

5

Benigne Gynaecologie

10

–

2e cyclus

15

INITIATIEF

Cluster Benigne Gynaecologie

20

IN SAMENWERKING MET

Bekkenbodem4All (BB4All)

Endometriose Stichting (ES)

Freya

25

Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)/ Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)

Nederlandse Associatie Physician Assistants (NAPA)

30

Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF)

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)

35

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

Patiëntenfederatie Nederland (PFN)

PMDD Nederland (PMDD NL)

Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM)

Vuurvrouw

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialististen (FMS)

FINANCIERING

45

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen (SKMS).

Colofon

BENIGNE GYNAECOLOGIE 2^e CYCLUS

© 2025

5 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Tel. 088 134 47 00
info@nvog.nl
www.nvog.nl

10

15

20

25

30

35

40

45 **Alle rechten voorbehouden.**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van

50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep	4
5	Samenvatting voor zorgverleners	7
	Richtlijn Hevig Menstrueel Bloedverlies (HMB)	12
	Module Beeldvormende diagnostiek.....	12
	Module Hysteroscopische myoomresectie (TCRM): poliklinisch, in dagbehandeling of op de operatiekamer?.....	21
10	Module Endometriumablatie en hysteroscopische poliepresectie (TCRP): op de polikliniek of in dagbehandeling?	31
	Richtlijn Management rondom Menopauze (MrM)	37
	Module LNG-IUD in de postmenopauze	37
	Richtlijn Tubaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) en Zwangerschap met Onbekende Locatie (ZOL)	43
15	Module Behandeling EUG: MTX	43
	Richtlijn Premenstrueel Syndroom (PMS)	54
	Module Leefstijlaanpassing als behandeling van PMS	54
	Bijlagen bij modules	56
20	Bijlagen bij module Beeldvormende diagnostiek.....	56
	Bijlagen bij module Hysteroscopische myoomresectie (TCRM): poliklinisch, in dagbehandeling of op de operatiekamer?.....	63
	Bijlagen bij module Endometriumablatie en hysteroscopische poliepresectie (TCRP): op de polikliniek of in dagbehandeling?	72
25	Bijlagen bij module LNG-IUD in de postmenopauze	89
	Bijlagen bij module Behandeling EUG: MTX.....	100
	Bijlagen.....	106
	Startpagina's	116
	Startpagina Hevig Menstrueel Bloedverlies (HMB).....	116
30	Bijlage Hevig Menstrueel Bloedverlies (HMB): notificatie Ulipristal.....	118
	Startpagina Management rondom Menopauze (MrM).....	119
	Startpagina EUG en ZOL.....	122
	Startpagina Premenstrueel Syndroom (PMS)	124
	Verantwoording	125
35		

Samenstelling van de werkgroep

Het cluster Benigne Gynaecologie cyclus 2 bestaat uit de onderstaande personen. Sommige werkgroepleden zijn schrijver en meelezer bij meerdere modules. Voor een overzicht van alle actieve clusterleden voor cyclus 2 in zijn geheel, zie [Samenstelling van het cluster](#) in de Verantwoording.

5

Stuurgroep cluster Benigne Gynaecologie

(Voorzitter) Timmermans, Mevr. dr. A. (Anne), gynaecoloog, AmsterdamUMC, Amsterdam, NVOG

10

Breijer, Mevr. dr. M.C. (Merel), gynaecoloog, ADRZ, Goes en Vlissingen, NVOG

Lips, Dhr. dr. D.J. (Daan), gastrointestinaal/oncologisch chirurg met HPB specialisatie, MST, Enschede, NVvH

Radder, Mevr. Dr. C.M. (Celine), gynaecoloog, OLVG, Amsterdam, NVOG

15

Expertisegroep cluster Benigne Gynaecologie

Richtlijn Hevig Menstrueel Bloedverlies

Schrijvers module Beeldvormende diagnostiek

20

Kaijser, Dhr. drs. J. (Jeroen), gynaecoloog, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam, NVOG

