).

Donnez 2015 (PEARL IV) (2 behandelperiodes)

In beide groepen was er een vergelijkbare afname van het totaal volume van de 3 grootste myomen: 38% in beide groepen na 1 behandelperiode, 54% en 58% bij resp. 5 en 10 mg resp. na de 2^e behandelperiode en idem na de eerste menstruatie na de 2^e

behandelperiode; er waren geen onderlinge significante verschillen. Na resp. 1 behandelperiode, 2 behandelperiodes en bij 1^e menstruatie na de 2^e behandelperiode was er bij 62% vs 67%, 80 vs 83% en 74% vs 79% voor resp. de 5 en 10 mg groep een reductie van het myoomvolume van > 25%, wederom onderling niet significant verschillend. Vergelijkbare resultaten worden gevonden voor het uterus volume (zie evidencetabel).

Donnez 2016 (PEARL IV) (4 behandelperiodes)

Er werd een reductie van myoomvolume van de drie grootste myomen van >25% gezien bij 81% en 88% van de vrouwen in respectievelijk de UPA 5 mg en 10 mg groep na 4 behandelperiodes.

Van de gehele groep heeft 73% die significante reductie van myoomvolume en daarbij ook een amenorroe.

Bijwerkingen:

Donnez 2012 (ulipristal vs placebo PEARL I): de meest genoemde bijwerkingen in de ulipristal-groepen waren hoofdpijn, pijn, ongemak, gevoelige borsten. Het voorkomen van bijwerkingen was echter niet verschillend tussen de 3 groepen.

Donnez 2012 (ulipristal vs GnNRH) PEARL II: het percentage vrouwen met matig tot ernstige opvliegers was 11% en 10% resp. in de UPA 5 en 10 groepen en was 40% in de LEU-groep. Dit verschil was significant voor beide UPA-groepen t.o.v. LEU (p< 0.001). Er waren geen verschillen in het voorkomen van andere bijwerkingen.

Nieman 2011: er waren geen significante verschillen tussen de groepen en geen serious adverse events.

Donnez 2014 (PEARL III extension):

Er werden geen ernstige bijwerkingen gezien na 1 behandelperiode. In de extensiongroep waren zeven vrouwen met een bijwerking (5 uterine bloedverlies, 1 schildkliercyste en een Chlamydia-infectie). Na 4 cycli had 34,6 % minstens 1 event (TEAE) (hoofdpijn, opvliegers, nasopharyngitis, buikpijn, rugpijn, vermoeidheid). 9% had last van opvliegers. Meerdere behandelperiodes gaf geen toename van bijwerkingen. Slechts 5 patiënten trokken zich terug door de bijwerkingen.

Donnez 2015 (PEARL IV) (2 behandelperiodes):

In beide groepen werd bij 44% van de vrouwen bijwerkingen gerapporteerd, dit percentage werd lager tijdens de 2e behandelperiode: 27 en 30% voor resp. de 5 en 10 mg groep. Hoofdpijn en opvliegers waren de meest voorkomende klachten, maar kwamen in < 10% van de vrouwen voor. In beide groepen kwam negenmaal een serious adverse event (SAE) voor, waarvan 5 gerelateerd aan UPA (hevige menses en expulsie van een myoom). Minder dan 5% staakte de behandeling i.v.m. bijwerkingen.

Donnez 2016 (PEARL IV) (4 behandelperiodes):

Tijdens behandelperiode 1, 2, 3 en 4 rapporteerden respectievelijk 44, 27, 17, 24% van de vrouwen in de UPA 5 mg en 44, 29, 20, 19% in de 10 mg groep bijwerkingen (AEs). Door de onderzoeker als gerelateerd aan de behandeling: 0, 13, 5 en 6% in UPA 5 mg en 20, 11, 6 en 8% in de UPA 10 mg. 98% van de bijwerkingen was mild of matig.

Hoofdpijn en opvliegers werden het meest gerapporteerd (<=11% in iedere behandelperiode). Bijwerkingen namen af gedurende opeenvolgende behandelingen.

Er werden 13 ernstige bijwerkingen genoemd als zijnde gerelateerd aan de behandeling; 9 in UPA 5 mg (5 menorrhagie, 1 bipolaire stoornis, 1 myoomexpulsie, 1 buikpijn, 1 rugpijn). En 4 in UPA 10 mg (1 partiële expulsie, 1 myoomexpulsie, 1 myoomnecrose, 1 endometriose). In totaal zijn 114 (25,3%) vrouwen tijdens de studie gestopt om verschillende redenen.

QOL:

Donnez 2012 (ulipristal vs placebo) PEARL I: QOL werd gemeten met een discomfort questionnaire (0-28 punten schaal). De mediane score bij 13 weken t.o.v. baseline nam af met 9,11 en 6 punten resp. in de UPA 5, 10 en placebo-groep. De verschillen tussen de behandelgroepen en placebo waren significant ($P=0.001$ voor UPA 5 vs. placebo en $P<0.001$ voor UPA 10 vs. placebo).

