



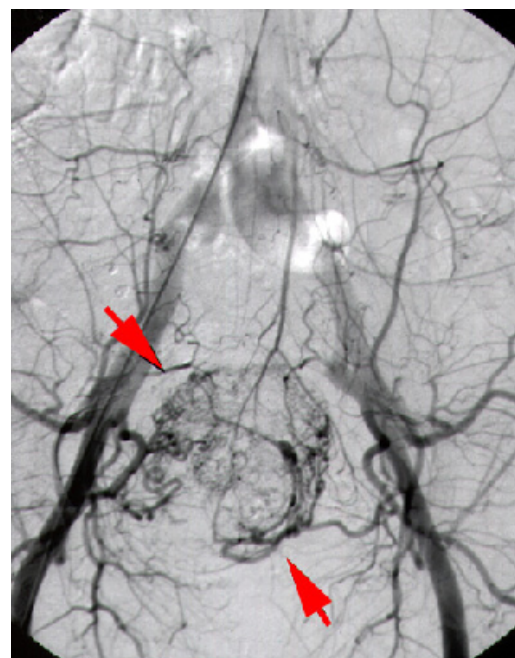
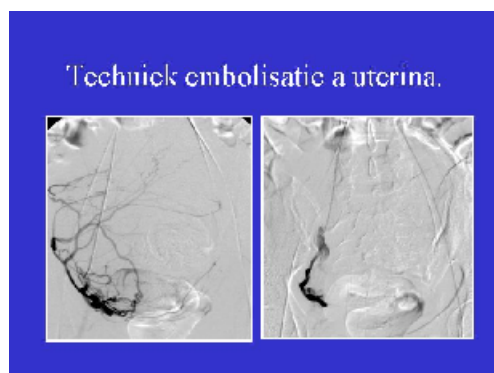
Nicole Volkens en Wouter Hehenkamp

Uterine artery embolization versus hysterectomy for symptomatic uterine fibroids

- AMH Anti-Müllerian Hormone
- EMMY Embolization versus hysterectoMY
- FSH follikelstimulerend hormoon
- SIR Society of Interventional Radiology
- ZonMw Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

Het proefschrift beschrijft de resultaten van de EMMY (EMbolization versus hysterectoMY)-studie, een vergelijkend onderzoek tussen uterusembolisatie en hysterectomie als behandeling van vrouwen met ernstige klachten ten gevolge van uterusmyomen.

In 1995 werd een nieuwe techniek geïntroduceerd voor de behandeling van symptomatische myomen door een Franse onderzoeksgroep onder leiding van Ravina: embolisatie van de uterus [1]. Bij deze techniek worden onder lokale verdoving via lieskatheterisatie kleine partikels in de aa. uterinae gespoten. Op deze wijze wordt de bloedtoevoer naar de myomen geblokkeerd. Hier sterven de myomen af en worden ze kleiner, waardoor de klachten verminderen. Uterusembolisatie werd gepresenteerd als een veelbelovende techniek, die mogelijk een hysterectomie overbodig zou maken voor vrouwen met therapieresistente myomen van de uterus. Toen de EMMY-studie in 2001 werd opgezet met behulp van sponsoring van ZonMw, bestond echter nog geen gerandomiseerd onderzoek waarin deze nieuwe techniek was vergeleken met hysterectomie. Juist dit gerandomiseerde onderzoek is noodzakelijk om aan te tonen dat embolisatie een echt alternatief voor hysterectomie is. De EMMY-studie had tot doel in deze leemte te voorzien, door beide behandelingen met elkaar te vergelijken als behandeling van symptomatische uterusmyomen.



Studieopzet

De EMMY-studie is opgezet als een zogenaamde non-inferioriteitsstudie: uterusembolisatie zou klinisch non-inferieur ten opzichte van hysterectomie zijn wanneer binnen twee jaar niet meer dan 25% van de embolisatiepatiënten alsnog een secundaire hysterectomie zou moeten ondergaan wegens onvoldoende klachtenverbetering. Deze arbitraire grens van 25% is gebaseerd op de resultaten van soortgelijk onderzoek waarin hysterectomie werd vergeleken met andere baarmoedersparende ingrepen (zoals endometriumablatie) wegens hevige menstruele bloedingklachten [2-5]. Secundaire eindpunten waren onder andere het verschil in het optreden van ernstige en minder ernstige complicaties, de duur van de ziekenhuisopname, het herstel na ontslag uit het ziekenhuis, de kwaliteit van leven, het effect op pijn- en volumeklachten, de invloed op de functie van de eierstokken, de kosteneffectiviteit en de behandelingsvoorkeur van de patiënt. In de embolisatiegroep werd aanvullend gekeken naar de volumereductie van uterus en myomen en de technische karakteristieken van de embolisatieprocedure.

