



Welke behandeling(en) verkiezen voor menorrhagie?

Referentie

Rodriguez MB, Dias S, Jordan V, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 5. DOI : 10.1002/14651858.CD013180.pub2

Duiding

Hanna Ballout, médecin généraliste, Cellule Santé et Sexualité, Société Scientifique de Médecine Générale Qualification. Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van verschillende medicamenteuze behandelingen versus placebo, geen interventie of een andere interventie op de vermindering van menstruatiebloedingen, tevredenheid met de behandeling na 1 jaar, verbetering van de levenskwaliteit en wat zijn de ongewenste effecten, de noodzaak voor verdere chirurgie of aanvullende behandeling na 1 jaar bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd met hevige menstruatiebloedingen?

Achtergrond

NICE omschrijft hevige menstruatiebloedingen of menorrhagieën als overvloedig menstrueel bloedverlies dat interfereert met de fysieke, emotionele, sociale en/of materiële levenskwaliteit, alleen of in combinatie met andere symptomen (1). Een in 2011 gepubliceerde duiding in Minerva, met onvoldoende power om mogelijke ongewenste effecten (trombo-embolie) uit te sluiten, toonde aan dat het gebruik van tranexaminezuur (een antifibrinolyticum) versus medroxyprogesteron, het bloedverlies verminderde bij vrouwen met klachten van menorrhagieën en geobjectiveerd als menstrueel bloedverlies vanaf 80 ml per cyclus (2,3). We moeten opmerken dat er voor deze indicatie geen comparator meer wordt aanbevolen. In 2013 publiceerde Minerva een duiding van een pragmatische RCT van goede kwaliteit die uitwees dat een levonorgestrelspiraaltje werkzamer was dan andere behandelingen (mefenaminezuur, tranexaminezuur, norethindrone, orale combinatiepil met oestroprogestagenen of progestagenen, medroxyprogesteronacetaatinjectie) op het verminderen van de impact van menorrhagieën op de kwaliteit van leven bij vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar (4,5). Een beschrijvend onderzoek van matige methodologische kwaliteit, door Minerva geduid in 2022, suggereert dat spiraaltjes met levonorgestrel voor niet-contraceptieve doeleinden een vrij gunstige risicobatenverhouding hebben voor de behandeling van menorrhagieën bij nullipare vrouwen ≤ 22 jaar (6,7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review van systematische reviews met netwerkmeta-analyse (8).

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Database of Systematic Reviews

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: Cochrane reviews opgenomen in de Cochrane Database of Systematic Reviews waarvan in de titel, het abstract of bij de trefwoorden sprake is van hevig menstrueel bloedverlies of menorrhagieën
- exclusiecriteria: geïncludeerde studies zonder gegevens over de gekozen uitkomstmaten
- interventies:

- medicamenteuze behandelingen zoals NSAID's, antifibrinolytica, orale combinatiepil of vaginale ring, cyclisch of continu oraal toegediende progestagenen, hormonenspiraaltje, danazol (niet verkrijgbaar in België), etamsylaate.
- chirurgische behandelingen: laparotomie, minimaal invasieve chirurgie, resectoscopische endometriumablatie (REA), niet-resectoscopische endometriumablatie (NREA), hysterectomie (via laparoscopie of open chirurgie of niet-gespecificeerde ingreep).
- vergelijking met een placebo, geen interventie of een andere interventie
- selectie van 9 reviews die samen 104 studies includeerden.

Bestudeerde populatie:

- vrouwen in de vruchtbare leeftijd met hevig menstrueel bloedverlies, objectief of semi-objectief beoordeeld aan de hand van de alkaline-hematinemethode, de picturale bloedbeoordelingskaart (PBAC) of op basis van de individuele perceptie van hevig menstrueel bloedverlies
- in totaal werden 11 881 deelnemers geïncludeerd.