Nieuwenhuis, Mevr. dr. L.L. (Lotte), gynaecoloog, Hagaziekenhuis, Den Haag, NVOG

Meelezers module Beeldvormende diagnostiek

Bosch, Mevr. M. (Marlies), patiëntenvertegenwoordiger, Stichting Bekkenbodem4All

25

Bruijn, Mevr. drs. A.M. (Annefleur) de, gynaecoloog i.o. (aios), Spaarne Gasthuis, Haarlem, NVOG

De Bie, Mevr. B.L.F. (Bianca), patiëntenvertegenwoordiger, Endometriose Stichting

Geomini, Mevr. dr. P.M.A.J. (Peggy), gynaecoloog, MaximaMC, Eindhoven en Veldhoven, NVOG

30

Janssen, Mevr. dr. C.A.H. (Ineke), gynaecoloog, Groene Hart Ziekenhuis (GHZ), Gouda, NVOG

Schrojenstein Lantman, Mevr. Ir. E.S. (Esther) van, klinisch fysicus, Albert Schweitzer ziekenhuis (ASz), Dordrecht, Zwijndrecht en Sliedrecht en Beatrix Ziekenhuis, Gorinchem, NVKF

Venmans, Dhr. Dr A. (Alexander), interventieradioloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis

35

(ETZ), Tilburg, NVvR

Schrijvers module Hysteroscopische myoomresectie

Geomini, Mevr. dr. P.M.A.J. (Peggy), gynaecoloog, MaximaMC (MMC), Eindhoven en Veldhoven, NVOG

40

Janssen, Mevr. dr. C.A.H. (Ineke), gynaecoloog, Groene Hart Ziekenhuis (GHZ), Gouda, NVOG

Meelezers module Hysteroscopische myoomresectie

Bosch, Mevr. M. (Marlies), patiëntenvertegenwoordiger, Stichting Bekkenbodem4All

45

Bruijn, Mevr. drs. A.M. (Annefleur) de, gynaecoloog i.o. (aios), Spaarne Gasthuis, Haarlem, NVOG

De Bie, Mevr. B.L.F. (Bianca), patiëntenvertegenwoordiger, Endometriose Stichting

Driessen, Mevr. Dr. S.R.C. (Sara), gynaecoloog, Haaglanden Medisch Centrum (HMC), Den Haag, NVOG

Kaijser, Dhr. drs. J. (Jeroen), gynaecoloog, Ikazia, Rotterdam, NVOG

50

Nieuwenhuis, Mevr. dr. L.L. (Lotte), gynaecoloog, Hagaziekenhuis, Den Haag, NVOG

Schrojenstein Lantman, Mevr. Ir. E.S. (Esther) van, klinisch fysicus, Albert Schweitzer ziekenhuis (ASz), Dordrecht, Zwijndrecht en Sliedrecht en Beatrix Ziekenhuis, Gorinchem, NVKF

Vree, Mevr. Drs F.E.M. (Florentien), gynaecoloog, Bergman Clinics, Amsterdam

- 5 Wilms, Mevr. Dr. F. (Femke), gynaecoloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis (ETZ), Tilburg, NVOG

Richtlijn Management rondom Menopauze

10 Schrijvers module LNG-IUD in de postmenopauze

Dijken, Mevr. Drs. D. (Dorenda) van, gynaecoloog, OLVG, Amsterdam, NVOG

Janssen, Mevr. dr. C.A.H. (Ineke), gynaecoloog, Groene Hart Ziekenhuis (GHZ), Gouda, NVOG

Meelezers module LNG-IUD in de postmenopauze

- 15 Ee, Mevr. I. (Ilse) van, patiëntvertegenwoordiger, adviseur patiëntbelang, Patiëntenfederatie Nederland

Janse, Mevr. Dr. F. (Femi), gynaecoloog, Rijnstate, Arnhem, NVOG

Kramer, MSc. Mevr. J.A. (Josée), physician assistant gynaecologie, AmsterdamUMC, NAPA

Louwers, Mevr. Dr. Y.V. (Yvonne, gynaecoloog, ErasmusMC, Rotterdam, NVOG

- 20 Vergroesen, Mevr. dr. I.C.M. (Isabelle), gynaecoloog, Medische Kliniek Velsen (MKV), NVOG
Wiersma, Dhr. dr. T.J. (Tjerk), huisarts en senior wetenschappelijk medewerker NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Utrecht, NHG