Donnez 2012 (ulipristal vs GnNRH) PEARL II: er trad een vergelijkbare verbetering op van QOL in alle groepen: een mediane toename van 23.7, 24.8 en 23.2 punten resp. in de groepen UPA 5, 10 en LEU, gemeten met de Uterine Fibroid Symptom (UFS) and Quality of Life Questionnaire.

Nieman 2011: SF 36 schaal: role physical en role mentale scores verbeterden in de UPA-groepen en namen iets af in de PLC-groep (significant verschillend $p=0.019$ en $p=0.037$ resp.). UFS schaal: De UPA-groepen hadden een significante verbetering in de symptom severity score, de overall HRQL en de concern, energy/mood en activities subscores t.o.v. PLC ($p<0.001$ tot $p=0.008$).

Donnez 2015 (PEARL IV) (2 behandelperiodes):

Er is een vergelijkbare toename in score op de validated UFS QOL Questionnaire na de 1^e behandelperiode in beide groepen (van 57 naar 86 en van 55 naar 83), een lichte daling in het medicatievrije interval (naar 72 en 75) en een terugkeer naar het niveau na 1e behandelperiode aan het einde van de 2e behandelperiode (85 en 80) voor resp. 5 en 10 mg. Of dit een significante toename in QOL t.o.v. baseline was, wordt niet vermeld, maar de verschillen waren onderling in elk geval niet significant.

Donnez 2016 (PEARL IV) (4 behandelperiodes)

Er was geen significant verschil tussen beide groepen. Voor start van de behandelingen werd er een score gezien van 50 bij de USF-QoL symptom severity; tijdens de behandeling daalde dit naar 13-16, wat overeenkomt met de score van gezonde mensen. Tussen de behandelingen door en bij de follow-up varieerde de symptom severity score van 19-31.

Kosten:

Bij zowel **Donnez 2012 PEARL I en II** als **Donnez 2015 (PEARL IV)** **Donnez 2016 Nieman 2011** zijn kosten niet meegenomen als uitkomstmaat in de studie.

Veiligheid voor het endometrium:

Donnez 2012 (ulipristal vs placebo PEARL I):

In de ulipristal-groepen werden meer endometriumveranderingen gezien. Het betrof hier non-fysiologische endometriumveranderingen (niet zijnde hyperplasie, atypie of maligniteit), ook wel aangeduid met PAEC (progesterone receptor modulator associated endometrial changes). Dit kwam voor in 74,4% in de UPA 5-groep, 73.1% in de UPA 10-groep en 7.9% bij placebo.

Donnez 2012 (ulipristal vs GnNRH) PEARL II:

Bij 13 weken waren er non-fysiologische endometriumveranderingen bij 58, 59 en 12% in resp. de UPA 5-, UPA 10- en LEU-groep, allen benigne. Er was eenmaal simpele hyperplasie in de UPA 5-groep. Bij 38 weken (na 6 maanden geen behandeling) kwamen de non-fysiologische endometriumveranderingen nog even vaak voor in alle groepen, namelijk bij 6-7% van de vrouwen (die geen hysterectomie hadden ondergaan), alle benigne, waarvan 1 simpele hyperplasie in de LEU-groep.

Donnez 2014 (PEARL III extension)

Er werd een tijdelijke toename van de endometriumdikte gezien in minder dan 10% van de vrouwen na iedere behandelperiode. Er werd geen hyperplasie of carcinoom gerapporteerd. Na 4 behandelperiodes had 25% non-fysiologische endometriumveranderingen; 10 dagen progestageengebruik had geen invloed op het endometrium.

Donnez 2015 (PEARL IV) (2 behandelperiodes):

Non-fysiologische endometriumveranderingen (PAEC) kwamen voor in 8% in beide groepen bij baseline en in 16 en 19 % na behandelperiode 2 (histologie steeds afgenomen tussen CD 10 en 18, beoordeeld door 3 pathologen). Er was driemaal hyperplasie, eenmaal in de 5 mg groep en 2 maal in de 10 mg groep. Eenmaal was er tevens sprake van atypie (onbekend welke groep), maar die keerde later terug naar benigne secretoir endometrium. Er was 1 geval van endometriumcarcinoom in de 5 mg groep, maar dit bleek achteraf al bij baseline te bestaan.

Donnez 2016 (PEARL IV) (4 behandelperiodes)

Non-fysiologische endometriumveranderingen (PAEC) kwamen voor in 8% in beide groepen bij baseline en in 9 en 6 % in respectievelijk de UPA 5 en 10 mg groep tijdens de follow-up 3 maanden na de 4^{de} behandelperiode.

In de 5 mg groep was 1 patiënte met complexe atypische hyperplasie; bij follow-up was dit verdwenen zonder interventie. 4 patiënten hadden een benigne poliep en 1 patiënte in de 5 mg groep een poliep met hyperplasie. Bij alle patiënten met hyperplasie keerde het endometrium na de behandeling terug naar normaal endometrium tijdens het continueren van de behandelingen.

