

**RAPPORT**

2022

HURTIGOVERSIKT FOR SAMVALGSVERKTØY

# Behandling av muskelknuter i livmor (oppdatering)

**Utgitt av** Folkehelseinstituttet  
Område for helsetjenester

**Tittel** Behandling av muskelknuter i livmor: hurtigoversikt for  
samvalgsverktøy (oppdatering)

**English title** Treatment for uterine fibroids: a rapid review for patient decision aid  
(update)

**Ansvarlig** Camilla Stoltenberg, direktør

**Forfattere** Line Holtet Evensen, seniorrådgiver, Folkehelseinstituttet

**ISBN** 978-82-8406-305-8

**Publikasjonstype** Hurtigoversikt

**Antall sider** 18 (33 inklusiv vedlegg)

**Oppdragsgiver** Samvalgssenteret, Universitetssykehuset Nord-Norge HF

**Emneord(MeSH)** Leiomyoma, Phenylurea Compounds, Pyrimidinones, Treatment Outcome

**Sitering** Evensen, LH. Behandling av muskelknuter i livmor: hurtigoversikt for  
samvalgsverktøy (oppdatering). [Treatment for uterine fibroids: a rapid  
review for patient decision aid (update)]. Oslo: Folkehelseinstituttet,  
2022.

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>3</b>
<b>HOVEDBUdSKAP</b>	<b>5</b>
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>6</b>
<b>FORORD</b>	<b>7</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>8</b>
<b>METODE</b>	<b>9</b>
Inklusjonskriterier	9
Litteratursøk	10
Utvelging av studier	10
Vurdering av risiko for systematiske skjevheter	10
Analyser	10
Vurdering av tillit til resultatene	11
<b>RESULTATER</b>	<b>12</b>
Resultater av litteratursøk - kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist	12
Resultater av litteratursøk – øvrige tiltak	12
Beskrivelse av de inkluderte studiene	13
Risiko for systematiske skjevheter	13
Effekter av tiltak (oppsummering)	14
<b>DISKUSJON</b>	<b>17</b>
Hovedfunn	17
Svakheter	17
Kunnskapshull	18
Oppdateringsbehov	18
<b>KONKLUSJON</b>	<b>19</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>20</b>
<b>VEDLEGG 1: LISTE OVER FORMULERINGER FOR Å FORMIDLE RESULTATER AV KUNNSKAPSOPPSUMMERINGER</b>	<b>21</b>
<b>VEDLEGG 2: BESKRIVELSE AV LIBERTY-STUDIENE OG VURDERING AV RISIKO FOR SYSTEMATISKE SKJEVHETER PÅ UTFALLSNIVÅ I LIBERTY1 1 OG 2</b>	<b>23</b>

<b>VEDLEGG 3: RESULTATTABELLER</b>	<b>27</b>
Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist	27
Progestagen	33
NSAIDs	34

# Hovedbudskap

Muskelknuter i livmoren består av en type muskelceller og bindevev som vokser på veggen i livmoren. Rundt åtte av ti kvinner har muskelknuter, og omtrent en tredjedel av disse får plagsomme symptomer.

Vi fant én randomisert kontrollert studie og en metodevurdering om effekt av kombinasjonsbehandling med gonadotropinfrigjørende hormon-reseptorantagonist og to Cochrane-oversikter om henholdsvis ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler og progestagen.

Vi fant at:

- Kombinasjonsbehandling med gonadotropinfrigjørende hormon-reseptorantagonist muligens gir mindre menstruasjonsblødninger og smerter hos flere kvinner enn placebo
- Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) muligens gir mindre menstruasjonsblødninger enn placebo
- Vi er usikre på eller fant ikke forskning på effekten av gonadotropinfrigjørende hormon-reseptorantagonist og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) på uønskede hendelser, behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder og malignitet
- Vi kjenner ikke effekten gonadotropinfrigjørende hormon-reseptorantagonist og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) sammenlignet med nedbrytning av muskelknutene, myomektomi og hysterektomi
- Vi kjenner ikke effekten av progestagen sammenlignet med placebo eller andre tiltak

**Tittel:**

Behandling av muskelknuter i livmor: hurtigoversikt for samvalgsværktøy (oppdatering)

**Publikasjonstype:**

Hurtigoversikt

**Svarer ikke på alt:**

Gir ingen anbefaling  
Gir ingen økonomisk vurdering

**Hvem står bak denne publikasjonen?**

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Samvalgssenteret ved Universitetssykehuset Nord-Norge

**Når ble litteratursøket avsluttet?**

April 2022 (kun enkle, innledende søk – det er ikke utført et systematisk litteratursøk)

# Key messages

Uterine fibroids are made of a type of muscle cells and connective tissue that grow on the wall of the uterus. About eight out of ten women have uterine fibroids, and about a third of these get troublesome symptoms.

We found one randomized study and a health technology assessment on the effect of combination therapy with gonadotrophin-releasing hormone receptor antagonist and two Cochrane reviews on non-steroidal anti-inflammatory drugs and progestogen, respectively.

We found that:

- Combination therapy with gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist may lead to less menstrual bleeding and pain in more women than placebo
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may reduce menstrual bleeding compared to placebo
- We are uncertain or did not find research on the effect of gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on adverse events, need for further treatment, sexual function, pregnancy, childbirth, onset of menopause and malignancy
- We do not know the effect of gonadotropin-releasing hormone-receptor antagonist and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) compared with breakdown of fibroids, myomectomy and hysterectomy
- We do not know the effect of progestagen compared to placebo or other measures

**Title:**

Treatment for uterine fibroids: a rapid review for patient decision aid (update)

**Type of publication:**

Rapid review

**Does not answer everything:**

No recommendations  
No economic evaluation

**Publisher:**

The Norwegian Institute of Public Health, commissioned by Samvalgssenteret at the University Hospital of North Norway

**Updated:**

Last search for studies:  
April 2022 (simple, initial search only - no systematic literature search has been performed)

---

# Forord

Samvalgssenteret ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Folkehelseinstituttet inngikk i 2017 en samarbeidsavtale om å utvikle evidensbaserte samvalgsverktøy.

Samvalgsverktøyene blir publisert på [www.helsenorge.no/samvalg](http://www.helsenorge.no/samvalg).

Vi har som mål å:

- være ressurseffektive
- være pålitelige
- arbeide i tråd med nasjonale kvalitetskriterier for samvalgsverktøy
- presentere oppdatert og evidensbasert informasjon i et format som er lett å forstå av lekfolk, inkludert pasienter og pårørende

I denne hurtigoversikten, på oppdrag fra Samvalgssenteret, var hensikten å oppdatere kunnskapsgrunnlaget for samvalgsverktøyet for behandling av muskelknuter i livmoren. Oppdraget omhandlet effekt og sikkerhet av et nytt legemiddel som tilbys i Norge, kombinasjonsbehandling med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron). I tillegg har vi oppdatert kunnskapsgrunnlaget om effekt og sikkerhet av ikke-stereoide antiinflammatoriske legemidler og progestagen.

