

Progesteronreceptormodulatoren als behandeling voor endometriose?

Referentie

Fu J, Song H, Zhou M, et al. Progesterone receptor modulators for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD009881.pub2

Duiding

Emilie Vandevoorde, Tjalina Hamerlynck, Vrouwenkliniek UZ Gent

Klinische vraag

Wat is bij vrouwen met endometriose in de reproductieve leeftijd het pijnstillend effect en de veiligheid van een behandeling met progesteronreceptormodulatoren (PRM's) in vergelijking met andere behandelingen, placebo of geen behandeling?

Achtergrond

Endometriose is een ziekte waarbij er zich endometriumweefsel bevindt op locaties buiten de baarmoederholte (1,2). Aangezien de aandoening oestrogeenafhankelijk is, wordt ze bijna uitsluitend gezien tijdens de reproductieve jaren (1,2), en dit met een prevalentie van 6 tot 10% (3). Endometriose gaat gepaard met een daling van de levenskwaliteit wegens abdominale pijn, vaak tijdens de menstruatie en/of bij betrekkingen (1,2). Progesteronreceptormodulatoren (PRM's) komen als hormonale behandeling voor endometriose in aanmerking omdat ze op een selectieve manier de proliferatie van het endometrium inhiberen. In tegenstelling tot gonadereline-analogen of -antagonisten hebben ze weinig effect op de serumoestradiol- en androgeenspiegels waardoor systemische effecten als gevolg van oestrogeenverlaging zouden uitblijven. Op klinisch vlak is de balans tussen het pijnstillend effect en de ongewenste effecten van PRM's echter nog onduidelijk.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register, Central Register of Studies (CRS Online), Ovid MEDLINE, Embase, PsycINFO, clinicaltrials.gov, World Health Organization International Trials Registry Platform, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Web of Knowledge, OpenGrey, LILACS, PubMed, Google (tot november 2016)
- referentielijsten van (overzichts-)artikels
- geen restrictie op taal en publicatiestatus.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die progesteronreceptormodulatoren (PRM's) vergelijken met een andere medicamenteuze behandeling, met placebo of geen behandeling, met een andere dosis PRM
- exclusiecriteria: **quasi-RCT's**, cross-overstudies
- van de 314 gevonden artikels werden uiteindelijk 10 RCT's geïncludeerd met mifepriston versus placebo of verschillende doseringen van mifepriston (N=3), asoprisnil versus placebo (N=1), ulipristal versus leuprolide acetaat (GnRH-analoog) (N=1), gestrinon versus danazol, leuprolide acetaat of een verschillende dosering van gestrinon (N=5).

Bestudeerde populatie

- 960 vrouwen van vruchtbare leeftijd met symptomatische heelkundig bevestigde endometriose
- studies met asymptomatische vrouwen of met vrouwen die alleen lijden aan infertiliteit werden uitgesloten, alsook studies waarbij vrouwen een chirurgische resectie van bekkenorganen ondergingen of waarbij een hormonale behandeling werd opgestart in combinatie met therapeutische chirurgie of andere medicamenteuze behandelingen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - vermindering van endometriosegerelateerde pijn op het einde van de behandeling (vermindering in pijnscore, dysmenorroe en dyspareunie) of andere pijngerelateerde uitkomsten zoals gerapporteerd in de verschillende studies
 - ongewenste effecten tijdens de behandeling
- secundaire uitkomstmaten:
 - kwaliteit van leven
 - verandering in grootte en uitbreiding van endometriomata
 - verandering in cancer antigeen 125 (CA125)
 - recidiefpercentage
 - ongewenste effecten na behandeling.