In de follow-up-biopsies werd 1 geval van hyperplasie gevonden (waarbij eerdere biopsies tijdens de behandelingen niet afwijkend waren).

Bewijskracht van de literatuur:

De bewijskracht voor alle uitkomstmaten is met 1 niveau verlaagd vanwege het feit dat het merendeel van de studies is gesponsord door de fabrikant van ulipristal. De uitkomstmaten pijn, QOL, bijwerkingen en veiligheid voor het endometrium zijn nogmaals met 1 niveau verlaagd, omdat het secundaire uitkomstmaten waren, waarvoor de studies niet gepowered waren.

Conclusies

Matige GRADE	Ulipristal (5 of 10 mg dagelijks) is effectiever in de reductie van menstrueel bloedverlies bij vrouwen met een uterus myomatosus en het bereiken van amenorroe dan placebo. <i>(Donnez 2012 (PEARL I), Niemann 2011)</i>
	Ulipristal (5 of 10 mg dagelijks) is niet inferieur aan GnRH analoga in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met een uterus myomatosus. <i>(Donnez 2012, PEARL II)</i>
	Bij een lange behandelperiode (4*3 maanden) is ulipristal effectief in de reductie van menstrueel bloedverlies, bij vrouwen met uterus myomatosus, ongeacht de dosering. <i>(Donnez, 2016)</i>

	<p>Op de korte termijn is ulipristal 10 mg effectiever dan 5 mg en GnRH analoog in de reductie van menstrueel bloedverlies en het bereiken van amenorroe bij vrouwen met een uterus myomatosus en hevig menstrueel bloedverlies. (<i>Donnez 2012 (Pearl II), Donnez, 2015</i>)</p> <p>Op de lange termijn (4*3 maanden) is er geen verschil in effect tussen de dosering ulipristal (5 of 10 mg) op de reductie van menstrueel bloedverlies en amenorroe bij vrouwen met uterus myomatosus. (<i>Donnez 2016</i>)</p>
--	--

Matige GRADE	<p>Ulipristal (5 of 10 mg dagelijks) geeft een significante reductie in myoomvolume ten opzichte van placebo bij vrouwen met uterus myomatosus en het effect lijkt niet dosisafhankelijk. (<i>Donnez 2012 (PEARL I), Niemann 2011, Donnez 2015</i>)</p> <p>Ulipristal geeft minder reductie in myoomvolume dan GnRH analoga bij vrouwen met een uterus myomatosus en hevig menstrueel bloedverlies. (<i>Donnez 2012, PEARL II</i>)</p> <p>Na 4 behandelperiodes (4*3 maanden) met (5 of 10 mg) ulipristal is er een significante reductie in myoomvolume bij het merendeel van de vrouwen met een uterus myomatosus en hevig menstrueel bloedverlies. (<i>Donnez 2016</i>)</p>
---------------------	--

Lage GRADE	<p>Ulipristal (10 mg) dagelijks lijkt effectiever in de reductie van pijn o.b.v. myomen dan placebo gemeten met SF McGill Pain Questionnaire. (<i>Donnez 2012, PEARL I</i>)</p> <p>Ulipristal (5 of 10 mg dagelijks) lijkt even effectief als GnRH analoog in de reductie van pijn o.b.v. myomen. (<i>Donnez 2012, PEARL II</i>)</p> <p>Ulipristal lijkt niet meer bijwerkingen te geven dan placebo bij vrouwen met een uterus myomatosus en hevig menstrueel bloedverlies. (<i>Donnez 2012, PEARL I, Niemann 2011</i>)</p> <p>Ulipristal lijkt minder klachten van opvliegers te geven dan GnRH analoog en geeft voor de rest geen verschil in bijwerkingen bij vrouwen met een uterus myomatosus en hevig menstrueel bloedverlies. (<i>Donnez 2012, PEARL II</i>)</p>
-------------------	--

	<p>Ulipristal lijkt de kwaliteit van leven te verbeteren bij vrouwen met een uterus myomatosus en hevig menstrueel bloedverlies t.o.v. placebo en is daarin even effectief als GnRH. (Donnez 2012, PEARL I en II, Nieman 2011)</p> <p>Ulipristal lijkt veilig voor het endometrium bij vrouwen met een uterus myomatosus en hevig menstrueel bloedverlies tot en met 4 behandelperiodes van 3 maanden met een medicatie vrij interval van 1 menstruatiecyclus. (Donnez 2016, PEARL IV)</p>
--	--

Overwegingen

Wat betreft de inclusie van de studies: hoewel het grootste gedeelte van de resultaten gebaseerd is op studies die door de fabrikant van ulipristal gesponsord zijn, heeft de werkgroep besloten deze studies wel te includeren, vanwege de goede opzet en het gebrek aan andere goede studies.