## **Bidragsyttere**

Interne prosjektmedarbeidere ved Folkehelseinstituttet: Line Holtet Evensen (seniorrådgiver), Ingvild Kirkehei (forskningsbibliotekar) og Annette Vogt Flatby (seniorrådgiver)

## **Oppgitte interessekonflikter**

Alle bidragsyttere har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Hege Kornør  
*avdelingsdirektør*

Line Holtet Evensen  
*seniorrådgiver*

---

# Innledning

Muskelknuter i livmoren er kuler laget av en type muskelceller og bindevev som vokser på eller i veggen i livmoren. Muskelknutene kan variere i størrelse, antall og plassering. De klassifiseres ut ifra plassering som subserøse (vokser fra livmorens ytre vegg og ut i bekkenhulen), intramurale (vokser inne i livmoren muskelvegg), submukøse (vokser fra livmorens indre vegg og inn i livmorhulen) eller cervikale (1).

Vi vet ikke sikkert hvorfor noen kvinner får muskelknuter i livmoren, men hormonene østrogen og progesteron synes å få dem til å vokse (2).

Muskelknuter i livmoren er en svært vanlig tilstand. Rundt åtte av ti kvinner har muskelknuter i livmoren, og omtrent en tredjedel av disse får plagsomme symptomer, som for eksempel (2):

- Store blødninger eller menstruasjonsmerter
- Smerter eller trykkfølelse i magen
- Hyppig vannlating
- Smerter under samleie
- Problemer med å bli gravid, men dette er sjelden
- Spontanaborter
- Forstoppelse

Det finnes ingen nasjonal faglig retningslinje for behandling av muskelknuter i livmor, men Norsk gynekologisk forening har utarbeidet en veileder i gynekologi som omfatter denne tilstanden (3). Det finnes både medikamentelle og kirurgiske behandlingsoptimaliteter dersom muskelknutene gir plagsomme symptomer.

Hensikten med denne oppdaterte hurtigoversikten var å undersøke relative effekter av kombinasjonsbehandling med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-reseptorantagonisten relugoliks administrert sammen med østradiol og noretisteron (relugoliks/østradiol/noretisteron), ikke-stereoide antiinflammatoriske legemidler og progestagen på blødninger, trykk/tyngdefølelse/smerter, livskvalitet, behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder, malignitet og komplikasjoner hos kvinner med muskelknuter i livmor.



# Metode

Denne oppdateringen dreier seg om ett legemiddel, kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron). I tillegg formidler vi resultater for tiltak hvor Cochrane-oversiktene er oppdatert siden forrige gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget (2019).

## Inklusjonskriterier

Fullstendige inklusjonskriterier for samvalgsverktøyet er vist under. Tiltakene som er omtalt i denne oppdateringen av kunnskapsgrunnlaget er markert med fet skrift:

<b>Populasjon</b>	Kvinner med muskelknuter i livmor
<b>Intervensjon</b>	Ikke-kirurgisk behandling: <ul style="list-style-type: none"><li>• Medikamentell behandling<ul style="list-style-type: none"><li>○ <b>Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist</b></li><li>○ <b>P-piller</b></li><li>○ <b>NSAIDs</b></li></ul></li></ul> Kirurgisk behandling: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nedbrytning av muskelknutene<ul style="list-style-type: none"><li>○ Embolisering</li><li>○ Myolyse</li></ul></li><li>• Operere bort muskelknutene (myomektomi)<ul style="list-style-type: none"><li>○ Kikhullsoperasjon</li><li>○ Åpen bukoperasjon</li></ul></li><li>• Operere bort livmoren (hysterektomi)<ul style="list-style-type: none"><li>○ Kikhullsoperasjon</li><li>○ Åpen bukoperasjon</li><li>○ Vaginal operasjon</li></ul></li></ul>
<b>Sammenligning</b>	Ingen behandling eller sammenligning av to behandlinger
<b>Utfall</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blødninger</li><li>• Trykk/tyngdefølelse/smerte</li><li>• Livskvalitet</li><li>• Behov for ytterligere behandling</li><li>• Seksualfunksjon</li><li>• Graviditet</li><li>• Fødsel</li><li>• Overgangsalder start</li><li>• Malignitet</li><li>• Komplikasjoner</li></ul>

*GnRH, gonadotropinfrigjørende hormon; NSAIDs, ikke-stereoide antiinflammatoriske legemidler*

---

## Litteratursøk

---

### Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist

Én prosjektmedarbeider (LHE) gjorde enkle, innledende søk i Google, UpToDate og BMJ Best Practice. Resultatene fra disse ble diskutert med oppdragsgiver, og det var ikke grunnlag for å gå videre med systematiske litteratursøk av bibliotekar.

### Øvrige tiltak

Én prosjektmedarbeider (LHE) sjekket Cochrane-oversiktene som ble benyttet som kunnskapsgrunnlag i gjennomgangen av kunnskapsgrunnlaget i 2019, og identifiserte hvilke av disse som var oppdatert siden da.

---

## Utvelging av studier

---

I innledende møte med oppdragsgiver orienterte vi om resultatene fra de innledende litteratursøkene, og ble enige om hva som skulle inngå i kunnskapsgrunnlaget for denne oppdateringen.

---

## Vurdering av risiko for systematiske skjevheter

---

Vi vurderte risiko for systematiske skjevheter på utfallsnivå i den inkluderte randomiserte kontrollerte studien med Cochranes Risk of Bias v2 (4). To prosjektmedarbeidere (AVF og LHE) gjorde uavhengige vurderinger, og uenigheter om vurderingene løste vi ved diskusjon.

Vi gjorde ingen vurdering av systematiske skjevheter i de inkluderte Cochrane-oversiktene

---

## Analyser

---

Vi videreformidlet hovedsakelig analysene slik de er presentert i publikasjonene.

For variabler med kun to mulige utfall beregnet vi relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervaller (KI), da disse resultatene kun var rapportert som prosentvis forskjell mellom gruppene i den randomiserte kontrollerte studien som sammenlignet kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist med placebo.

---

## Vurdering av tillit til resultatene

---

Vi benyttet GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)-tilnærmingen for å vurdere tillit til dokumentasjonen (Tabell 1). Dersom forfatterne av de inkluderte systematiske oversiktene allerede hadde vurdert tilliten til dokumentasjonen, gjenbrakte vi disse vurderingene. Vi har brukt standardiserte setninger for å presentere resultatene og vår tillit til dem (vedlegg 1).