Resultaten

- in vergelijking met placebo zag men na drie maanden met mifepriston minder dysmenorroe (OR 0,08 met 95% BI van 0,04 tot 0,17; N=1 studie; n=352) en minder dyspareunie (OR 0,23 met 95% BI van 0,11 tot 0,51; N=1 studie; n=223), maar ook meer ongewenste effecten zoals amenorroe en opvliegers (respectievelijk 88% en 24% versus 1% in de placebogroep) (N=1 studie; n=360); er kon geen verschil aangetoond worden in dysmenorroe, dyspareunie en ongewenste effecten tussen 2,5 mg en 5 mg, tussen 5 mg en 10 mg (N=1 studie), en tussen 5 mg en 25 mg mifepriston (N=1 studie)
- tussen gestrinon en danazol was er geen verschil in bekkenpijn, dysmenorroe en dyspareunie maar gestrinon ging wel gepaard met meer hirsutisme (OR 2,73 met 95% BI van 1,67 tot 4,46) en minder reductie van borstklierweefsel (OR 0,62 met 95% BI 0,38 tot 0,98) (N=2 studies); de resultaten op vlak van endometriosegerelateerde pijnvermindering waren tegenstrijdig tussen gestrinon en leuprolide maar men zag wel minder amenorroe (OR 0,04 met 95% BI 0,01 tot 0,38) en opvliegers (OR 0,20 met 95% BI 0,06 tot 0,63) en meer spotting of bloedingen (OR 22,92 met 95% BI 2,64 tot 198,66) met gestrinon (N=1 studie; n=55); er kon geen verschil aangetoond worden tussen verschillende doseringen van gestrinon met betrekking tot pijnvermindering of ongewenste effecten
- asoprisnil versus placebo zou op een dosisafhankelijke manier bekkenpijn en dysmenorree verminderen en amenorroe induceren (N=1 studie; n=130); 50 mg ulipristal zou gerelateerd zijn met minder pijn in vergelijking met lagere dosissen en zou ook even effectief zijn als leuprolide (N=1 studie; n=38).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat mifepriston dysmenorroe (matige kwaliteit van bewijs) en dyspareunie (lage kwaliteit van bewijs) vermindert bij vrouwen met endometriose. Amenorroe en opvliegers zijn echter vaak voorkomende ongewenste effecten. Een dosis van 2,5 mg is mogelijk minder effectief dan hogere doseringen. Er is onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over de veiligheid en de effectiviteit van andere progesteronreceptormodulatoren.

Financiering van de studie

De auteurs bedanken de Cochrane groep voor Gynaecologie en Fertiliteit voor zijn ondersteuning. Er wordt geen externe financiering vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze systematische review van de Cochrane Collaboration beantwoordt aan alle eisen van een goede methodologie. De zoektocht in de literatuur was zeer uitgebreid waarbij men ook zocht naar (nog) niet gepubliceerde studies en trachtte om ontbrekende gegevens op te vragen bij de originele onderzoekers. De selectie van artikels gebeurde door twee auteurs onafhankelijk van elkaar op basis van vooraf bepaalde in- en exclusiecriteria. Bij discussie werd er een derde auteur bij betrokken. Twee auteurs onderzochten onafhankelijk van elkaar het risico van bias van elke studie volgens de richtlijnen van het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (4). Vier studies beschreven op een transparante manier het randomisatieproces en hadden bijgevolg een laag risico van selectiebias. Voor de andere studies is het onduidelijk in hoeverre de randomisatie op een correcte manier verlopen is. Concealment of allocation was met zekerheid aanwezig voor slechts drie studies. Een laag risico van **performance bias** werd gezien bij 6 studies, een laag risico van **detectiebias** bij 2 studies. Voor één studie bleek dat ze niet dubbelblind was uitgevoerd en dat de effectbeoordelaars evenmin geblindeerd waren. Derhalve had deze studie een hoog risico zowel van performance als van detectiebias. In 3 studies was er meer dan 10% **lost to follow-up** en dus een hoog risico van **attrition bias**. Slechts vijf studies rapporteerden over de primaire uitkomstmaten van de systematische review. De andere studies vertonen mogelijk een risico van **rapporteringsbias**.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene studies kon aantonen dat mifepriston ten opzichte van placebo de klachten van dysmenorroe en dyspareunie statistisch significant verlicht bij vrouwen met endometriose. Dit resultaat is echter gebaseerd op slechts één studie (5) met een laag risico van bias voor selectie-, performance, attrition en rapporteringsbias en een onduidelijk risico van detectiebias. Ondanks deze goede methodologische kwaliteit wordt de kwaliteit van het bewijs voor vermindering van dysmenorroe en dyspareunie respectievelijk als matig tot laag ingeschat. Dat is het gevolg van de onnauwkeurigheid (breed betrouwbaarheidsinterval) van het resultaat voor beide uitkomstmaten. Wat betreft dyspareunie, beschouwde men het bewijs ook als indirect omdat slechts 60% van de gerandomiseerde vrouwen dyspareunie had bij de start van de studie. Daarnaast bleek met hoge bewijskracht deze behandeling gepaard te gaan met meer amenorroe en opvliegers. De balans tussen het pijnstillend effect en de ongewenste effecten van mifepriston is dus momenteel nog moeilijk in te schatten. Bovendien weten we op basis van deze placebogecontroleerde studie niet of mifepriston superieur is aan andere behandeling voor endometriose.

