

# Levonorgestrel-bevattend spiraaltje voor menorrhagieën

**Duiding:** C. Vandevelde, médecin familiale, Willancourt-Musson

**Referentie:** Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:625-32.

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van een levonorgestrel-bevattend spiraaltje in vergelijking met medroxyprogesteron voor de behandeling van idiopathische menorrhagieën?

## Achtergrond

Bij menstrueel bloedverlies van meer dan 80 ml spreken we over menorrhagie. Uit bevolkingsonderzoek blijkt dat menorrhagieën optreden bij 10 tot 35% van de vrouwen<sup>1,2</sup>. Vijf procent van de vrouwen tussen 30 en 49 jaar raadpleegt hiervoor een arts<sup>3</sup>. Bij 21 tot 67% leidt het bloedverlies tot ferriprievae anemie<sup>4</sup>. Menorrhagieën kunnen een negatief effect hebben op de kwaliteit van leven en de seksualiteitsbeleving en kunnen leiden tot school- of werkverzuim. Vooral chirurgisch te behandelen stelt men vaak een hormonale therapie voor (bv. hormonale anticonceptie). Is een levonorgestrel-bevattend spiraaltje een goed alternatief?

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 165 op 807 gescreende uni- of multipare vrouwen van minstens 18 jaar, met idiopathische menorrhagie, die intra-uteriene anticonceptie wensten en indien nodig bereid waren anticonceptie met mechanische barrière te gebruiken
- rekrutering in 55 centra (Canada, V.S. en Brazilië), gemiddelde leeftijd 38-39 jaar (19,5% tussen 18 en 35 jaar, 80,5% >35 jaar), 71,5% blank, 18% zwart en 7% hispanic, gemiddelde BMI 27,3 kg/m<sup>2</sup>, gemiddelde cyclusduur 27,2 dagen, gemiddeld aantal geboortes 2,5 (van 1 tot 7)
- documenteren van menstrueel bloedverlies over 2 tot 3 cycli door onderzoek van alle verzamelde hygiënische beschermingsmiddelen
- exclusiecriteria: o.a. vermoeden van anovulatoire cycli, structurele afwijkingen van de uterus, stollingsstoornissen, gevoeligheid voor de ongewenste effecten van progestagenen, BMI >35 kg/m<sup>2</sup>.

### Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, **open-label**, multicenter, **parallelgroepen** studie
- interventie: intra-uterien device met levonorgestrel (LNG-IUS) geplaatst binnen de zeven dagen volgend op de aanvang van de menstruatie (n=82) of behandeling met oraal medroxyprogesteronacetaat (MPA) 10 mg per dag gedurende tien opeenvolgende dagen vanaf de 16<sup>e</sup> dag van elke cyclus (n=83)
- dagboek voor het bijhouden van menstrueel bloedverlies en van medicatie-inname (MPC-groep)
- inzameling van alle hygiënische beschermingsmiddelen tijdens de cycli 3 en 6.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid: absolute verandering in menstrueel bloedverlies tussen de screeningsfase en het einde van de studie (cyclus 6); aantal vrouwen met succesvolle behandeling (=menstrueel bloedverlies <80 ml op het einde van de studie en een vermindering in menstrueel bloedverlies van ≥50% vergeleken met het bloedverlies vóór de interventie)

- uitkomstmaat voor veiligheid: klinisch onderzoek (fysisch en gynaecologisch), registratie van ongewenste effecten en van laboratoriumwaarden (hematologisch, serumwaarden, urine-analyse)
- **intention to treat analyse** voor de werkzaamheid en per protocol analyse voor de veiligheid.