Vrouwen werd gevraagd deel te nemen aan het onderzoek wanneer ze aan de volgende criteria voldeden: 1) myomen van de uterus; 2) niet in de overgang; 3) voornaamste klacht menorrhagie; 4) geen andere behandelopties meer dan een hysterectomie; 5) geen zwangerschapwens. Patiënten werden op diverse tijdstippen tot 24 maanden na de behandeling gevolgd. In totaal participeerden 28 Nederlandse ziekenhuizen aan de studie. De embolisatie werd uitgevoerd door een interventieradioloog. Onder lokale verdoving werd via lieskatheterisatie de a. uterina beiderzijds opgezocht. Wanneer de katheters goed gepositioneerd waren, werd de embolisatie uitgevoerd met behulp van polivinylalcoholpartikels (355-500 µm). De partikels werden in de aa. uterinae gespoten tot er in de myomen geen flow meer zichtbaar was. De hysterectomie werd door de behandelend gynaecoloog uitgevoerd. Het merendeel van de hysterectomieën werd abdominaal uitgevoerd in verband met een vergrote uterus.

In de periode maart 2002 tot februari 2004 waren van de 349 geschikte patiënten er uiteindelijk 177 bereid tot deelname aan de studie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 44,6 jaar (embolisatie) en 45,4 jaar (hysterectomie). Uiteindelijk ondergingen 75 patiënten die geloot hadden voor hysterectomie daadwerkelijk deze behandeling vergeleken met 81 patiënten in de embolisatiegroep. De overige patiënten trokken zich uit het onderzoek terug.

Kortetermijnresultaten

In de hysterectomiegroep traden geen technische problemen op, terwijl het bij 4/81 (4,9%) patiënten in de embolisatiegroep niet lukte om beide aa. uterinae te emboliseren. Deze vier patiënten ondergingen een secundaire hysterectomie. Verder was er bij 10/81 (12,3%) patiënten slechts een eenzijdige embolisatie mogelijk. De 'ware' technische onmogelijkheid ('true technical failure') om te emboliseren volgens de richtlijnen van de Society of Interventional Radiology (SIR) is echter 5,3%. De overige technische problemen werden veroorzaakt door onvermijdbare factoren, zoals een geheel afwezige a. uterina of een niet-dominante bloedstroom naar de myomen. De onmogelijkheid om te emboliseren kwam significant vaker voor bij patiënten met een enkel myoom of een relatief kleine baarmoeder (<500 cc). Tevens vonden wij een verband tussen de hoeveelheid gebruikt embolisatiemateriaal en een frequenter optreden van koorts, ernstige complicaties en hoge pijnscores na de ingreep.

Ernstige complicaties waren relatief zeldzaam: 4,9% na embolisatie versus 2,7% na hysterectomie, wat niet significant verschillend was. Het percentage kleine complicaties tijdens het verblijf in het ziekenhuis verschilde niet significant tussen de embolisatie- en de hysterectomiegroep (22% vs. 31%). Gedurende de eerste zes weken na ontslag was het percentage kleine complicaties significant hoger in de embolisatiegroep (58% vs. 40%). Embolisatiepatiënten waren gemiddeld 2,5 dagen opgenomen in het ziekenhuis (inclusief heropnames) vergeleken met 5,1 dagen bij hysterectomiepatiënten. Embolisatiepatiënten werden vaker heropgenomen (11,1% vs. 0%). Zeven van de negen heropnames (77,8%) in de embolisatiegroep vonden in de eerste week na ontslag plaats, meestal wegens pijn (22%), koorts (22%) of beide (44%).

De 'Numerical Rating Scale' pijnscores waren significant hoger in de hysterectomiegroep gedurende de eerste 24 uur na de behandeling. De tijd totdat 50% van de patiënten pijnvrij was na ontslag uit het ziekenhuis was zeven dagen voor de embolisatiegroep en tien dagen voor de hysterectomiegroep.

Het herstel was voorspoediger in de embolisatiegroep voor alle activiteiten: werk (gemiddeld 28 vs. 63 dagen), het huishouden doen (gemiddeld 12 vs. 29 dagen), boodschappen doen (gemiddeld 14 vs. 35 dagen).