Ulipristal is effectief in de reductie van hevig menstrueel bloedverlies en is daarin niet inferieur aan GnRH. Ook geeft ulipristal minder klachten van opvliegers dan GnRH. De lange-termijn-effecten (> 12 maanden) van ulipristal zijn echter niet bekend. Bij gebruik van ulipristal langer dan 3 maanden moet er een medicatie vrij interval ingelast worden (met daarin 2 menstruaties en bijbehorend ongemak, namelijk weer toename in pijnscore en QOL), omdat de veiligheid van langer dan 3 maanden aaneengesloten gebruik op het endometrium niet bekend is. Dit zou mogelijk de therapietrouw negatief beïnvloeden. Overigens is langdurig gebruik van GnRH (zonder add-back) ook niet aan te raden vanwege de kans op osteoporose.

Op grond van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat kortdurende (3 maanden) behandeling met ulipristal effectief en veilig is voor het endometrium in de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij uterus myomatosus met bovendien een bescheiden afname van het myoomvolume en reductie in pijn. Ulipristal lijkt dan ook geschikt als intervalbehandeling in de wachttijd tot een chirurgisch ingrijpen. Een dagelijkse dosis van 10 mg zou de voorkeur hebben boven 5 mg, omdat die sneller amenorroe geeft en er geen verschil lijkt te zijn in het optreden van bijwerkingen, echter 10 mg is niet geregistreerd voor de indicatie en gezien de in 2018 opgelegde maatregel van de EMA betreffende de inperking van het gebruik van ulipristal [zie verderop in deze overwegingen] heeft de werkgroep besloten deze dosering niet aan te bevelen buiten studieverband. Overigens geven experts aan dat de chirurgische verwijdering van een myoom moeilijker kan worden door een voorbehandeling met ulipristal, omdat het de consistentie van het myoom kan veranderen waardoor het moeilijker kan zijn het myoom van het kapsel te onderscheiden. Indien meer behandelperiodes (2, 3, of 4 met medicatievrij interval) gewenst zijn (wanneer andere conservatieve therapieën niet de voorkeur hebben door bijwerkingen of geen effect) volstaat een dosering van 5 mg ulipristal dagelijks.

Wanneer langdurige conservatieve medicamenteuze therapie gewenst wordt, zal vooralsnog (tot er meer onderzoekresultaten komen) teruggegrepen moeten worden

naar hormonale behandelingen, zoals de pil en het hormoonspiraal of tranexaminezuur. Hiervoor zijn diverse redenen te noemen:

1. Er is maar 1 studie (niet placebo gecontroleerd) gepubliceerd die de lange-termijn-effecten van ulipristal heeft onderzocht (Donnez 2016).
2. De kosten van langdurig ulipristal-gebruik vallen hoger uit dan van andere conservatieve therapieën.
3. De anticonceptieve werking en de veiligheid ten aanzien van de fertiliteit na langdurig gebruik van ulipristal zijn onbekend.
4. Het bindend advies van de EMA (European Medicines Agency) die langdurig gebruik van ulipristal recent heeft ingeperkt vanwege mogelijke schadelijke effecten op de lever (EMA 2018)*.

*De Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) van de EMA heeft in de eerste helft van 2018 een aantal gevallen van ernstige leverschade bij gebruik van ulipristal onderzocht en geconcludeerd dat, ondanks het feit dat een causaal verband niet bewezen is, ulipristal niet gebruikt moet worden bij vrouwen met leverproblemen en dat er voor, tijdens en na het gebruik van ulipristal controle moet zijn op de leverfuncties (alanine transaminase (ALT) en aspartaat transaminase (AST)). Wanneer de ALT- en / of AST-waardes in het serum vóór het gebruik van ulipristal meer dan tweemaal hoger zijn dan de bovenste limiet van normaal, mag ulipristal niet gestart worden. Tijdens de eerste 2 behandelperiodes van 12 weken moeten de leverfuncties maandelijks bepaald worden, daarna op klinische indicatie. Wanneer de ALT- en / of AST-waardes in het serum hoger zijn dan driemaal de bovenste limiet van normaal, moet de medicatie acuut gestopt worden. Ook moeten 2-4 weken na het stoppen van de hele behandeling de leverfuncties bepaald worden.

De EMA stelt verder dat professionals in de gezondheidszorg patiënten die behandeld worden met ulipristal moeten voorlichten over de tekenen en symptomen van leverschade en dat zij bij melding van dergelijke tekenen en symptomen onmiddellijk de patiënte moeten onderzoeken, inclusief leverfunctie testen.

De EMA stelt ook dat langdurig ulipristal-gebruik (langer dan één behandelperiode van 12 weken) alleen nog aangewend mag worden bij vrouwen die niet in aanmerking komen voor een chirurgische behandeling (bijvoorbeeld bij nog niet vervulde kinderwens) en dat vrouwen die wel in aanmerking komen voor chirurgie dus ook maar één behandelperiode mogen krijgen als voorbehandeling op de chirurgische ingreep.

Deze uitspraak is bindend voor alle EU-lidstaten vanaf 26 juli 2018. De literatuursearch en analyse van de huidige richtlijnmodule dateert van voor deze datum. Wellicht ten overvloede: de conclusies uit de literatuur blijven gehandhaafd, maar de aanbevelingen zijn in overeenstemming met het EMA-advies.