**Tabell 1 Tillit til dokumentasjonen (GRADE Working Group)**

Høy tillit ⊕⊕⊕⊕	Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten
Middels tillit ⊕⊕⊕○	Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.
Lav tillit ⊕⊕○○	Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.
Svært lav tillit ⊕○○○	Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

---

# Resultater

---

## Resultater av litteratursøk - kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist

---

I enkle, innledende søk fant vi én primærpublikasjon (Al-Hendy 2021) som undersøkte effekten av kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron) (5). Denne rapporterte resultater fra to fase III-studier, LIBERTY 1 og LIBERTY 2. UpToDate referer kun til denne studien i sitt avsnitt om relugoliks (6), mens BMJ Best Practice i tillegg referer til studier som undersøker effekten av relugoliks alene (altså ikke i kombinasjon med østradiol og noretisteron)(7). Siden denne oppdateringen dreier som om effekten av kombinasjonslegemiddelet (relugoliks/østradiol/noretisteron) så baserer vi oss kun på LIBERTY-studiene.

Vi fant også en nylig publisert (april 2022) hurtig metodevurdering utført av Statens legemiddelverk (SLV)(8). Denne baserer seg på dokumentasjon innsendt av legemiddelfirmaet Gedeon Richter, og består av LIBERTY 1 og 2, en langtidsstudie, LIBERTY 3, som var en forlengelse av LIBERTY 1 og 2, samt en LIBERTY-seponeringsstudie som inkluderte pasienter som hadde fullført LIBERTY 3 og hadde respondert på behandlingen. I tillegg til LIBERTY 1 og 2, formidler vi også resultater fra LIBERTY 3 og seponeringsstudien slik de fremgår i metodevurderingen fra SLV.

Vi er kjent med at National Institute of Health and Care Excellence (NICE) i England utfører en metodevurdering av kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron) for kvinner med muskelknuter i livmor (9). Et utkast til *Final Appraisal Document (FAD)* ble publisert 13. mai 2022, og høringsrunden ble avsluttet 27. mai 2022. Opprinnelig forventet publiseringsdato var 22. juni 2022, men per 7. juli 2022 er den ikke blitt publisert.

---

## Resultater av litteratursøk – øvrige tiltak

---

Vi fant at to av de syv Cochrane-oversiktene som var inkludert i gjennomgangen av kunnskapsgrunnlaget 2019, var blitt oppdatert. Oversikten om effekten av progesteron ble oppdatert i 2020 (10) og oversikten om effekten av NSAIDs ble oppdatert i 2019 (11). Oppdateringene som var gjort omhandlet ikke sammenligninger som var relevante for vår gjennomgang av kunnskapsgrunnlaget, og dermed er resultatene for disse

tiltakene de samme som i gjennomgangen fra 2019. Vi formidler allikevel resultatene i denne oppdateringen.

---

## Beskrivelse av de inkluderte studiene

---

Tabell 2 viser en oversikt over de inkluderte publikasjonene. En nærmere beskrivelse av den publiserte primærstudien (Al-Hendy 2021 – LIBERTY 1 og 2), samt de upubliserte studiene (LIBERTY 3 og LIBERTY seponering) som ble benyttet i SLVs metodevurdering, er gitt i vedlegg 2 (tabell 1).

**Tabell 2: Beskrivelse av de inkluderte publikasjonene (n=4)**

Studie	Intervensjon	Sammenlignet med	Studiedesign
Al-Hendy 2021 (5)	Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron)	Placebo GnRH-reseptorantagonist (relugoliks) <sup>1</sup>	Randomisert kontrollert studie
Statens legemiddelverk 2022 (8)	Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron)	Placebo GnRH-reseptorantagonist (relugoliks) <sup>1</sup>	Hurtig metodevurdering med dokumentasjon innsendt produsent
Bofill Rodriguez 2019 (11)	NSAIDs	Placebo <sup>2</sup>	Systematisk oversikt (Cochrane)
Sangkomkamhang 2020 (10)	Progestagen (hormonspiral)	Hysterektomi <sup>3</sup>	Systematisk oversikt (Cochrane)

**NSAIDs:** ikke-steroide anti-inflammatoriske legemidler

<sup>1</sup>Denne behandlingsarmen omtales ikke i denne gjennomgangen av kunnskapsgrunnlaget

<sup>2</sup>Denne oversikten omtaler også NSAIDs sammenlignet med: traneksamsyre, etamsylat, danazol, progestagen (oral/hormonspiral) og p-piller, men dette er ikke en del av vår problemtilling

<sup>3</sup>Denne oversikten omtaler også progestagen sammenlignet med: lavdose p-piller, oral progestagen (noretisteron acetat) og goserelinacetat, men dette er ikke en del av vår problemstilling

---

## Risiko for systematiske skjevheter

---

En oppsummering av vurderingene av risiko for systematiske skjevheter i Al-Hendy 2021 (5) er vist i figur 1, og detaljert informasjon om vurderingene per domene er gitt i vedlegg 2 (tabell 2 og 3). Vi har gjort vurderingene på utfallsnivå. For utfallene *prosentvis endring fra baseline i menstruasjonsblodvolum (LIBERTY 1) og endring fra baseline i Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life – Bleeding and Discomfort Scale (UFS-QoL*

BPD) ble studien vurdert til å ha lav risiko for systematiske skjevheter for alle domener med unntak av domene tre (manglende data). Overordnet vurdering for disse utfallene ble dermed «noen bekymringer». For øvrige utfall ble studien vurdert til å ha lav risiko for systematisk skjevheter for samtlige domener, og overordnet vurdering for disse utfallene var «lav risiko».

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Al-Hendy 2021*						
	Al-Hendy 2021**						

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 Some concerns  
 Low

**Figur 1 Vurdering av risiko for systematiske skjevheter (Cochranes Risk of Bias v2) i den inkluderte primærstudien**

\*Gjelder utfallene: Prosentvis endring fra baseline i menstruasjonsblødvolum (LIBERTY 1) og endring fra baseline Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life – Bleeding and Discomfort Scale (UFS-QoL BPD)

\*\*Gjelder øvrige utfall

Vi har ikke gjort noen vurdering av risiko for systematiske skjevheter i de systematiske oversiktene fra Cochrane.