Uitkomstmaten

- primaire uitkomstmaten:
 - vermindering van de maandelijkse bloedingen:
 - objectieve beoordeling aan de hand van de alkaline-hematinemethode: gemiddeld bloedverlies tijdens de behandeling, gemiddelde vermindering van het bloedverlies ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens de behandeling, of gemiddeld bloedverlies op verschillende tijdstippen
 - semi-objectieve beoordeling aan de hand van een picturale bloedbeoordelingskaart (PBAC)
 - subjectieve beoordeling van hevig menstrueel bloedverlies: beoordeling door de deelnemers zelf (toegenomen, gelijk gebleven, afgenomen)
 - prevalentie van amenorroe of hypomenorroe na de behandeling
 - tevredenheid over de behandeling na één jaar follow-up
- secundaire uitkomstmaten:
 - verbeterde kwaliteit van leven
 - ernstige ongewenste effecten
 - gebruik van aanvullende chirurgie of medicamenteuze behandelingen na één jaar follow-up
- de geanalyseerde gegevens in de netwerkmeta-analyse van de systematische review van systematische reviews waren afkomstig van 85 studies en hadden betrekking op 9 950 deelnemers
- subgroepanalyse naargelang het wel of niet kandidaat zijn voor chirurgie, zwangerschapswens of -plan, voltooide gezinsplanning, indicatie voor hysterectomie, falen van de medicamenteuze behandeling.

Resultaten

A. Medicamenteuze behandelingen

- gegevens van 26 studies met 1 770 deelnemers suggereren dat, in vergelijking met placebo:
 - het beste resultaat wordt verkregen met een levonorgestrelspiraaltje dat de menstruatiebloedingen sterk vermindert (SUCRA 80%, mean rank 2,4; MD -105,71 ml/cyclus met 95% BI van -201,10 tot -10,33; laag niveau van bewijs)
 - op de 2^e plaats staan antifibrinolytica die waarschijnlijk menstruatiebloedingen verminderen (SUCRA 70%, mean rank 3,7; MD -80,32 ml/cyclus met 95% BI van -127,67 tot -32,98; matig niveau van bewijs)
 - op de 3^e plaats staan continue progestativa met vermindering van menstruatiebloedingen (SUCRA 70%, mean rank 4,1; MD -76,93 ml/cyclus met 95% BI van -153,82 tot -0,05; laag niveau van bewijs)

- tot slot verminderen NSAID's de menstruatiebloedingen in lichte mate (SUCRA 40%, mean rank 6,4; HR -40,67 ml/cyclus met 95% BI van -84,61 tot 3,27; laag niveau van bewijs)
- er is geen zekerheid over het werkelijke effect van de andere interventies en over de sensitiviteitsanalyse op de vermindering van menstruatiebloedingen; de gegevens hebben een zeer laag niveau van bewijs
- uitkomstmaat tevredenheid:
 - beter resultaat voor het spiraaltje (SUCRA 90%, mean rank 1,3; OR 3,39 met 95% BI van 0,72 tot 16,07; zeer laag niveau van bewijs)
 - op de tweede plaats staat luteaal progestageen (SUCRA 50%, mean rank 2,6; OR 1,39 met 95% BI van 0,15 tot 12,61; zeer laag niveau van bewijs).
 - op de derde plaats staan antifibrinolytica (SUCRA 30%, mean rank 3,1; OR 1,05 met 95% BI van 0,12 tot 9,12; zeer laag niveau van bewijs)
- ongewenste effecten: zeer talrijk; op veel verschillende manieren verzameld; de auteurs geven een lijst zonder samenvatting van de gegevens; de resultaten voor danazol zijn duidelijk ongunstiger dan placebo.