Aanbevelingen

Weeg, indien er een indicatie is voor kortdurende behandeling (max. 3 maanden) ter behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij uterus myomatosus, ulipristal 5 mg per dag naast andere behandelingen in samenspraak met de patiënte.
--

Geef aan vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en uterus myomatosus, die in aanmerking komen voor operatieve behandeling van de myomen, maximaal 1 behandelperiode (3 maanden) van ulipristal 5 mg dagelijks als voorbehandeling op de chirurgische ingreep.

Overweeg langduriger behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met uterus myomatosus met ulipristal, slechts bij vrouwen die niet in aanmerking komen voor chirurgische behandeling en wanneer andere conservatieve behandelingen niet de voorkeur hebben of niet effectief waren. De behandelduur van ulipristal kan in dat geval maximaal 4 behandelperiodes van 3 maanden beslaan, waarbij er tussen de behandelperiodes een medicatie vrij interval met daarin 2 menstruaties (1 menstruatiecycclus) moet worden ingelast.

Leg uit dat de veiligheid voor het endometrium bij gebruik van ulipristal langer dan 4 behandelperiodes van 3 maanden (met een medicatie vrij interval met daarin 2 menstruaties oftewel 1 menstruatiecycclus) niet bekend is.

Leg uit dat leverproblemen een contra-indicatie zijn voor het gebruik van ulipristal en dat voor, tijdens en na het gebruik van ulipristal leverwaarden in het bloed gecontroleerd dienen te worden.

Start geen behandeling met ulipristal wanneer de serum lever transaminasen hoger zijn dan tweemaal de bovenste limiet van normaal.

Stak een behandeling met ulipristal wanneer de serum lever transaminasen hoger zijn dan driemaal de bovenste limiet van normaal.

Licht vrouwen die ulipristal gebruiken voor over wat tekenen en symptomen van leverschade zijn en bepaal leverfuncties zodra deze tekenen zich voordoen.

Leg uit dat er geen data bekend zijn over de effectiviteit en veiligheid van ulipristal bij aaneengesloten gebruik langer dan 3 maanden.

Geef bij wens tot langdurige (langer dan een jaar) conservatieve behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met uterus myomatosus de voorkeur aan andere conservatieve therapieën dan ulipristal.

Geldigheid en Onderhoud

Standaard wordt een module na vijf jaar opnieuw beoordeeld.

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Ulipristal	NVOG	2018	2022	5-jaarlijks	NVOG	Regelgeving omtrent ulipristal/ uitkomsten tav veiligheid ulipristal

Literatuur

000
Donnez, J., Tatarchuk, T. F., Bouchard, P., Puscasiu, L., Zakharenko, N. F., Ivanova, T, Terrill, P. (2012). Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. <i>New England Journal of Medicine</i> , 366(5), 409-420.
Donnez, J., Tomaszewski, J., Vázquez, F., Bouchard, P., Lemieszczuk, B., Baró, F., ... & Terrill, P. (2012). Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. <i>New England Journal of Medicine</i> , 366(5), 421-432.
Donnez, J., Vázquez, F., Tomaszewski, J., Nouri, K., Bouchard, P., Fauser, B. C. & Osterloh, I. (2014). Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate☆. <i>Fertility and sterility</i> , 101(6), 1565-1573.
Donnez, J., Hudecek, R., Donnez, O., Matule, D., Arhndt, H. J., Zatik, J, Bouchard, P. (2015). Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. <i>Fertility and sterility</i> , 103(2), 519-527.
Donnez, J., Donnez, O., Matule, D., Ahrendt, H. J., Hudecek, R., Zatik, J, Bouchard, P. (2016). Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. <i>Fertility and sterility</i> , 105(1), 165-173.
Nieman, L. K., Blocker, W., Nansel, T., Mahoney, S., Reynolds, J., Blithe, D, Armstrong, A. (2011). Efficacy and tolerability of CDB-2914 treatment for symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. <i>Fertility and sterility</i> , 95(2), 767-772.
Barlow, D. H., Lumsden, M. A., Fauser, B. C. J. M., Terrill, P, Bestel, E. (2014). Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo. <i>Human Reproduction</i> , 29(3), 480-489.
EMA (European Medicines Agency). Esmya: new measures to minimize risk of rare but serious liver injury. EMA/482522/2018

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Samenstelling van de werkgroep

- C.A.H. Janssen, gynaecoloog Groene Hart Ziekenhuis, Gouda (voorzitter)
- F.E.M. Vree, AIOS gynaecologie Amsterdam UMC, Amsterdam

Meelezers

- Leden richtlijnwerkgroep Hevig Menstrueel Bloedverlies

Consultatie

- Nederlands Huisartsen Genootschap

Consultatie en autorisatie

- Patiëntenfederatie Nederland
- Stichting Bekkenbodembodem4all
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Met ondersteuning van:

- Dr. E.M.E. den Breejen, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremming is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij de NVOG.

© 2019 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

Postbus 20075

3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

Versie: 20 februari 2019

Disclaimer

NVOG-modules 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/module 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 NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijn(modules), modelprotocollen, leidraden etc., 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).

