

University of Groningen

Management of heavy menstrual bleeding

van den Brink, Marian

DOI:
[10.33612/diss.160486947](https://doi.org/10.33612/diss.160486947)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
van den Brink, M. (2021). *Management of heavy menstrual bleeding: Towards a patient-centred approach*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.160486947>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift richt zich op de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies (HMB), met in het bijzonder aandacht voor de hormoonhoudende spiraal en endometriumablatie. Van beide is bekend dat ze effectief zijn in het verminderen van de hoeveelheid bloedverlies, maar het is onbekend welke behandeling het meest effectief is en aan welke behandeling vrouwen de voorkeur geven. Bovendien verschillen de interventies duidelijk in behandelkarakteristieken, waarbij het spiraal reversibel is, minder invasief dan endometriumablatie, en bovendien gemakkelijk in de eerste lijn geplaatst kan worden. Ons doel was om te onderzoeken of een behandelstrategie die begint met de hormoonspiraal minstens zo effectief (non-inferieur) is als een behandelstrategie beginnend met endometriumablatie. Daarnaast waren we geïnteresseerd in de kosteneffectiviteit van beide behandelingsstrategieën en in welke behandelkenmerken belangrijk zijn bij de voorkeur van een vrouw voor een van beide behandelopties.

In hoofdstuk 2 hebben we beschreven hoeveel vrouwen jaarlijks hun huisarts bezoeken vanwege HMB, met behulp van gegevens van het Registratienetwerk Groningen (bestaande uit circa 30.000 jaarlijks geregistreeerde patiënten). Van 2004 t/m 2013 consulteerden 881 vrouwen met nieuwe HMB klachten de huisarts, met een gemiddelde incidentie van 9,3 per 1000 vrouwen per jaar. HMB kwam het vaakst voor bij vrouwen tussen de 35 en 55 jaar, met een incidentie tot 14,3 per 1000 vrouwen per jaar. In de eerste drie maanden na diagnose kreeg bijna de helft van de vrouwen hormonale behandeling (46%), maar er was ook een grote groep waarbij geen medicatie werd voorgeschreven (44%). Bij 2,4% van de vrouwen werd de hormoonspiraal voorgeschreven. In 2008 is de Nederlandse huisartsenrichtlijn (NHG-standaard) Vaginaal bloedverlies herzien en sindsdien wordt de hormoonspiraal aanbevolen als een van de eerste keus behandelingen voor HMB, naast medicamenteuze behandeling. We zagen echter geen significante toename in het aantal voorschriften van de hormoonspiraal voor HMB tussen 2004 en 2014. Binnen zes maanden na de diagnose kreeg 13% van de vrouwen een tweede behandeling. In 18% van de gevallen werden vrouwen doorverwezen naar een gynaecoloog, meestal binnen een jaar na diagnose.

In hoofdstuk 3 en 4 presenteren we het onderzoeksprotocol en de klinische resultaten van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) waarbij we een behandelstrategie beginnend met de hormoonspiraal (Mirena®) vergelijken met een strategie die begint met endometriumablatie (Novasure®) voor de behandeling van HMB (de MIRA trial). In totaal werden 270 vrouwen met HMB van 34 jaar en ouder, zonder zwangerschapswens of structurele baarmoederafwijkingen (zoals grote vleesbomen of poliepen) geïncludeerd. Vrouwen werden zowel in de huisartsenpraktijk als op de polikliniek gynaecologie benaderd voor deelname. De primaire uitkomstmaat was de hoeveelheid menstrueel bloedverlies 24 maanden na randomisatie, gemeten met een menstruatiescorekaart (Pictorial Blood Assessment Chart [PBAC] score, waarbij HMB werd gedefinieerd als een score >150 punten). De non-inferioriteitsmarge werd vastgesteld op 25 PBAC-punten. Deze marge is het maximale verschil dat er tussen de behandelingen mag zijn, willen we kunnen concluderen dat de spiraal niet slechter presteert dan endometriumablatie. Na 24 maanden was de gemiddelde PBAC-score 65 in de spiraalgroep (132 vrouwen) en 14 in de ablatiegroep (138 vrouwen). Het gemiddelde verschil tussen de groepen was 51 punten (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 4,3–96,7; $p=0,87$). Het 95% betrouwbaarheidsinterval overlapt de vooraf bepaalde non-inferioriteitsmarge van 25 punten, wat betekent dat we niet konden aantonen dat de spiraal-strategie gelijkwaardig is - maar ook niet dat de spiraal inferieur is - aan endometrium ablatie met betrekking tot het verminderen van de hoeveelheid bloedverlies.