B. Chirurgische behandelingen

- de vermindering van de bloedingen is afhankelijk van het type hysterectomie (totaal of sub totaal), ongeacht de toegangsweg; alle toegangswegen voor een hysterectomie werden gepoold om het effect op bloedingen te schatten; de vermindering in menstruatiebloedingen werd berekend zonder geïmputeerde gegevens (11 studies, 1 790 deelnemers) en met geïmputeerde gegevens (15 studies, 2 241 deelnemers)
- vermindering van hevige menstruatiebloedingen:
 - resultaten zonder geïmputeerde gegevens suggereren dat, versus spiraaltje (gebruikt als comparator):
 - hysterectomie de beste optie is (SUCRA 90%, mean rank 1,2; OR 25,71 met 95% BI van 1,50 tot 439,96; laag niveau van bewijs)
 - resectoscopische endometriumablatie op de tweede plaats staat (SUCRA 70%, mean rank 2,8; OR 2,70 met 95% BI van 1,29 tot 5,66; laag niveau van bewijs)
 - niet-resectoscopische endometriumablatie op de derde plaats staat (SUCRA 40%, mean rank 2,0; OR 3,32 met 95% BI van 1,53 tot 7,23; matig niveau van bewijs)
 - resultaten met geïmputeerde gegevens suggereren dat, versus spiraaltje (als comparator):
 - hysterectomie de beste keuze is (SUCRA 100%, mean rank 1,0; OR 14,31 met 95% BI van 2,99 tot 68,56; laag niveau van bewijs)
 - niet-resectoscopische endometriumablatie op de 2e plaats staat (SUCRA 60%, mean rank 2,2; OR 2,87 met 95% BI van 1,29 tot 6,05; matig niveau van bewijs)
 - resectoscopische endometriumablatie op de derde plaats staat (SUCRA 40%, mean rank 2,7; OR 2,65 met 95% BI van 1,29 tot 5,45; zeer laag niveau van bewijs)
- de resultaten van 27 studies met 4 284 deelnemers suggereren dat minimaal invasieve hysterectomie de tevredenheid aanzienlijk verbetert (mean rank 1,3; OR 7,96 met 95% BI van 3,33 tot 19,03 ; laag niveau van bewijs) en dat NREA via microgolven eveneens de tevredenheid verhoogt (mean rank 3,6; OR 1,59 met 95% BI van 1,09 tot 2,33; laag niveau van bewijs); er is echter onzekerheid over het werkelijke effect van de andere interventies (zeer laag niveau van bewijs).

Besluit van de auteurs

De resultaten suggereren dat het levonorgestrelspiraaltje de beste eerste keuze medicamenteuze behandeling is om menstruatiebloedingen te verminderen; antifibrinolytica zijn waarschijnlijk de op een na beste behandeling, en continue progestativa mogelijk de op twee na beste. De auteurs kunnen geen conclusies trekken over het effect van de eerste keuze medicamenteuze behandelingen op de perceptie van verbetering of tevredenheid omdat de verkregen gegevens een zeer laag niveau van bewijs hebben. Met betrekking tot de chirurgische behandelingen tonen de gegevens dat hysterectomie de beste behandeling is om menstruatiebloedingen te verminderen, gevolgd door resectoscopische

endometriumablatie en niet-resectoscopische endometriumablatie. De auteurs zijn niet zeker van het effect van deze behandelingen op amenorroe omdat de gegevens van een zeer laag niveau van bewijs zijn. Minimaal invasieve hysterectomie zou de tevredenheid aanzienlijk kunnen verbeteren. Niet-resectoscopische endometriumablatie verhoogt eveneens de tevredenheid, maar de auteurs zijn onzeker over het werkelijke effect van de andere tweedelijnsinterventies omdat de gegevens van een zeer laag niveau van bewijs zijn.

Financiering van de studie

The Liggins Institute, The University of Auckland, New Zealand. MBR kreeg een toelage voor het eerste doctoraatsjaar.