BIJLAGEN

Kennislacunes

Het is niet of onvoldoende onderzocht of langdurige (langer dan 3 maanden aaneengesloten) of langer dan 4 behandelperiodes van 3 maanden met een medicatie vrij interval met ulipristal bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en uterus myomatosus veilig is voor het endometrium m.b.t. de ontwikkeling van hyperplasie, atypie en carcinoom.

Het is niet of onvoldoende onderzocht of een behandeling met ulipristal effectiever is in de reductie van menstrueel bloedverlies en pijn bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en uterus myomatosus dan een uterusparende chirurgie, zoals myoomresectie.

Het is niet of onvoldoende onderzocht of een behandeling met ulipristal effectiever is in de reductie van menstrueel bloedverlies en pijn bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en uterus myomatosus dan andere medicamenteuze therapie.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e Weeg, indien er een indicatie is voor kortdurende behandeling (max. 3 maanden) ter behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij uterus myomatosus, ulipristal 5 mg per dag naast andere behandelingen in samenspraak met de andere behandelingen.	1-3 jaar	Ulipristal, indien langdurig gebruikt, is aanmerkelijk duurder dan andere conservatieve therapieën; kosten effectiviteit is echter nog niet goed onderzocht		De fabrikant van ulipristal voert inmiddels uitgebreid campagne voor het middel.	Publicatie van (een samenvatting van) deze module in de diverse vakbladen	NVOG	Implementatieplan is van toepassing op al de aanbevelingen
2 ^e Overweeg ulipristal 5 mg dagelijks voor de conservatieve behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met uterus myomatosus tussen de drie en 12 maanden, mits een medicatievrij interval met daarin 2 menstruaties (1 menstruatiecycclus) wordt ingelast, wanneer andere conservatieve behandelingen niet de voorkeur hebben of niet effectief waren.	1-3 jaar	Ulipristal, indien langdurig gebruikt, is aanmerkelijk duurder dan andere conservatieve therapieën; kosten effectiviteit is echter nog niet goed onderzocht		De fabrikant van ulipristal voert inmiddels uitgebreid campagne voor het middel	Publicatie van (een samenvatting van) deze module in de diverse vakbladen	NVOG	Implementatieplan is van toepassing op al de aanbevelingen
3 ^e Leg uit dat de veiligheid voor het endometrium bij gebruik van ulipristal langer dan 4	1-3 jaar	Ulipristal, indien langdurig gebruikt, is aanmerkelijk		De fabrikant van ulipristal voert inmiddels uitgebreid	Publicatie van (een samenvatting van) deze module in de diverse vakbladen	NVOG	Implementatieplan is van toepassing op al de aanbevelingen

behandelperiodes van 3 maanden (met een medicatievrij interval met daarin 2 menstruaties oftewel 1 menstruatiecycclus) niet bekend is. Leg uit dat er geen data bekend zijn over de effectiviteit en veiligheid van ulipristal bij aaneengesloten gebruik langer dan drie maanden.		duurder dan andere conservatieve therapieën; kosten effectiviteit is echter nog niet goed onderzocht		d campagne voor het middel			
4 ^e Geef bij wens tot langdurige (langer dan een jaar) conservatieve behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met uterus myomatosus de voorkeur aan andere conservatieve therapieën dan ulipristal	1-3 jaar	Ulipristal, indien langdurig gebruikt, is aanmerkelijk duurder dan andere conservatieve therapieën; kosten effectiviteit is echter nog niet goed onderzocht		De fabrikant van ulipristal voert inmiddels uitgebreid campagne voor het middel	Publicatie van (een samenvatting van) deze module in de diverse vakbladen	NVOG	Implementatieplan is van toepassing op al de aanbevelingen

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidencetabel, zie bijgevoegd bijlage 1

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question:

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Donnez 2012 (PEARL 2)	1:1:1 ratio; er werd een randomisatie lijst gebruikt die een stratificatie toepaste om onbalans t.a.v. ras en ethniciteit te voorkomen	Unlikely (a web integrated voice respons system transmitted the randomization to the packaging organization, which delivered the medications to the treatment centers)	Unlikely (double blind/ double dummy)	Unlikely (double blind/ double dummy)	Unlikely (double blind/ double dummy)	Unlikely (hoewel sommige resultaten elders gepubliceerd)	Unlikely (slechts 3-4% LFU/missing data)	Unlikely (ITT zowel als PP analyse leverden de zelfde conclusies op)
Niemann 2011	Randomisatie met computer gegenereerde blokken van 6	Unlikely	Unlikely (vrouwen kregen 2 potjes met tabletten moesten 1 dd 1 tablet uit elk potje nemen)	Unlikely (medicatie werd thuis genomen)	Unlikely	Unlikely	Unlikely (7% drop out in fase 1 en nog eens 5% in fase 2)	Ze hebben twee studies gecombineerd, maar met statistische toetsen aangetoond dat dat gerechtvaardigd is
Donnez 2012 (PEARL1)	2:2:1 ratio (behandelgroepen 2 maal zo groot als de placebogroep); gestratificeerde randomisatie naar Ht < of > 28% en naar ras; web-integrated interactive voice response system	Unlikely	Unlikely (alle tabletten met identiek uiterlijk)	Unlikely	Unlikely	Unlikely (hoewel de uitkomsten die niet significant waren in een supplementary appendix online zijn geplaatst, terwijl de significantie resultaten in het originele artikel zijn geplaatst. Bv. voor uitkomstmaat pijn waren de verschillen in de McGill score significant, maar die in de VAS score niet	Unlikely (12/ 242 (5%) did not complete study)	Unlikely (ITT zowel als PP analyse leverden de zelfde conclusies op)
Barlow 2014	Idem als Pearl 1	Unlikely	Unlikely (alle tabletten met identiek uiterlijk)	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely (12/ 242 (5%) did not complete study)	Unlikely