Richtlijn EUG en ZOL

25

Schrijvers module Behandeling EUG: MTX

Mello, Mevr. dr. N.M. (Norah) van, gynaecoloog, AmsterdamUMC, NVOG

Lemmers, Mevr. dr. M. (Marika), gynaecoloog, Jonkerbosch MSB, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ), Nijmegen, NVOG

30

Meelezers module Behandeling EUG: MTX

Crul, Mevr. M. (Mirjam), ziekenhuisapotheker, AmsterdamUMC, NVZA

Knijnenburg, Mevr. J.M.L. (José), patiëntvertegenwoordiger, Freya

35 Richtlijn Premenstrueel syndroom*

Schrijvers module Leefstijl aanpassing als behandeling van PMS

Dijkstra, Dhr. drs. J. (Jeroen), gynaecoloog, MSB Isala, Zwolle, Meppel, Steenwijk, Kampen en Heerde, NVOG.

- 40 Samuels, Mevr. dr. S. (Sanne), gynaecoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch, NVOG

Versluis, MD Dhr. M.A.C. (Marco), gynaecoloog, UMC Groningen, NVOG

Meelezers module Leefstijl aanpassing als behandeling van PMS

- 45 Balk, Mevr. L. (Linda), patiëntvertegenwoordiger, Stichting PMDD Nederland

Blauw-Hofman, MSc. Mevr. M. (Mayke) de, bekkenfysiotherapeut, Fysio-manuele therapie Overhees, Soest, KNGF-NVFB

De Bie, Mevr. B.L.F. (Bianca), patiëntvertegenwoordiger, Endometriose Stichting

- Hout, MSc. Mevr. A. (Anja) van den, bekkenoefentherapeut, oefentherapie Cesar Zeist, VvOCM

50 Janssen, Mevr. dr. C.A.H. (Ineke), gynaecoloog, Groene Hart Ziekenhuis (GHZ), Gouda, NVOG

Schoot, Mevr. Drs. K. (Kim) van der, gz-psycholoog, UMCG, Groningen, NIP
Versteegen, Dhr. Dr. G.J. (Gerbrig), klinisch psycholoog en psychotherapeut, UMCG, Groningen, NIP

- 5 Vogel, BSc. Mevr. A.L. (Aileen) de, diëtist, Diëtistenpraktijk Aileen de Vogel, Dordrecht, NVD
Wiersma, Dhr. dr. T.J. (Tjerk), huisarts en senior wetenschappelijk medewerker NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Utrecht, NHG

* Deze module wordt naar verwachting ca. maart/april 2025 ingevoegd.

- 10 Met ondersteuning van
Bommel, MD, PhD. Mevr. M.H.D. (Majke) van, adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, FMS
Dederen, MSc. dhr. T.A. (Thibaut), junior adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, FMS
- 15 Labeur, MSc. Mevr. Y.J. (Yvonne), adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, FMS
Lee, PhD. Mevr. J.H. (Hanneke) van der, senior adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, FMS
Tuijelaars, Mevr. dr. J. (Jana), adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch
- 20 Specialisten, Utrecht, FMS

Samenvatting voor zorgverleners

Richtlijn Hevig Menstrueel Bloedverlies (HMB)

5 **Module Beeldvormende diagnostiek**

Let op, bij deze module zijn alleen de overwegingen en aanbevelingen geüpdatet.

Uitgangsvraag

10 Welke diagnostische testen zouden de voorkeur hebben om, bij de beeldvormende diagnostiek van hevig menstrueel bloedverlies, anatomische afwijkingen van de uterus en/of het cavum uteri vast te stellen?

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Start altijd met een transvaginale 2D-echoscopie van de uterus bij je work-up van hevig menstrueel bloedverlies. De IETA- en MUSA-criteria kunnen gebruikt worden als handvat om het endometrium en het myometrium systematisch te beschrijven.