Belangenvermenging van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review met netwerkmeta-analyse heeft een aantal sterke punten: een duidelijk gedefinieerde PICO-vraag, vooraf gedefinieerde inclusie- en exclusiecriteria en een duidelijk vastgelegd studieprotocol met geargumenteerde afwijkingen van het protocol. Men verdedigt waarom bepaalde studies zijn geëxcludeerd en beschrijft in detail de studies die zijn geïncludeerd. De financieringsbronnen van deze studie zijn duidelijk. De methodologische kwaliteit van de systematische reviews werd beoordeeld met behulp van de AMSTAR-2 tool, die 16 criteria evalueert. De zekerheid van bewijs voor elke interventie werd beoordeeld als matig tot zeer laag; de meeste hadden een lage tot zeer lage zekerheid.

We moeten een bijzonderheid opmerken: het literatuuronderzoek gebeurde alleen aan de hand van de databank van de Cochrane Library. Men kan de auteurs verwijten dat ze niet in meerdere databanken zochten. Echter kunnen we stellen dat de geselecteerde systematische reviews het werk al gedaan hadden, meer bepaald de selectie van de studies en de analyse van de kwaliteit van de geïncludeerde studies volgens de Cochrane-criteria. De moeilijkste opdracht voor de auteurs was redundantie (overlap) van de geanalyseerde resultaten te vermijden en te voorkomen dat de aan deze netwerkmeta-analyse deelnemende auteurs hun eigen vroegere werk zouden beoordelen. Dat verklaart bijvoorbeeld waarom de ‘tweede onderzoeker’ die de kwaliteit van de geselecteerde studies beoordeelde, vertegenwoordigd was door... 3 onderzoekers. In geval van onenigheid kwam een laatste onderzoeker tussenbeide om consensus te bereiken of om een uiteindelijke beslissing te nemen. Om dezelfde reden beoordeelden de auteurs niet opnieuw het risico van bias voor elke in de systematische reviews geïncludeerde studie. Die beoordeling was immers al beschikbaar en was uitgevoerd in overeenstemming met de Cochrane-criteria. Er is wel een samenvatting beschikbaar. Opvallend is dat van de 85 geïncludeerde originele studies er slechts 2 (een uit 1995 en een uit 2009) geen risico van bias vertoonden. De systematische review met netwerkmeta-analyse heeft enkele zwakke punten: de uitkomstmaten werden beoordeeld na één jaar, terwijl de intensiteit van menstruaties bloedingen over meerdere jaren of zelfs decennia kan evolueren; afhankelijk van de beoordeelde uitkomstmaten was er sprake van heterogeniteit, berekend met de τ^2 -test, zonder dat de oorzaak steeds duidelijk was; wegens onvoldoende inclusie van studies kon er geen funnel plot worden gemaakt om na te gaan of de effecten van de interventie gunstiger waren in kleine studies.

Interpretatie van de resultaten

Deze review includeerde negen reviews van de Cochrane Collaboration (met 104 originele studies) van interventies voor de behandeling van hevige menstruaties bloedingen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Van deze studies leverden er 85 (9 950 deelnemers) direct bewijs voor de overkoepelende netwerkmeta-analyse. De review toont dat de eerste keuze medicamenteuze behandelingen voor menorrhagieën aanzienlijk verschillen op het vlak werkzaamheid, veiligheid en tevredenheid, terwijl de verschillen minder uitgesproken zijn voor tweedelijns chirurgische behandelingen. De zekerheid