### Resultaten

- studie-uitval: 11% LNG-IUS, 16% MPA
- primaire uitkomstmaten:
  - ~ absolute vermindering van het gemiddelde menstrueel bloedverlies tussen de screeningsfase en het einde van de studie (cyclus 6): -128,8 ml (variërend van -393,6 tot +1242,2) met LNG-IUS en -17,8 ml (-271,5 tot +78,6) met MPA, p<0,001 voor het verschil
  - ~ aantal vrouwen met succesvolle behandeling: 84,8% (LNG-IUS) en 22,2% (MPA), p<0,001 voor het verschil
- ongewenste effecten: geen ernstige gerapporteerd; zes vrouwen stopten vroegtijdig de behandeling wegens ongewenste effecten (twee in de MPA-groep en vier in de LNG-IUS-groep), twee vrouwen verloren het device volledig en twee gedeeltelijk.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat bij vrouwen met idiopathische menorrhagieën een levonorgestrel-bevattend spiraaltje het menstrueel bloedverlies effectiever vermindert en een grotere kans heeft op een succesvolle behandeling dan oraal medroxyprogesteron.

**Financiering van de studie:** Bayer Schering Pharma AG

**Belangenconflicten van de auteurs:** twee auteurs zijn tewerkgesteld bij Bayer Schering Pharma; twee auteurs ontvangen vergoedingen van deze firma voor verschillende redenen; Bayer Schering Pharma AG geeft financiële steun aan één van de deelnemende centra voor het uitvoeren van onderzoek en de firma financierde ook het communicatiebedrijf dat hielp bij het schrijven van het artikel.

### Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze studie is goed uitgewerkt en is geregistreerd op [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), wat toelaat om nadien eventuele publicatiebias op te sporen. De studie vond niet plaats in de huisartspraktijk, maar op een gynaecologisch-verloskundige dienst. Verschillende centra namen deel aan de studie, maar includeerden elk gemiddeld slechts drie vrouwen. Dat kan een invloed gehad hebben op de motivatie van de onderzoekers, kan de reproduceerbaarheid van de studie in het gedrang brengen en wekt bij ons het vermoeden van een 'seeding trial'<sup>5</sup>.

De beoordeling van de primaire uitkomstmaat beruiste op meting van het bloedverlies. Een subjectieve evaluatie van het bloedverlies door patiënten en artsen zou weinig betrouwbaar geweest zijn. Een centraal laboratorium onderzocht het bloedverlies met de alkalisch hematine methode op alle hygiënische beschermingsmiddelen die verzameld werden in gesloten plasticverpakking.

Merkwaardig genoeg kozen de auteurs medroxyprogesteron als vergelijking, aan een dosis van 10 mg gedurende tien dagen. Deze lage dosis en korte toedieningsduur worden niet vermeld door de aanbevelingen van NCCWCH<sup>6</sup> en van het NHG<sup>7</sup>. De keuze van de onderzoekers voor een vergelijkende behandeling zonder bewezen werkzaamheid lijkt ons niet adequaat. De auteurs verantwoorden hun keuze door te verwijzen naar de hoogste dosis en de langste behandelingsduur voor deze indicatie ('abnormale uteriene bloedingen te wijten aan een hormonaal onevenwicht en niet gekoppeld aan een orgaanziekte') in de bijsluiters van het geneesmiddel (bijsluiters in de V.S. op het ogenblik dat de studie plaatsvond).

### Interpretatie van de resultaten

Menorragie is een goedaardige aandoening, maar kan een negatieve impact hebben op het vlak van gezondheid (ferriprive anemie) en levenskwaliteit. Vooraleer menorrhagieën te behandelen moet men er zeker van zijn dat ze van idiopathische aard zijn. Structurele gynaecologische of histologische afwijkingen moeten uitgesloten worden, evenals kanker bij vrouwen ouder dan 40 jaar. We moeten het hemoglobinegehalte bepalen en in het geval van ferriprive anemie geassocieerd aan andere hematologische afwijkingen, een stollingsstoornis uitsluiten. Voor menorrhagie beschikken we over enkele klinische herkenningspunten: indien men de hygiënische bescherming vaker moet ververset dan om de drie uur, indien men méér dan 21 verbanden gebruikt per cyclus, indien de bloedproppen groter zijn dan 2,5 cm, indien men dikwijls moet ververset 's nachts en in het geval van anemie.