Hoewel de gemiddelde PBAC-score na 24 maanden lager was in de endometriumablatiegroep, was het percentage vrouwen met succesvolle reductie van de hoeveelheid bloedverlies (PBAC-score ≤ 75) in beide groepen hoog: 87% in de spiraalgroep en 94% in de ablatiegroep (relatief risico [RR]: 0,93, 95% BI 0,85–1,01; $p=0,06$). Er waren geen significante verschillen tussen de twee behandelstrategieën wat betreft patiënttevredenheid, ziekte specifieke kwaliteit van leven en seksueel functioneren. Zo was in de spiraalgroep 74% van de vrouwen tevreden met het behandelresultaat versus 84% in de ablatiegroep (RR 0,88; 95% BI: 0,76–1,01; $p=0,06$). Vrouwen die begonnen met het spiraal hadden meer kans op een re-interventie (35%) dan vrouwen die begonnen met endometriumablatie (20%) (RR 1,77; 95% BI 1,17–2,68; $p=0,006$). Dit verschil werd voornamelijk veroorzaakt doordat 24% van de vrouwen in de

spiraalgroep alsnog een endometriumablatie ondergingen. Bovendien ontving 15% van de vrouwen in de spiraalgroep medicatie als re-interventie vergeleken met 9,4% in de endometriumablatiegroep. Het percentage baarmoederverwijderingen in beide groepen verschilde niet significant: 7,1% in de spiraalgroep en 10% in de endometriumablatiegroep (RR 0,70; 95% BI 0,31–1,56; p=0,38).

In Hoofdstuk 5 evalueerden we met de gegevens uit MIRA trial de kosteneffectiviteit van de spiraalstrategie versus de ablatiestrategie over een periode van 24 maanden vanuit een maatschappelijk perspectief. Voor beide strategieën hebben we de directe medische kosten (kosten van de interventie, re-interventies, ziekenhuisopname en thuiszorg) en (in)directe niet-medische kosten zoals arbeidsverzuim berekend. Het inbrengen van de spiraal werd voornamelijk uitgevoerd door de gynaecoloog op de polikliniek (89%) en soms op de operatiekamer (3,3%). In 7,4% van de gevallen werd de spiraal geplaatst door de huisarts. Endometriumablatie werd in 58% van de gevallen door de gynaecoloog op de operatiekamer en in 42% op de polikliniek uitgevoerd. De totale kosten per patiënt na 24 maanden bedroegen €2.285 in de spiraalgroep en €3.465 in de ablatiegroep (gemiddeld kostenverschil -€1.180; 95% BI -€2.097 tot -€1.111). De incrementele kosten-effectiviteitsratio (ICER) was €23 (95% BI €5–€111) per PBAC-punt, wat aangeeft dat endometriumablatie €23 kost per extra PBAC-punt reductie van menstrueel bloedverlies in vergelijking met het spiraal. Een sensitiviteitsanalyse met de aanname dat alle spiralen in de huisartsenpraktijk werden geplaatst, verhoogde de ICER tot €28 per PBAC-punt. Uitgedrukt als het percentage vrouwen waarbij het bloedverlies onder controle was (PBAC-score ≤ 75), was de ICER €169 per 1% extra succesvolle behandeling voor endometriumablatie in vergelijking tot het spiraal. De strategie die begon met de hormoonspiraal was dus goedkoper dan de strategie die begon met endometriumablatie, maar iets minder effectief. Het vaker plaatsen van het spiraal in de eerste lijn zal de behandelkosten verder verlagen. Het vaker uitvoeren van endometriumablatie op de polikliniek kan een andere mogelijkheid zijn om de kosten van HMB behandeling te verlagen.

Van de 645 vrouwen die in aanmerking kwamen voor de MIRA trial, gaven 270 vrouwen daadwerkelijk toestemming voor deelname. Bij een groot deel van de vrouwen die niet wilden meedoen, speelde een voorkeur voor één van de twee behandelingen een rol. In hoofdstuk 6 onderzochten we bij vrouwen die vanwege HMB in de huisartsenpraktijk (36

vrouwen) of op de polikliniek gynaecologie (129 vrouwen) gezien werden, wat hun voorkeuren waren met betrekking tot behandelkenmerken van de hormoonspiraal en endometriumablatie. De vrouwen werd gevraagd een vragenlijst met 16 scenario's in te vullen met steeds verschillende combinaties van zeven behandelkenmerken van het spiraal of endometriumablatie: ingreep uitgevoerd door gynaecoloog of huisarts (1); omkeerbaarheid van de procedure (2); kans op dysmenorroe (3); kans op onregelmatig bloedverlies (spotting) (4); noodzaak tot aanvullend gebruik van anticonceptie (5); noodzaak tot herhalen van de procedure na vijf jaar (6); en of de behandeling hormonen bevat (7). De vragenlijst werd door 165 vrouwen ingevuld. Het meest belangrijke kenmerk vonden zij of een behandeling hormonen bevat. Vrouwen gaven over het algemeen de voorkeur aan een behandeling zonder hormonen, een behandeling met weinig bijwerkingen en zonder noodzaak voor het herhalen van de ingreep of noodzaak voor aanvullende anticonceptie. Vrouwen die de vragenlijst op de polikliniek gynaecologie invulden, gaven de voorkeur aan een definitieve behandeling door een gynaecoloog in tegenstelling tot vrouwen in de eerste lijn, die geen specifieke voorkeur hadden.