---

## Effekter av tiltak (oppsummering)

---

### Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron) sammenlignet med placebo

*Hva er effekten av kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med placebo på blødninger, trykk/tyngdefølelse/smerter, livskvalitet, behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder, malignitet og komplikasjoner hos kvinner med muskelknuter i livmor?*

Basert på vår oppsummering (vedlegg 3, tabell 1-3), fant vi at:

- Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist muligens gir mindre menstruasjonsblødninger, amenoré og mindre smerter hos flere kvinner enn placebo (lav tillit)
- Kunnskapsgrunnlaget er svært usikkert når det gjelder effekten av kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med placebo på plager grunnet blødning og ubehag i bekkenregionen (målt med UFS-QoL BPD), og forekomst av uønskede hendelser (svært lav tillit)

- Vi fant ingen resultater for utfallene: behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder og malignitet

### **Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron) sammenlignet med andre tiltak**

*Hva er effekten av kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron) sammenlignet med andre tiltak på blødninger, trykk/tyngdefølelse/smerte, livskvalitet, behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder, malignitet og komplikasjoner hos kvinner med muskelknuter i livmor?*

Vi har ikke funnet forskning på effekten av kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med nedbrytning av muskelknutene, myomektomi og hysterektomi.

### **Progestagen sammenlignet med ingen behandling (placebo), nedbrytning av muskelknutene, myomektomi og hysterektomi**

*Hva er effekten av progestagen sammenlignet med ingen behandling (placebo), nedbrytning av muskelknutene, myomektomi og hysterektomi på blødninger, trykk/tyngdefølelse/smerte, livskvalitet, behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder, malignitet og komplikasjoner hos kvinner med muskelknuter i livmor?*

Én studie hadde sett på effekten av progestagen (hormonspiral) sammenlignet med hysterektomi, men denne hadde ikke rapportert data. Vi har dermed ikke funnet forskning på effekten av progestagen sammenlignet med ingen behandling (placebo), nedbrytning av muskelknutene, myomektomi og hysterektomi (vedlegg 3, tabell 4).

### **NSAIDs sammenlignet med placebo**

*Hva er effekten av NSAIDs sammenlignet med placebo på blødninger, trykk/tyngdefølelse/smerte, livskvalitet, behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder, malignitet og komplikasjoner hos kvinner med muskelknuter i livmor?*

Basert på vår oppsummering (vedlegg 3, tabell 5), fant vi at:

- NSAIDs muligens kan føre til mindre menstruasjonsblødninger enn placebo (lav tillit). NSAIDs kan muligens også føre til flere kvinner med subjektivt opplevd forbedring enn placebo (lav tillit).
- Kunnskapsgrunnlaget er svært usikkert når det gjelder effekten av NSAIDs sammenlignet med placebo på forekomst uønskde hendelser (svært lav tillit)
- Vi fant ingen resultater for utfallene: trykk/tyngdefølelse/smerte, livskvalitet, behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder og malignitet

## **NSAIDs sammenlignet med andre tiltak**

*Hva er effekten av NSAIDs sammenlignet med andre tiltak på blødninger, trykk/tyngdefølelse/smerte, livskvalitet, behov for ytterligere behandling, seksualfunksjon, graviditet, fødsel, start på overgangsalder, malignitet og komplikasjoner hos kvinner med muskelknuter i livmor?*

Vi har ikke funnet forskning om effekten av NSAIDs sammenlignet nedbrytning av muskelknutene, myomektomi og hysterektomi.



---

# Diskusjon

---

## Hovedfunn

---

Vi inkluderte fire publikasjoner i denne hurtigoversikten om behandling av muskelknuter i livmoren. Vi fant én RCT og én hurtig metodevurdering som så på effekten av kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist. Videre fant vi to oppdaterte Cochrane-oversikter som så på effekten av henholdsvis progestagen og NSAIDs.

Vi hadde gjennomgående lav eller svært lav tillit til resultatene. Under gjengir vi resultatene vi har lav tillit til.

Kombinasjonsbehandling med GnRH-antagonist:

- Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist kan muligens føre til mindre menstruasjonsblødninger, amenoré og mindre smerter hos flere kvinner enn placebo.

NSAIDs:

- NSAIDs muligens kan føre til mindre menstruasjonsblødninger enn placebo. Det kan muligens også føre til flere kvinner med subjektivt opplevd forbedring enn placebo.

---

## Svakheter

---

Selv om både primærstudiene kan være gode og den oppsummerte forskningen er godt utført så har vi ikke høy tillit til resultatene. Det skyldes at enkelte ganger er det bare utført én studie og at mange enkeltstudier ikke er store nok.

For å se på effekt og sikkerhet av progestagen og NSAIDs inkluderte vi Cochrane-oversikter som var relativt nylig oppdatert. Vi kan imidlertid ikke utelukke at det finnes nyere primærstudier som ikke inngår i disse oversiktene.

---

## **Kunnskapshull**

---

Det er en del sammenligninger og utfall vi ikke har resultater for. Dette kan skyldes at det ikke er forskning om dette eller at forskningens resultater ikke er publisert.

---

## **Oppdateringsbehov**

---

De fleste oversiktene vil sannsynligvis endre sine konklusjoner dersom ny forskning publiseres. Enten i form av at flere studier vil gjøre oss mer sikre på resultatene vi har eller at nye studier vil gi endringer i resultatene.

---

# Konklusjon

Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist (relugoliks/østradiol/noretisteron) og NSAIDs kan muligens redusere enkelte symptomer hos kvinner med muskelknuter i livmor. Vi har imidlertid lav tillit til resultatene. Det er flere relevante sammenligninger og viktige utfall som vi ikke har funnet oppsummert forskning på, og det kan tyde på at det er behov for mer forskning på dette feltet.

# Referanser

1. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Uterine fibroids (leiomyomas): Epidemiology, clinical features, diagnosis, and natural history[opdatert 17.05.2022; lest 29.06.2022]. Tilgjengelig fra: [https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-epidemiology-clinical-features-diagnosis-and-natural-history?search=uterine%20fibroid&topicRef=5478&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-epidemiology-clinical-features-diagnosis-and-natural-history?search=uterine%20fibroid&topicRef=5478&source=see_link)
2. Helsebiblioteket. Livmorknuter – myomer[opdatert 30.11.2021; lest 29.06.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/gynekologi/livmorknuter-myomer>
3. Andreasen S, Hald K, Enegelsen IB, Istre P, Ramberg L. Veileder i gynekologi (2021): Myoma uteri / muskelknuter i livmor[lest 30.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-gynekologisk-forening/veiledere/veileder-i-gynekologi/myoma-uteri/>
4. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
5. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med* 2021;384(7):630-42.
6. Stewart EA. Uterine fibroids (leiomyomas): Treatment overview[opdatert 25.03.2022; lest 30.05.2022]. Tilgjengelig fra: [https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-treatment-overview?search=uterine%20fibroid&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-treatment-overview?search=uterine%20fibroid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Al-Hendy A, Madueke-Laveaux OS, Bakir VL. Uterine fibroids: *BMJ Best Practice* [opdatert 09.09.2021; lest 30.05.2022]. Tilgjengelig fra: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/567>
8. Naalsund LU, Zolic-Karlsson Z. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: Ryeqo (relugoliks/østradiol/noretisteron) til behandling av myomer. Statens legemiddelverk; 2022.
9. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Relugolix–estradiol–norethisterone acetate for treating moderate to severe symptoms of uterine fibroids [ID3842]. In development [GID-TA10734]. 2022. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10734>
10. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020;(11).
11. Boffill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;(9).