De selectie van de vrouwen in deze studie was gebaseerd op het objectieve criterium 'meer dan 80 ml menstrueel bloedverlies' (een gebruikelijk criterium). Het merendeel van de vrouwen met klachten van menorrhagie haalt deze drempel niet. De aanbeveling van het NCCWCH omschrijft menorrhagie klinisch als 'hevig menstrueel bloedverlies dat gevolgen heeft voor de fysieke, emotionele, sociale en materiële kwaliteit van leven'. Elke interventie heeft als doel de levenskwaliteit van deze vrouwen te verbeteren. Deze studie includeerde slechts 20% van de vrouwen met klachten van menorrhagieën. De studiepopulatie is dus ver verwijderd van onze patiëntenpopulatie in de huisartspraktijk.

### Resultaten in perspectief

In een systematische review van de Cochrane Collaboration (update in 2005<sup>8</sup>) was LNG-IUS superieur aan 21 dagen norethisteron, een krachtig progestageen. LNG-IUS heeft heel wat voordelen: het is het goedkoopste middel over vijf jaar tijd<sup>9</sup>, het werkt als anticonceptief middel waardoor de dagelijkse inname van de pil niet nodig is. Daartegenover kan LNG-IUS leiden tot amenorroe die vrouwen kunnen ervaren als een gunstig of als een ongunstig effect van de behandeling. In een andere studie met LNG-IUS<sup>10</sup> had 16 maanden na de plaatsing 44% van de vrouwen amenorroe, 25% oligomenorroe en 25% spotting. Na 24 maanden vond men amenorroe bij 50%, oligomenorroe bij 25% en onregelmatige spotting bij 11%. Slechts 66,2% van de vrouwen gebruikte het hormonale spiraaltje verder.

Andere behandelingen (wel minder werkzaam) kunnen echter een snellere respons geven (en zijn voor de meerderheid van de huisartsen toegankelijker dan het plaatsen van een spiraaltje). Bij nood aan anticonceptie kan men een tweedegeneratie-oestroprogestageen gebruiken. Indien er geen anticonceptie nodig is, kan men tranexaminezuur of een NSAID voorschrijven, dat overigens een effect zal hebben op de dysmenorroe<sup>7,11</sup>. De keuze van medroxyprogesteron als vergelijkingsmiddel in de hier besproken studie is dus zeker niet opportuun (zie ook 'Methodologische beschouwingen'); het NCCWCH raadt deze keuze zelfs af.

Kaunitz, één van de mede-auteurs van de hier besproken studie, publiceerde in 2009 een systematisch literatuuroverzicht met meta-analyse<sup>12</sup>. Hij vergeleek het effect van LNG-IUS met het effect van endometriumchirurgie bij vrouwen met menorrhagie. Het volume menstrueel bloed daalde na 6, 12 en 24 maanden in beide groepen evenveel en de kwaliteit van leven verbeterde in dezelfde mate.

### Besluit Minerva

De resultaten van deze studie bevestigen het nut van een levonorgestrel-bevattend spiraaltje voor de behandeling van idiopathische menorrhagie in vergelijking met oraal medroxyprogesteron, maar dit vergelijkingsproduct behoort niet meer tot de actueel aanbevolen behandelingen.

### Voor de praktijk

De aanbeveling van het NCCWCH<sup>6</sup> gesteund door NICE, kiest voor verschillende behandelingen van menorrhagie in de volgende rangorde: LNG-IUS (aanbeveling klasse A), NSAID (klasse A), tranexaminezuur als antifibrinolyticum (klasse A), een oraal oestroprogestageen (klasse B), norethisteron (niet beschikbaar in België, 15 mg per dag van de 5e tot de 26e dag van de cyclus) of een langwerkend progestageen in injectievorm (klasse A); orale progestagenen in de luteale fase worden afgeraden (klasse A). De hier besproken studie van Kaunitz et al. versterkt de aanbeveling voor het plaatsen van een levonorgestrel-bevattend spiraaltje.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)