van het bewijs voor elke interventie werd beoordeeld als matig tot zeer laag; de meeste hadden een lage tot zeer lage zekerheid. Bovendien berekenden de auteurs een significante statistische heterogeniteit naargelang de onderzochte items. Om behandelaars te helpen bij het maken van een juiste klinische keuze, berekenden de auteurs voor elke behandeling de in de resultaten gepresenteerde ‘surface under the cumulative ranking curve’ of SUCRA en de mean rank om hieruit de hiërarchie van de behandelingen te kunnen afleiden: van 0% (slechtste behandeling qua werkzaamheid of veiligheid) tot 100% (beste behandeling qua werkzaamheid of veiligheid). Minerva legde al de nadruk op heel wat beperkingen bij deze interpretatie van de resultaten (9). Deze netwerkmeta-analyse vormt daarop geen uitzondering: SUCRA houdt geen rekening met het niveau van bewijs van directe en indirecte vergelijkingen en brengt slecht één enkele uitkomstmaat in rekening, terwijl de clinicus liever weet heeft van de risico-batenbalans. SUCRA houdt bovendien geen rekening meer met de grootte van het verschil in effect tussen twee behandelingen, waardoor de clinicus niet weet of de waargenomen verschillen klinisch relevant zijn. Tot slot mogen lezers niet vergeten dat de waargenomen verschillen tussen behandelingen het gevolg kunnen zijn van louter toeval, aangezien de resultaten van een netwerkmeta-analyse het belang van directe versus indirecte verbanden ten opzichte van elkaar niet weerspiegelen. We vonden daarentegen geen inconsistenties tussen de resultaten van deze netwerkmeta-analyse en ander onderzoek. De resultaten zijn toepasbaar, hoewel de verkregen gegevens moeilijk te interpreteren zijn omdat voor de verschillende uitkomstmaten geen drempel van klinische relevantie werd vastgelegd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De NICE-richtlijn van 2018, met update in 2021, beveelt het levonorgestrelspiraaltje aan als eerstekeuzebehandeling voor hevig menstrueel bloedverlies (1). Niet-hormonale opties, zoals NSAID's en tranexaminezuur, of hormonale opties, zoals de orale combinatiepil of cyclische orale progestativa, zijn alternatieven wanneer een levonorgestrelspiraaltje tegenaangewezen is of geweigerd wordt. In geval van weigering of falen van een medicamenteuze behandeling, of bij ernstige symptomen, zijn chirurgische opties zoals endometriumablatie of hysterectomie mogelijke behandelalternatieven.

Besluit van Minerva

Deze netwerkmeta-analyse van goede methodologische kwaliteit suggereert dat het levonorgestrelspiraaltje de eerste keuze medicamenteuze behandeling is om hevig menstrueel bloedverlies te verminderen; antifibrinolytica zijn waarschijnlijk de op een na beste behandeling, en continue progestativa zijn mogelijk de op twee na beste. Wat chirurgische behandelingen betreft, tonen de gegevens dat hysterectomie de beste behandeling is om menstruatiebloedingen te verminderen. Deze meta-analyse heeft inherente beperkingen eigen aan dit type onderzoek: de geselecteerde studies zijn zeer heterogeen, waardoor de klinische impact van de resultaten zeer beperkt is. Bovendien zijn de niveaus van zekerheid van de waargenomen resultaten laag tot zeer laag.

Referenties

1. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline [88]. Published: 2018. Last updated: 2021.
2. Vandervelde C. Tranexaminezuur voor menorrhagieën? *Minerva* 2011;10(7):82-3.
3. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865-75. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f20177
4. La rédaction Minerva. Levonorgestrel-bevattend spiraaltje voor menorrhagieën: het nut bevestigd. *Minerva Duiding* 15/11/2013.
5. Gupta J, Kai J, Middleton L, et al; ECLIPSE Trial Collaborative Group. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med* 2013;368:128-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1204724

6. Ballout H. Uitbreiding van de indicaties voor het intra-uterine device (IUD) met levonorgestrel bij jonge vrouwen? *Minerva Duiding* 23/02/2022.
7. Schwartz BI, Alexander M, Breech LL. Levonorgestrel intrauterine device use for medical indications in nulliparous adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 2021;68:357-63.
DOI: 10.1016/j.jadohealth.2020.05.041
8. Rodriguez MB, Dias S, Jordan V, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 5.
DOI : 10.1002/14651858.CD013180.pub2
9. Poelman T. Is de Surface Under the Cumulative Ranking-curve (SUCRA) een betrouwbare manier om de resultaten van een netwerk meta-analyse klinisch te interpreteren? *Minerva* 2023;22(4):83-6.