# Vedlegg 1: Liste over formuleringer for å formidle resultater av kunnskapsoppsummeringer

**Tabell 1. Liste over informative formuleringer for å formidle resultater av kunnskapsoppsummeringer**

Effektestimatets størrelse	
<b>HØY tillit til kunnskapsgrunnlaget</b>	
Stor effekt	X gir en stor reduksjon/økning i utfall
Moderat effekt	X reduserer/øker utfall X gir en reduksjon/økning i utfall
Liten, men viktig effekt	X reduserer/ øker utfall noe/litt X gir en liten/svak reduksjon/økning i utfall
Liten og uvesentlig effekt eller ingen effekt	X gir liten eller ingen forskjell i utfall X reduserer/øker ikke utfall X hverken bedrer eller forverrer utfall (ev: hverken reduserer eller øker)
<b>MODERAT tillit til kunnskapsgrunnlaget</b>	
Stor effekt	X gir trolig/sannsynligvis en stor reduksjon/økning i utfall
Moderat effekt	X reduserer/øker trolig/sannsynligvis utfall X gir trolig/sannsynligvis en reduksjon/økning i utfall
Liten, men viktig effekt	X reduserer/øker trolig/sannsynligvis utfall noe/litt X gir trolig/sannsynligvis en liten/svak reduksjon/økning i utfall
Liten og uvesentlig effekt eller ingen effekt	X gir trolig/sannsynligvis liten eller ingen forskjell i utfall X reduserer/øker trolig/sannsynligvis ikke utfall Trolig/Sannsynligvis gir X hverken reduksjon/økning eller [sett inn motstykke til reduksjon/økning] i utfall
<b>LAV tillit til kunnskapsgrunnlaget</b>	
Stor effekt	X kan muligens/kanskje gi en stor reduksjon/økning i utfall Kunnskapsgrunnlaget antyder at X kan gi en stor reduksjon/økning i utfall
Moderat effekt	X kan muligens/kanskje redusere/øke utfall Kunnskapsgrunnlaget antyder at X kan redusere/øke utfall

	X kan muligens/kanskje gi en reduksjon/økning i utfall Kunnskapsgrunnlaget antyder at X kan gi en reduksjon/økning i utfall
Liten, men viktig effekt	X kan muligens/kanskje redusere/øke utfall noe/litt Kunnskapsgrunnlaget antyder at X kan redusere/øke utfall noe/litt X kan muligens/kanskje gi en liten/svak reduksjon/økning i utfall Kunnskapsgrunnlaget antyder at X kan gi en liten/svak reduksjon/økning i utfall
Liten og uvesentlig effekt eller ingen effekt	X kan muligens/kanskje gi liten eller ingen forskjell i utfall Kunnskapsgrunnlaget antyder at X kan gi liten eller ingen forskjell i utfall X gir muligens/kanskje hverken reduksjon/økning eller [sett inn motstykke til reduksjon/økning] i utfall X reduserer/øker neppe utfall Kunnskapsgrunnlaget antyder at X muligens/kanskje ikke reduserer/øker utfall
<b>SVÆRT LAV tillit til kunnskapsgrunnlaget</b>	
Uansett effekt	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av X på utfall er svært usikkert Kunnskapsgrunnlaget er svært usikkert når det gjelder effekten av X på utfall

---

## **Vedlegg 2: Beskrivelse av LIBERTY-studiene og vurdering av risiko for systematiske skjevheter på utfallsnivå i LIBERTY1 1 og 2**

**Tabell 1** Oversikt over LIBERTY-studiene (tabell gjengitt fra SLVs metodevurdering(1))

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål	Bivirkninger
LIBERTY 1 (L1) <a href="#">NCT03049735</a> MVT-601-3001	Pre-menopausale kvinner (18 – 50 år) med kraftig menstruasjonsblødning assosiert med uterine fibroider (MBL ≥ 80 mL per syklus i to sykler eller ≥ 160 mL i en syklus) N = 388 (Arm 1 + placebo: N = 255)	1. Relugoliks 40 mg, østradiol 1 mg, noretisteron 0,5 mg én gang daglig i 24 uker eller 2. Relugoliks 40 mg + placebo én gang daglig i 12 uker etterfulgt av relugoliks/østradiol/noretisteron én gang daglig i 12 uker	Placebo én gang daglig i 24 uker	Andel pasienter med MBL < 80 mL og ≥ 50 % reduksjon fra baseline MBL volum over de siste 35 dager, definert som respondere	1. Amenoré siste 35 dager 2. Endring fra baseline i MBL 3. UFS-QoL BPD skala (Q1, Q2, Q5). 4. Økning i Hb 5. Smerte 6. Fibroid volum 7. Uterus volum	Hetetokter Hodepine Hypertensjon Leddsmerter Hoste Øvre luftveisinfeksjon Anemi Fatigue
LIBERTY 2 (L2) <a href="#">NCT03103087</a> MVT-601-3002	Som for LIBERTY 1 N = 382 (Arm 1 + placebo: N = 254)	Som for LIBERTY 1	Som for LIBERTY 1	Som for LIBERTY 1	Som for LIBERTY 1	Som for LIBERTY 1
LIBERTY 3 <a href="#">NCT03412890</a> MVT-601-3003	Pasienter som har fullført LIBERTY 1 eller LIBERTY 2 alle behandlingsarmer N = 477	Relugoliks 40 mg, østradiol 1 mg, noretisteron 0,5 mg én gang daglig i 28 uker	Ingen	Andel respondere ved uke 28 (uke 52 i forhold til hovedstudien)	1. Endring i MBL fra baseline i hovedstudien 2. UFS-QoL, mm.	
LIBERTY seponering <a href="#">NCT03751124</a> MVT-601-035	Pasienter som har fullført LIBERTY 3 og er definert som responder N = 229	Relugoliks 40 mg østradiol 1 mg, noretisteron 0,5 mg én gang daglig i 52 uker	Placebo	Andel pasienter som opprettholder MBL < 80 mL ved uke 24 (uke 76 i forhold til hovedstudien)	1. Andel pasienter som opprettholder MBL < 80 mL ved uke 52 (uke 104 i forhold til hovedstudien) 2. UFS-QoL, mm.	