Langetermijnresultaten

Twee jaar na de primaire behandeling hadden 19/81 (23,5%) embolisatiepatiënten alsnog een hysterectomie ondergaan wegens onvoldoende verbetering of terugkeer van de menorrhagieklachten. Van deze patiënten ondergingen 4/19 (21%) een hysterectomie omdat de embolisatie beiderzijds mislukt was en 15/19 (79%) in verband met geen of onvoldoende verbetering van hun klachten. Het succespercentage na een technisch geslaagde embolisatieprocedure bedroeg 80,5%. De secundaire hysterectomieën vonden gelijkmatig verspreid plaats over de twee jaar durende follow-upperiode. Het faalpercentage lag onder de vooraf vastgestelde bovengrens van 25%, zodat we kunnen stellen dat embolisatie non-inferieur is aan hysterectomie voor de behandeling van symptomatische myomen. Helaas hebben we in de EMMY-studie geen factoren kunnen identificeren die een slechte uitkomst na embolisatie konden voorspellen.

In de embolisatiegroep werden, afgezien van de al genoemde secundaire hysterectomieën, nog vier (4,9%) additionele procedures uitgevoerd; in de hysterectomiegroep kregen zes (8,0%) patiënten een additionele behandeling, meestal in verband met persisterende pijnklachten.

Na twee jaar follow-up waren 50/81 (61,7%) van de embolisatiepatiënten geheel klachtenvrij wat de menorrhagieklachten betreft, terwijl 28/81 (34,6%) patiënten een geringe tot redelijke verbetering hadden. De overige 3/81 (3,7%) van de patiënten beschreven hun klachten als onveranderd ten opzichte van het begin van de studie. Ook pijn en volumeklachten verbeterden in zowel de embolisatiegroep (84,9% en 66,2%) als de hysterectomiegroep (78,0% en 69,2%). Bij embolisatiepatiënten verminderde het volume van de gehele baarmoeder en van het grootste myoom met respectievelijk 48,2% en 60,5% na twee jaar follow-up.

Het aantal patiënten met een FSH-gehalte >40 IU/L (als definitie van de overgang) bedroeg twee jaar na embolisatie 14/80 (17,5%) en 17/73 (23,3%) na hysterectomie. In de embolisatiegroep daalde het AMH (Anti-Müllerian Hormone, een maat voor de hoeveelheid eicellen in de eierstokken) sterker dan verwacht mocht worden op basis van de natuurlijke veroudering. Tussen beide groepen werd na twee jaar echter geen significant verschil in AMH-waarden gevonden. Beide behandelingen lijken dus schade toe te brengen aan de functie van de eierstokken, maar na embolisatie lijkt deze schade groter.

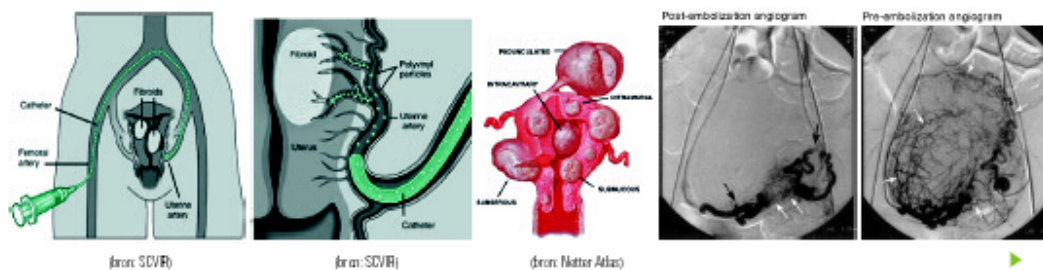
De algemene kwaliteit van leven werd vastgesteld met de 'Medical Outcomes Study Short Form-36' (SF-36). Beide groepen verbeterden sterk in kwaliteit van leven, terwijl er tussen de groepen geen verschillen werden gevonden. Mictieklachten, defecatieklachten en het seksueel functioneren verbeterden in beide groepen zonder verschil tussen de groepen. De lichaamsbeleving verbeterde alleen significant in de embolisatiegroep ten opzichte van de uitgangssituatie; tussen beide behandelingsgroepen werden echter geen verschillen gevonden.

Na twee jaar was de meerderheid van de patiënten in beide groepen ten minste redelijk tevreden (embolisatie 92,5% versus hysterectomie 90,4%). Over het geheel genomen waren na twee jaar de hysterectomiepatiënten significant meer tevreden dan de embolisatiepatiënten.

Ten aanzien van de kosten werden er grote verschillen gevonden. De directe medische kosten in het ziekenhuis (dit waren alle kosten gemaakt ter voorbereiding van de ingreep, van de ziekenhuisopname en ten gevolge van eventuele heropnames en re-interventies) waren 20%

lager in de embolisatiegroep: 4991 vs. 6203 euro (gemiddeld verschil 1212 euro). De indirecte kosten, oftewel de kosten gerelateerd aan werkverzuim, verschilden significant in het voordeel van embolisatie (gemiddeld kostenverschil: 4069 euro). De kosten ten gevolge van het werkverzuim droegen voor 79% bij aan het verschil in totale kosten. Na twee jaar follow-up waren de gemiddelde totale kosten per patiënt in de embolisatiegroep 37% lager dan in de hysterectomiegroep (8676 vs. 13853 euro; gemiddeld verschil 5177 euro). Vanuit economisch perspectief kan gesteld worden dat uterusembolisatie de superieure behandelingsoptie is voor patiënten met symptomatische myomen.