Donnez 2014 (PEARL III (extension))	UPA open-label; dus geen randomisatie Vervolgens randomisatie 1:1 ratio voor behandeling met progestageen of placebo	Geen randomisatie voor UPA gebruik					Unlikely	
Donnez 2015 (PEARL IV)	Randomisatie web generated voice response system 1:1	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely, hoewel van de secundaire uitkomstmaten geen p-waardes zijn gegeven t.o.v. baseline, wel onderling	Unlikely	Unlikely
Donnez 2016 (PEARL IV)	Randomisatie web generated voice response system 1:1	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely, hoewel van de secundaire uitkomstmaten geen p-waardes zijn gegeven t.o.v. baseline, wel onderling	25% did not complete study	Unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Barlow 2014	Inclusion
Bartels 2016	SR; vooral kortere duur van gebruik; en met name vs placebo i.p.v. vs GnRH. Zou eerder de oorspronkelijke PEARL I-IV meenemen dan deze review
Bestel 2014	Geen data verlengd gebruik
Betocchi 2015	Beschrijvend cohortstudie. Geen controle groep. Analyse endometrium bij gebruik van ulipristal.
Bizarri 2015	Prospective non-randomized comparative pilot study; vergelijkt direct TCR-M of voorbehandeling met of triptorelin of letrozole of UPA Preoperatief gebruik van ulipristal; patiënten konden zelf middel kiezen.
Chwalisz 2003	Pharmacological review article
Donnez 2012	inclusion
Donnez 2012b	inclusion
Donnez 2014	inclusion
Donnez 2014b	
Donnez 2015	inclusion
Donnez 2016	inclusion
Fedorovic 2015	Prospective cohort study; geen controle arm en geen verlengde kuur (slechts 1x 3 maanden)
Green 2012	Subgroup analyse v double blind placebo controlled RCT; voegt niets toe aan eerdere RCT. Subgroep analyse laat niets nieuws zien.
Gurusamy 2016	Systematic review naar medical treatment bij myomen. Weinig studies geïnccludeerd over ulipristal. Hemoglobine levels ulipristal vs placebo
Kalampokas 2016	SR en meta-analyse; Short term use. Uiteindelijk 4 RCT geïnccludeerd wv 1 ulipristal vs GNRH (PERAL II), de andere 3 ulipristal vs placebo (Levens, Nieman, Donnez)
Luycks 2014	Retrospective analysis; beschrijving van ongoing zwangerschappen. 15 vrouwen zwanger na UPA en operatie uit PEARL II en III studies
Luycks 2016	Case series over zwangerschap na extended use (2x 3 mnd)
Maratea 2016	Geen full tekst
Marret 2012	Franse richtlijn; geen originele data
Niemann 2011	inclusion
Olejek 2016	Narrative review. Samenvattende beschrijving resultaten PEARL-studies
Plowden 2015	Niet beschikbaar
Segal 2014	Uitkomstmaat is veiligheid endometrium; 12 weken 10 of 20 mg UPA
Spitz 2009	Narrative review
Tafi 2015	Narrative review over veiligheid van UPA
Tsoi 2015	Kosten effectiviteitsstudie. Geen extended use.
UCON trial 2015	Geen auteur vermeld, health technology database
Wozniak 2014	Prospective cohort. Slechts kuur 3 maanden.

Zoekverantwoording

Uitgangsvraag: is ulipristal te gebruiken als (langdurige) medicamenteuze behandeling voor patiënten met hevig menstrueel bloedverlies bij een uterus myomatosus?	
Database(s): Medline, Embase	Datum: 22-06-2016
Periode: 1980-heden	Talen: E N