**MBL:** Menstrual Blood Loss; **UFS-QoL BPD:** Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life – Bleeding and Discomfort Scale; **Hb:** hemoglobin



**Tabell 2** Vurdering av risiko (Cochranes Risk of Bias v2) for systematiske skjevheter i LIBERTY 1 og 2

**Risiko for systematiske skjevheter for utfallene:** Prosentvis endring fra baseline i menstruasjonsblodvolum (LIBERTY 1) og endring fra baseline i UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort skala

<b>Domene</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrunnelse</b>
<b>Skjevheter relatert til randomiseringsprosessen</b>	<i>Lav risiko</i>	Randomisert vha. datagenerert sekvens
<b>Skjevheter relatert til avvik fra intendert behandling</b>	<i>Lav risiko</i>	Dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Modifisert ITT-analyse, som inkluderte pasienter som ble randomisert og mottok minst en dose av medikamentet / placebo
<b>Skjevheter relatert til manglende data</b>	<i>Noen bekymringer</i>	Betydelig andel deltakere manglet data for disse utfallene. Årsak for manglende data trolig ikke relatert til verdien av utfallene
<b>Skjevheter relatert til måling av utfall</b>	<i>Lav risiko</i>	
<b>Skjevheter relatert til selektiv rapportering</b>	<i>Lav risiko</i>	Prespesifisert i analyseplanen, som var utarbeidet før dataene ble hentet ut («unblinded»). Protokoll s. 20
<b>Overordnet vurdering</b>	<i>Noen bekymringer</i>	

**Tabell 3** Vurdering av risiko (Cochranes Risk of Bias v2) for systematiske skjevheter i LIBERTY 1 og 2

**Risiko for systematiske skjevheter for utfallene:** Alle utfall som ikke er nevnt i tabell 2

<b>Domene</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrunnelse</b>
<b>Skjevheter relatert til randomiseringsprosessen</b>	<i>Lav risiko</i>	Randomisert vha. datagenerert sekvens
<b>Skjevheter relatert til avvik fra intendert behandling</b>	<i>Lav risiko</i>	Dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Modifisert ITT-analyse, som inkluderte pasienter som ble randomisert og mottok minst en dose av medikamentet / placebo
<b>Skjevheter relatert til manglende data</b>	<i>Lav risiko</i>	
<b>Skjevheter relatert til måling av utfall</b>	<i>Lav risiko</i>	
<b>Skjevheter relatert til selektiv rapportering</b>	<i>Lav risiko</i>	Prespesifisert i analyseplanen, som var utarbeidet før dataene ble hentet ut («unblinded»). Protokoll s. 20
<b>Overordnet vurdering</b>	<i>Lav risiko</i>	

# Vedlegg 3: Resultattabeller

## Kombinasjonsbehandling med GnRH-reseptorantagonist

For behandling av muskelknuter med kombinasjonsbehandling med GnRH-antagonist sammenlignet med placebo fant vi resultater. Disse er presentert i tabellene nedenfor.

**Tabell 1. GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med placebo for behandling muskelknuter i livmor (effekt)**

**Populasjon:** kvinner med muskelknuter i livmor

**Kilder:**

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med 2021;384(7):630-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596357/>

Naalsund LU, Zolic-Karlsson Z. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: Ryeqo (relugoliks/østradiol/noretisteron) til behandling av myomer. Statens legemiddelverk; 2022.

ClinicalTrials.gov: ([NCT03049735](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03049735) og [NCT03103087](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03103087))

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)‡	Tillitt (GRADE)	Kommentar
	Risiko med placebo	Risiko med GnRH-reseptorantagonist**				
Menstruasjonsblodvolum, andel med <80 mL og minst 50 % reduksjon fra baseline siste 35 dager† - Liberty 1	15 per 100	<b>57 per 100</b> (37 til 89)	<b>RR 3,81</b> (2,45 til 5,93)	255 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav <sup>a,b</sup>	GnRH-reseptorantagonist kan muligens føre til mindre menstruasjonsblødninger hos flere kvinner
Menstruasjonsblodvolum, andel med <80 mL og minst 50 % reduksjon fra baseline siste 35 dager† - Liberty 2	12 per 100	<b>57 per 100</b> (34 til 94)	<b>RR 4,88</b> (2,96 til 8,05)	254 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav <sup>a,b</sup>	GnRH-reseptorantagonist kan muligens føre til mindre menstruasjonsblødninger hos flere kvinner
Menstruasjonsblodvolum, andel med <80 mL og minst 50 % reduksjon fra baseline - Liberty 3 Oppfølging: 52 uker	Ingen placebo-gruppe	<b>81 per 100</b>	-	477	-	Ikke vurdert siden effektestimert ikke er beregnet

**Tabell 1. GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med placebo for behandling muskelknuter i livmor (effekt)**

**Populasjon:** kvinner med muskelknuter i livmor

**Kilder:**

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med 2021;384(7):630-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596357/>

Naalsund LU, Zolic-Karlsson Z. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: Ryeqo (relugoliks/østradiol/noretisteron) til behandling av myomer. Statens legemiddelverk; 2022.

ClinicalTrials.gov: ([NCT03049735](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03049735) og [NCT03103087](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03103087))

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)‡	Tillitt (GRADE)	Kommentar
	Risiko med placebo	Risiko med GnRH-reseptorantagonist**				
Menstruasjonsblodvolum, andel med <80 mL og minst 50 % reduksjon fra baseline - Liberty seponering Oppfølging: 76 uker	15,1 per 100	<b>78,4 per 100</b>	-	299	-	Ikke vurdert siden effektestimert ikke er beregnet
Amenoré siste 35 dager† - Liberty 1	6 per 100	<b>52 per 100</b> (25 til 100)	<b>RR 9,50</b> (4,54 til 19,88)	255 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav <sup>a,b</sup>	GnRH-reseptorantagonist kan muligens gi en betydelig økt andel pasienter med amenoré
Amenoré siste 35 dager† - Liberty 2	3 per 100	<b>50 per 100</b> (19 til 100)	<b>RR 16,25</b> (6,10 til 43,32)	254 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav <sup>a,b</sup>	GnRH-reseptorantagonist kan muligens gi en betydelig økt andel pasienter med amenoré
Prosentvis endring fra baseline i menstruasjonsblodvolum - Liberty 1 Oppfølging: 24 uker		<b>MD 61,1 lavere</b> (73,5 lavere til 48,6 lavere)	-	184 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b,c</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på menstruasjonsblodvolum er svært usikker
Prosentvis endring fra baseline i menstruasjonsblodvolum - Liberty 2 Oppfølging: 24 uker		<b>MD 69,2 lavere</b> (84,1 lavere til 54,3 lavere)	-	254 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav <sup>a,b</sup>	GnRH-reseptorantagonist kan muligens gi en større reduksjon i menstruasjonsblodvolum
Endring fra baseline i UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort skala (Q1, Q2, Q5)§ - Liberty 1 Oppfølging: 24 uker		<b>MD 28,9 lavere</b> (36,3 lavere til 21,5 lavere)	-	200 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b,c</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort skala er svært usikker
Endring fra baseline i UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort skala (Q1, Q2, Q5)§ - Liberty 2 Oppfølging: 24 uker		<b>MD 33,4 lavere</b> (41,2 lavere til 25,5 lavere)	-	191 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b,c</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på UFS-QoL Bleeding And Pelvic Discomfort skala er svært usikker

**Tabell 1. GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med placebo for behandling muskelknuter i livmor (effekt)**

**Populasjon:** kvinner med muskelknuter i livmor

**Kilder:**

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med 2021;384(7):630-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596357/>

Naalsund LU, Zolic-Karlsson Z. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: Ryeqo (relugoliks/østradiol/noretisteron) til behandling av myomer. Statens legemiddelverk; 2022.