Alhoewel er aanwijzingen zijn dat andere progesteronreceptormodulatoren endometriosegerelateerde pijn verlichten, kunnen we niets besluiten over hun effectiviteit en veiligheid. Het huidige bewijs vertoont meestal een hoog risico van bias, is onnauwkeurig door de kleine steekproefgrootte, het lage aantal gerapporteerde gevallen en de brede betrouwbaarheidsintervallen, en is vaak indirect. De systematische review toont ook aan dat er een gebrek aan consistentie bestaat bij de keuze van de verschillende uitkomstmaten. Daardoor was het onmogelijk om de gegevens van verschillende RCT's te poolen in een meta-analyse en hieruit vervolgens klinisch relevante besluiten te trekken voor de praktijk. Er is dringend nood aan methodologisch correct opgezette grote RCT's met meer uniforme en specifieke uitkomstmaten, waaronder zeker ook de levenskwaliteit, die verschillende PRM's, waaronder mifepriston, op lange termijn onderling en ten opzichte van andere behandelingen vergelijken.

Belangrijk is nog te vermelden dat endometriose tot op heden geen indicatie is voor het gebruik van PRM's. Mifepriston wordt heden in België uitsluitend gebruikt voor een zwangerschapsafbreking of inductie van de arbeid bij een *mors in utero* en is hiervoor alleen beschikbaar in tabletten van 200 mg. De aflevering van mifepriston kan alleen gebeuren in een ziekenhuisapotheek na voorleggen van een voorschrift en een verklaring van een arts, in dubbel opgesteld. Ulipristal was geregistreerd

voor de behandeling van myomen, maar werd onlangs van de markt gehaald. Het is wel nog op de markt als noodantinconceptie (inname van 1 tablet van 30 mg). Leuproreline of leuprolide acetaat wordt gebruikt bij een prostaatcarcinoom. De andere medicatie is niet beschikbaar op de Belgische markt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voor asymptomatische endometriose is geen behandeling vereist (2). Bij milde gevallen van pijn als gevolg van endometriose kunnen pijnstillers gebruikt worden. NSAID's vormen hierbij de eerstekeuzebehandeling (2). Daarnaast worden ook hormonale behandelingen ingezet om de pijn te bestrijden. Deze worden niet aanbevolen bij patiënten met fertiliteitsproblemen als gevolg van endometriose (2). Het continue gebruik van oestroprogestagene of progestagene anticonceptie kan de menstruatiecycclus onderbreken, hierdoor het bloeden van de endometrioseletsels voorkomen en bijgevolg de pijn doen verdwijnen (2,6,7). Men kan ook gonadereline-analogen of -antagonisten toedienen waarmee men de patiënte in een toestand van kunstmatige menopauze brengt. Om menopauzale klachten zoals opvliegers, vaginale droogheid en gewichtstoename te voorkomen wordt vaak een substitutie met oestroprogestagenen toegevoegd (2).

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van heterogene studies toont aan dat mifepriston ten opzichte van placebo de klachten van dysmenorroe en dyspareunie statistisch significant verlicht bij vrouwen met endometriose. De balans tussen het pijnstillende effect en de ongewenste effecten is echter nog onduidelijk. Er is momenteel geen bewijs over het effect van andere progesteronreceptormodulatoren. De plaats van progesteronreceptormodulatoren ten opzichte van de huidige aanbevolen behandelingen is bijgevolg nog onduidelijk.

Referenties

1. Depypere H, De Sutter P, Jacquemyn Y, Vergote I. Handboek Gynaecologie. Leuven, 2017.
2. Endometriose. Duodecim Medical Publications. Ebpracticenet. Laatste update: 10/08/2017. Laatste contextnazicht: 16/11/2019.
3. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:11-22; discussion 34-6,396-406. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02761.x
4. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.2 (updated February 2021]. Cochrane Collaboration, 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook
5. Carbonell JL, Riveron AM, Leonard Y, et al. Mifepristone 2.5, 5, 10 mg versus placebo in the treatment of endometriosis. *J Reprod Health Med* 2016;2:17-25. DOI: 10.1016/j.jrh.2015.09.001
6. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3
7. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD002122.pub2