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1980-heden Engels, Nederlands	<p>1 uterine hemorrhage/ or menorrhagia/ or metrorrhagia/ or (hypermenorrh?ea or Menorrhagia or metrorrhagia).ti,ab. or ("excessive menstrual" or "dysfunctional uterine bleeding" or "heavy menstrual" or "abnormal uterine bleeding" or "abnormal menstrual bleeding" or "abnormal vaginal bleeding").ti,ab,sh. (16707)</p> <p>12 exp Leiomyoma/ or exp Fibroma/ or (fibroid* or fibroma* or fibromyoma* or (uter* adj3 myoma*) or leiomyom*).ti,ab,sh. (41938)</p> <p>15 Receptors, Progesterone/ (17014)</p> <p>16 (ulipristal* or "selective progesterone receptor modulator*" or SPRM* or CDB-2914).ti,ab,kf. (371)</p> <p>19 12 and 17 (449)</p> <p>20 1 and 17 (108)</p> <p>21 1 or 12 (56699)</p> <p>22 17 and 21 (506)</p> <p>23 limit 22 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (439)</p> <p>24 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$.tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (275684)</p> <p>25 23 and 24 (16) – 15 uniek</p> <p>26 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)) (1555975)</p> <p>27 23 and 26 (90)</p> <p>28 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2584902)</p> <p>29 23 and 28 (61)</p> <p>32 27 not 25 (84) – 83 uniek</p> <p>33 29 not (27 not 25) (43) – 40 uniek</p>	316

<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>'uterus bleeding'/exp OR 'menorrhagia and metrorrhagia'/exp OR hypermenorrhoea:ab,ti OR menorrhagia:ab,ti OR metrorrhagia:ab,ti OR hypermenorrhoea:ab,ti OR 'excessive menstrual':ab,ti OR 'dysfunctional uterine bleeding':ab,ti OR 'heavy menstrual':ab,ti OR 'abnormal uterine bleeding':ab,ti OR 'abnormal menstrual bleeding':ab,ti OR 'abnormal vaginal bleeding':ab,ti OR 'leiomyoma'/de OR 'fibroma'/de OR 'uterus myoma'/de OR fibroid*:ab,ti OR fibroma*:ab,ti OR fibromyoma*:ab,ti OR (uter* NEAR/3 myoma*):ab,ti OR leiomyom*:ab,ti</p> <p>AND ('progesterone receptor modulator'/de AND [1980-2012]/py [Vanaf 2011 is er ook de EMTREE term ulipristal] OR 'ulipristal'/exp OR ulipristal*:ab,ti OR 'selective progesterone receptor modulator*':ab,ti OR sprm*:ab,ti OR 'cdb 2914':ab,ti)</p> <p>AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [1980-2016]/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) (26) – 21 uniek</p> <p>AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it) (134) – 95 uniek</p> <p>AND 'clinical study'/exp (58) – 47 uniek</p>	
<p>Cochrane (Wiley)</p>	<p>ID Search</p> <p>#1 menorrhagia:ab,ti or metrorrhagia:ab,ti or hypermenorrhoea:ab,ti or 'excessive menstrual':ab,ti or 'dysfunctional uterine bleeding':ab,ti or 'heavy menstrual':ab,ti or 'abnormal uterine bleeding':ab,ti or 'abnormal menstrual bleeding':ab,ti or 'abnormal vaginal bleeding':ab,ti or fibroid*:ab,ti or fibroma*:ab,ti or fibromyoma*:ab,ti or (uter* near/3 myoma*):ab,ti or leiomyom*:ab,ti</p> <p>#2 ulipristal*:ab,ti or 'selective progesterone receptor modulator*':ab,ti or sprm*:ab,ti or 'cdb 2914':ab,ti</p> <p>#3 #1 and #2</p> <p>5 SRs, 1 relevant (protocol); 29 trials, 4 HTA-studies, 1 EE</p>	

Algemene gegevens

Korte titel (max 40 tekens)	Ulipristal
Volledige titel (max 100 tekens)	Ulipristal bij uterus myomatosus
Versie (eerste versie of herziening van bestaande module op de richtlijndatabase)	1
Submodule van: (indien van toepassing)	Hevig menstrueel bloedverlies
Referentie stijl	APA
Taal (nederlands/engelse vertaling/engels geautoriseerd)	NI
Methode (evidence/consensus)	Evidence
Autorisatiedatum	2018
Aanbevolen termijn voor herbeoordeling (jaartal)	Zie tabel onder Geldigheid en Onderhoud
Tags:	
Zorgproces (Preventie, diagnostiek, behandeling, prognose, screening, nazorg)	behandeling
Symptomen (volgens ICPC)	
Aandoening (volgens ICD10)	
Specialisme (relevant voor welke specialismen)	Gynaecologie
Trefwoorden (overige relevante termen, maximaal twee)	Ulipristal, uterus myomatosus
Koppelingen andere aanbevelingen	
Gerelateerde modules (die geen onderdeel van de huidige richtlijn zijn)	Hevig menstrueel bloedverlies
Gerelateerde richtlijnen	Hevig menstrueel bloedverlies
Bijlagen	
HTML Bijlagen (welke bijlagen wilt u koppelen,	<i>Denk, kennishiaten,</i>

graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>implementatieplan, evidence tabel, quality asesment table</i>
Hyperlinks (welke hyperlinks wilt u relateren, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan www.kennisinstituut.nl, link naar patiëntenorganisatie</i>
Bijlagen als bestand (bijvoorbeeld Word of Excel)	-