ClinicalTrials.gov: ([NCT03049735](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03049735) og [NCT03103087](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03103087))

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)‡	Tillitt (GRADE)	Kommentar
	Risiko med placebo	Risiko med GnRH-reseptorantagonist**				
Endring fra baseline i UFS-QoL Health-Related Quality Of Life Total Score¶ - Liberty 1 Oppfølging: 24 uker	Hentet fra metodevurderingen til SLV: Endring i livskvalitet fra baseline målt som minste kvadraters metode (least-square means) var 12,8 i gruppen som fikk placebo og 38,0 i gruppen som fikk GnRH-reseptorantagonist (p <0,0001)			200 (1 RCT)	-	Ikke vurdert siden effektestimert ikke er beregnet
Endring fra baseline i UFS-QoL Health-Related Quality Of Life Total Score¶ - Liberty 2 Oppfølging: 24 uker	Hentet fra metodevurderingen til SLV: Endring i livskvalitet fra baseline målt som minste kvadraters metode (least-square means) var 13,8 i gruppen som fikk placebo og 37,8 i gruppen som fikk GnRH-reseptorantagonist (p <0,0001)			191 (1 RCT)	-	Ikke vurdert siden effektestimert ikke er beregnet
Numerisk rating skala ≤ 1 for smerter siste 35 dager† (i subgruppen med maksimal skår ≥ 4 ved baseline) - Liberty 1	10 per 100	<b>43 per 100</b> (20 til 92)	<b>RR 4,25</b> (1,98 til 9,10)	127 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav <sup>a,b</sup>	GnRH-reseptorantagonist kan muligens gi en betydelig større andel pasienter med lav smerteskår
Numerisk rating skala ≤ 1 for smerter siste 35 dager† (i subgruppen med maksimal skår ≥ 4 ved baseline) - Liberty 2	17 per 100	<b>47 per 100</b> (27 til 81)	<b>RR 2,76</b> (1,61 til 4,73)	150 (1 RCT)	⊕⊕○○ Lav <sup>a,b</sup>	GnRH-reseptorantagonist kan muligens gi en betydelig større andel pasienter med lav smerteskår

\* Forventet risiko i tiltaksgruppen (med 95% konfidensintervall) er basert på forventet risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekten av intervensjonen (95% KI)

†Siste 35 dager av behandlingsperioden

‡Antall deltakere med data per utfall er hentet fra resultatrapporteringen på ClinicalTrials.gov da dette ikke fremgjikk direkte i de publiserte resultatene

§Spørsmål knyttet til plager grunnet blødning og ubehag i bekkenregionen: heavy bleeding during the menstrual period [Question 1], passing blood clots during the menstrual period [Question 2], and feeling tightness or pressure in the pelvic area [Question 5]. Skala: 0 til 100, høyere skår indikerer mer plager

¶Skala: 0 til 100, høyere skår indikere høyere helse relatert livskvalitet

\*\*Gjennomsnittsforskjell mellom gruppene er beregnet med minste kvadraters metode (least-square means)

**KI:** konfidensintervall; **MD:** gjennomsnittsforskjell; **RR:** relativ risiko; **UFS-QoL:** Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire

**Tabell 1. GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med placebo for behandling muskelknuter i livmor (effekt)**

**Populasjon:** kvinner med muskelknuter i livmor

**Kilder:**

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med 2021;384(7):630-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596357/>

Naalsund LU, Zolic-Karlszon Z. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: Ryeqo (relugoliks/østradiol/noretisteron) til behandling av myomer. Statens legemiddelverk; 2022.

ClincialTrials.gov: ([NCT03049735](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03049735) og [NCT03103087](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03103087))

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)‡	Tillitt (GRADE)	Kommentar
	Risiko med placebo	Risiko med GnRH-reseptorantagonist**				

**GRADE Working Group grades of evidence**

**Høy tillit:** Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten

**Middels tillit:** Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

**Lav tillit:** Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

**Svært lav tillit:** Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

**Forklaringer.**

- a. Trekker et poeng grunnet stor etnisk heterogenitet og høy gjennomsnittlig kroppsmasseindeks
- b. Trekker et poeng grunnet data fra kun en studie
- c. Trekker et poeng grunnet høy andel deltakere med manglende data

**Tabell 2. GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med placebo for behandling av muskelknuter i livmor (sikkerhet)**

**Populasjon:** kvinner med muskelknuter i livmor

**Kilder:**

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med 2021;384(7):630-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596357/>

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillitt (GRADE)	Kommentar
	Risiko med placebo	Risiko med GnRH-reseptorantagonist				
Uønskede hendelser - Liberty 1	66 per 100	<b>62 per 100</b> (49 til 73)	<b>RR 0,93</b> (0,78 til 1,12)	255 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på uønskede hendelser er svært usikker
Uønskede hendelser - Liberty 2	59 per 100	<b>60 per 100</b> (48 til 72)	<b>RR 1,02</b> (0,84 til 1,25)	255 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på uønskede hendelser er svært usikker
Uønskede hendelser som førte til behandlingsavslutning - Liberty 1	4 per 100	<b>5 per 100</b> (2 til 16)	<b>RR 1,39</b> (0,45 til 4,26)	255 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på uønskede hendelser er svært usikker
Uønskede hendelser som førte til behandlingsavslutning - Liberty 2	5 per 100	<b>2 per 100</b> (1 til 9)	<b>RR 0,50</b> (0,13 til 2,00)	255 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på uønskede hendelser er svært usikker

**Tabell 2. GnRH-reseptorantagonist sammenlignet med placebo for behandling av muskelknuter i livmor (sikkerhet)**

**Populasjon:** kvinner med muskelknuter i livmor

**Kilder:**

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturolla R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med 2021;384(7):630-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596357/>