Vrouwen met HMB hebben vaker afwijkingen in de bloedstolling dan vrouwen met normaal menstrueel bloedverlies. Het is niet bekend of de hoogte van stollingsfactorwaarden het succes van de HMB behandeling beïnvloedt. In hoofdstuk 7 onderzochten we of de waarden van stollingsfactor XI (FXI) en Von Willebrand Factor (VWF), gemeten bij vrouwen met HMB die deelnamen aan de MIRA trial, geassocieerd waren met de effectiviteit van de hormoonspiraal en endometriumablatie. We definieerden behandel succes als een PBAC-score ≤ 75 punten zonder een chirurgische re-interventie. Verlaagde FXI- en VWF-waarden werden gevonden bij respectievelijk 1,1% en 3,2% van de vrouwen. Endometriumablatie leek minder effectief bij vrouwen met FXI-waarden onder de mediaan vergeleken met vrouwen met FXI-waarden boven de mediaan (OR 0,08; 95% BI 0,01 tot 0,68). Voor de hormoonspiraal was er geen verschil in behandel succes tussen hogere en lagere FXI-waarden. Ook waren er geen verschillen in behandel succes tussen hogere en lagere VWF-waarden in beide behandelgroepen. Bij de uitgevoerde analyse konden de gegevens van slechts 93 vrouwen gebruikt worden, daarom kunnen onze bevindingen alleen als explorierend worden beschouwd. Het

behandeladvies voor vrouwen met HMB met stollingsfactordeficiënties zal voorlopig niet anders zijn dan voor overige vrouwen met HMB.

Voor een succesvolle afronding van een RCT zijn we afhankelijk van patiënten die willen deelnemen aan onderzoek. Daarnaast is de zorgverlener (in de MIRA trial: de huisarts of gynaecoloog) een belangrijke schakel bij de werving van patiënten voor het onderzoek. In Hoofdstuk 8 hebben we 16 huisartsen die deelnamen aan de MIRA trial geïnterviewd om belemmerende en bevorderende factoren voor patiëntenwerving te identificeren. Het vóórkomen van de onderzochte ziekte, kennis over en bewustzijn van het onderzoek, attitude ten opzichte van wetenschappelijk onderzoek, ervaren belasting voor de patiënt, gebruikelijke zorg door de huisarts, tijdsinvestering, huisarts(praktijk) kenmerken, en de ervaring van de patiënt met onderzoeksdeelname werden geïdentificeerd als factoren die de rekrutering van patiënten beïnvloeden. Bij de opzet van het onderzoek is het belangrijk dat de studieprocedures duidelijk zijn, een beperkte (tijds)investering van de huisarts vergen, en dat onderzoekers investeren in persoonlijke communicatie en reminders. Wij zijn van mening dat meer aandacht besteden aan het doen van wetenschappelijk onderzoek tijdens de huisartsenopleiding ook kan dienen als een middel om toekomstige huisartsen te motiveren om wetenschappelijk onderzoek te integreren in de dagelijkse praktijk.

Conclusies

Een meerderheid van de vrouwen met HMB in de huisartsenpraktijk kiest voor afwachtend beleid of behandeling met medicijnen. Voor vrouwen bij wie dit niet effectief of niet gewenst is, zijn de hormoonspiraal en endometriumablatie mogelijke behandelopties. Beide strategieën leiden tot een aanzienlijke vermindering van menstrueel bloedverlies en vergelijkbare tevredenheid en kwaliteit van leven. Bij het spiraal is de kans op aanvullende ingrepen – zoals alsnog een endometriumablatie – groter en (mede daardoor) kan het langer duren voordat het gewenste effect wordt bereikt. Deze nadelen moeten worden afgewogen tegen een goedkopere behandelstrategie met het spiraal, die gemakkelijk in de eerste lijn kan worden opgestart. Overige kenmerken, zoals een hormonaal, anticonceptief effect, omkeerbaarheid en de geringe mate van invasiviteit in vergelijking tot endometriumablatie, moeten met elke individuele vrouw worden besproken zodat ze een weloverwogen keuze kan maken. Toekomstig onderzoek naar behandelvoorkeuren en factoren gerelateerd aan behandelsucces kan bijdragen aan dit proces van gedeelde besluitvorming.