De EMMY-studie heeft aangetoond dat embolisatie een waardevol alternatief is voor patiënten die een hysterectomie moeten ondergaan in verband met uterusmyomen. Uterusembolisatie was gelijk aan hysterectomie met betrekking tot kwaliteit van leven, mictie- en defecatieklachten, seksueel functioneren en optreden van ernstige complicaties. Embolisatie was gunstiger wat de duur van ziekenhuisopname, de snelheid van herstel en de kosten betreft. Hysterectomie bleek beter te zijn met betrekking tot het optreden van kleine complicaties en algemene tevredenheid van patiënten. Aangezien de meest belangrijke klinische uitkomsten niet verschilden tussen beide behandelingen, zullen andere parameters doorslaggevend zijn in de keuze tussen beide behandelingen, zoals de voorkeur van de patiënt en wellicht de kosten.



Algemene discussie

Tijdens het uitvoeren van de EMMY-studie werden enkele grote cohortonderzoeken gepubliceerd. Een verbetering van menorrhagieklachten werd gerapporteerd bij 83-88% van de patiënten [6-9]. Dergelijke hoge succespercentages werden niet bevestigd door de eerste semi-gerandomiseerde studie die 57 patiënten includeerde, en die een lagere effectiviteit van 79% vond [10]. De 12-maandenresultaten van de Schotse gerandomiseerde studie (de 'REST-studie') zijn ook in overeenstemming met onze resultaten [11]. In tegenstelling tot de EMMY-studie werden de patiënten in de REST-studie in een 2:1 verhouding tussen embolisatie en 'de beste chirurgische optie' (hysterectomie of myomectomie) gerandomiseerd. Uit alle gerandomiseerde studies blijkt dus dat het klinische succespercentage na een geslaagde embolisatieprocedure ongeveer 80% is. Dit is lager dan eerder gerapporteerde succespercentages in de cohortonderzoeken, waarmee opnieuw het belang van gerandomiseerd onderzoek bij de beoordeling van nieuwe behandelingen wordt onderstreept.

Wat de toekomst betreft zal het belangrijk zijn de implementatie van uterusembolisatie als therapeutische optie in Nederland verder te bevorderen. Essentieel voor dit proces is een nauwgezette samenwerking tussen interventieradioloog en gynaecoloog, zodat een goede patiëntenzorg gewaarborgd wordt.

Richtlijnen dienen opgesteld te worden door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR). Verder is toekomstig onderzoek noodzakelijk om de selectie van patiënten en de techniek van de embolisatie te verbeteren en om uit te wijzen of embolisatie ook een goed alternatief is voor vrouwen met menorrhagieklachten en kinderwens.

Ten slotte zullen wij onze patiëntengroep blijven volgen. Wij hopen in de komende tijd de vijfjaarsresultaten te analyseren.

Amsterdam, 6 juli 2007

Dr. N.A. Volkers

Afdeling Radiologie, AMC Amsterdam

Dr. W. Hehenkamp

Afdeling Gynaecologie, AMC Amsterdam

Promotoren:

Prof.dr. J.A. Reekers, afdeling Radiologie AMC

Prof.dr. M.P.M. Burger, afdeling Gynaecologie AMC

Copromotoren:

Dr. W.M. Ankum, afdeling Gynaecologie AMC

Dr. E. Birnie, afdeling Public Health Epidemiologie

Literatuur

1. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 1995;346:671-2.
2. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000329.
3. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:360-6.
4. Bongers MY, Mol BW, Dijkhuizen FP, Brölmann HA. Is balloon ablation as effective as endometrial electroresection in the treatment of menorrhagia? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000;10:85-92.
5. Loffer FD, Grainger D. Five-year follow-up of patients participating in a randomized trial of uterine balloon therapy versus rollerball ablation for treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:429-35.
6. McLucas B, Adler L, Perrella R. Uterine fibroid embolization: nonsurgical treatment for symptomatic fibroids. *J Am Coll Surg* 2001;192:95-105.
7. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2001;98:29-34.
8. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1262-72.
9. Pron G, Bennett J, Common A, Wall J, Asch M, Sniderman K. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids. *Fertil Steril* 2003;79:120-7.
10. Pinto I, Chimenó P, Romo A, Paul L, Haya J, De La Cal MA, Bajo J. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment. A prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2003;226:425-31.
11. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S, Murray GD. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med* 2007;356:360-70.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.