Utfall	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Relativ effekt (95% KI)	Antall deltakere (studier)	Tillitt (GRADE)	Kommentar
	Risiko med placebo	Risiko med GnRH-reseptorantagonist				
Alvorlige uønskede hendelser - Liberty 1	2 per 100	<b>5 per 100</b> (1 til 22)	<b>RR 3,47</b> (0,74 til 16,40)	255 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på uønskede hendelser er svært usikker
Alvorlige uønskede hendelser - Liberty 2	3 per 100	<b>1 per 100</b> (0 til 7)	<b>RR 0.26</b> (0,03 til 2,26)	255 (1 RCT)	⊕○○○ Svært lav <sup>a,b</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av GnRH-reseptorantagonist på uønskede hendelser er svært usikker

\*Forventet risiko i tiltaksgruppen (med 95% konfidensintervall) er basert på forventet risiko i sammenligningsgruppen og den relative effekten av intervensjonen (95% KI)

**KI:** konfidensintervall; **MD:** gjennomsnittsforskjell; **RR:** relativ risiko

**GRADE Working Group grades of evidence**

**Høy tillit:** Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten

**Middels tillit:** Vi har middels tillit til effektestimater: effektestimater ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimater kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

**Lav tillit:** Vi har begrenset tillit til effektestimater: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater.

**Svært lav tillit:** Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten.

**Forklaringer:**

a. Trekker et poeng grunnet stor etnisk heterogenitet og høy gjennomsnittlig kroppsmasseindeks

b. Trekker to poeng grunnet data fra kun en studie og få hendelser / bredt konfidensintervall som inkluderer betydelig lavere og høyere risiko

**Tabell 3. Oversikt over uønskede hendelser i LIBERTY 1 og 2\***

Kilde:

Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, 3rd, Venturella R, Villarreal C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. N Engl J Med 2021;384(7):630-4, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596357/>

Symptom, n (%)	Liberty 1		Liberty 2	
	Placebo (n=127)	GnRH-reseptoran- tagonist (n=128)	Placebo (n=129)	GnRH-reseptoran- tagonist (n=126)
Alle uønskede hendelser	84 (66)	79 (62)	76 (59)	76 (59)
Uønskede hendelser som førte til behandlingsstopp	5 (4)	7 (5)	6 (5)	3 (2)
Uønskede hendelser rapportert hos > 5 %				
Hetetoker	10 (8)	14 (11)	5 (4)	7 (6)
Hodepine	19 (15)	14 (11)	15 (12)	11 (9)
Hypertensjon	0	7 (5)	4 (3)	5 (4)
Artralgi	4 (3)	4 (3)	4 (3)	5 (4)
Hoste	7 (6)	1 (1)	4 (3)	0
Kvalme	6 (5)	4 (3)	10 (8)	6 (5)
Øvre luftveisinfeksjon	3 (2)	1 (1)	7 (5)	6 (5)
Anemi	6 (5)	4 (3)	8 (6)	2 (2)
Fatigue	5 (4)	4 (3)	2 (2)	1 (1)

\*Uønskede hendelser er kodet iht, Medical Dictionary for Regulatory Activities, versjon 22.0. Alvorligheten av uønskede hendelser ble evaluert av forskerne iht. the National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events, versjon 5.0. Ingen av gruppene i noen av studiene hadde en insidens av hyperhidrose eller nattesvette på mer enn 3 %. Det var ingen dødsfall i noen av studiene.



---

## Progestagen

---

For medikamentell behandlingen med progestagen finnes ikke resultater. Én studie hadde sett på effekten av progestagen (hormonspiral) sammenlignet med hysterektomi, men hadde ikke rapportert relevante utfall.

---

### Progestagen (LNG-IUS) sammenlignet med hysterektomi for behandling av muskelknuter i livmor

---

**Populasjon:** kvinner med muskelknuter i livmor

**Kilde:** Sangkomkhang US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020;(11).

Resultater	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Effektestimat* (95% KI)	Antall kvinner (studier)	Tillit (GRADE)	Kommentar
	Risiko med hysterektomi	Risiko med progestogen				
Symptomer på muskelknuter, blødninger, komplikasjoner, bivirkninger, livskvalitet, tilbakevendende muskelknuter				73 (1 studie)		Resultater var ikke rapportert

---

#### GRADE Working Group grades of evidence

**Høy tillit:** Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten

**Middels tillit:** Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

**Lav tillit:** Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet. **Svært lav tillit:** Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

---

## NSAIDs

For medikamentell behandlingen med NSAIDs sammenlignet med ingen behandling (placebo) har vi resultater.

**Tabell 5. NSAIDs sammenlignet med placebo for behandling av muskelknuter i livmor**

**Pasient:** Kvinner med alvorlige menstruasjonsblødninger inkludert kvinner med muskelknuter i livmor

**Kilde:** Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(9).

Resultater	Forventet absolutt effekt* (95% KI)		Effektestimat* (95% KI)	Antall kvinner (studier)	Tillit (GRADE)	Kommentar
	Risiko med placebo	Risiko med NSAID				
Menstruasjonsblødning målt i mL		Gjennomsnittlig <b>124 mL</b> mindre (186,36 mindre til 61.64 mindre)	-	11 (1 studie)	Lav <sup>s</sup>	NSAIDs kan muligens gi mindre blodtap
Andel som rapporterte at de ikke var blitt bedre	80 per 100	<b>24,2 per 100</b> (10,7 til 41,9)	<b>OR 0,08</b> (0,03 til 0,18)	80 (1 studie)	Lav <sup>a</sup>	NSAIDs kan muligens føre til flere kvinner med med subjektivt opplevd forbedring
Uønskede hendelser	40 per 100	<b>33,9 per 100</b> (4,5 til 84,4)	<b>OR 0,77</b> (0,07 til 8,09)	11 (1 studie)	Svært lav <sup>a,b</sup>	Kunnskapsgrunnlaget om effekten av NSAIDs på uønskede hendelser er svært usikker

KI: Konfidensintervall; OR: Odds ratio

I denne oversikten ble studier som inkluderte kvinner med alvorlige menstruasjonsblødninger innhentet og i noen tilfeller hadde de som deltok også muskelknuter i livmor.

### GRADE Working Group grades of evidence

**Høy tillit:** Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten

**Middels tillit:** Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten.

**Lav tillit:** Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet.

**Svært lav tillit:** Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.

### Forklaringer:

a. Trekker to poeng grunnet data fra kun en studie og få hendelser

b. Trekker ett poeng grunnet bredt konfidensintervall som inkluderer betydelig lavere og høyere risiko

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Juli 2022

Postboks 4404 Nydalen

NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra

Folkehelseinstituttets nettsider

[www.fhi.no](http://www.fhi.no)