Aanbeveling-2

De MUSA-criteria kunnen ondersteunen in adenomyose gemakkelijker herkennen bij transvaginale echoscopie en om te kunnen differentiëren tussen myomen en adenomyose.

Aanbeveling-3

Verricht bij voorkeur een SIS/GIS bij twijfel over het bestaan van intra-uteriene afwijkingen (hierbij kan gebruik gemaakt worden van de IETA-criteria).

Aanbeveling-4

Verricht niet routinematig een diagnostische hysteroscopie bij een normale SIS/GIS, maar alleen op indicatie bij afwijkende of inconclusieve resultaten.

Aanbeveling-5

Verricht alleen een MRI, bij het vermoeden van myomen en/of adenomyose op basis van transvaginale echoscopie of klinische symptomen, als dit therapeutische consequenties heeft.

15

Module Hysteroscopische myoomresectie (TCRM): poliklinisch, in dagbehandeling of op de operatiekamer?

Let op, de module is alleen een update van de setting bij TCRM (hoofdstuk Therapeutische Hysteroscopie).

20

Uitgangsvraag

Welke pijnbestrijding zou de voorkeur hebben bij een hysteroscopische myoomresectie (TRCM):

25

1. Zonder verdoving of met lokale verdoving (ambulante setting)
2. Onder sedatie (dagbehandeling)
3. Onder algehele narcose of spinaal anesthesie (operatiekamer)?

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De verschillende vormen van pijnbestrijding die in deze module bestudeerd zijn laten geen verschil zien in de door de werkgroep gedefinieerde relevante uitkomstmaten. Op grond van kosten- en duurzaamheidsaspect lijkt hysteroscopische myoomresectie in de ambulante setting de voorkeur te hebben. Omdat het om pijnbestrijding gaat en pijnbeleving bij uitstek iets heel persoonlijks is, heeft de patiënt hierin de belangrijkste stem.

Eindoordeel:

Informeer de patiënt over de verschillende mogelijkheden van pijnbestrijding bij hysteroscopische myoomresectie.

Licht toe dat er geen verschillen lijken te zijn in re-interventies, menstrueel bloedverlies, herstel na operatie, kwaliteit van leven en patiënttevredenheid (pijnbeleving) tussen narcose op OK en sedatie in dagbehandeling.

De ambulante setting heeft de voorkeur omdat deze het minst invasief is, en daarnaast naar verwachting het meest duurzaam en kosteneffectief zal zijn.

10 **Module Endometriumablatie en hysteroscopische poliepresectie (TCRP): op de polikliniek of in dagbehandeling?**

Let op, deze module betreft de oorspronkelijke module over de setting bij endometriumablatie en TCRP (hoofdstuk Therapeutische Hysteroscopie) uit 2012 en is niet geüpdatet.

15

Uitgangsvraag

[2012] Kan een therapeutische hysteroscopie ook in een poliklinische setting plaatsvinden?

Aanbevelingen

Endometriumablatie
[2012] Bied een endometriumablatie aan in zowel een poliklinische setting als in een klinische setting met algehele anesthesie. Laat de keuze van de setting over aan de patiënt.

TCRP
[2012] Verricht een TCRP bij voorkeur in een poliklinische setting, mede afhankelijk van de grootte van de poliep en de ervaring van de operateur.

Verricht niet routinematig een TCRP bij patiënten met HMB ter vermindering van HMB. Hiernaar dient verder wetenschappelijk onderzoek gedaan te worden.

TCRM
[2024] Voor deze aanbevelingen kunt u de nieuwe module Hysteroscopische myoomresectie raadplegen.

20

Richtlijn Management rondom Menopauze (MrM)

Module LNG-IUD in de postmenopauze

25

Uitgangsvraag

Is een LNG-IUD veilig om te gebruiken bij vrouwen in de postmenopauze bij HST ter preventie van endometriumcarcinoom, en is er een verhoogd risico op mammacarcinoom?

Aanbeveling

5

Leg uit dat er geen bewijs is dat het LNG-IUD (20 mcg/dag) als onderdeel van HST in de postmenopauze effectief is ter voorkoming van endometriumcarcinoom, maar dat het gebruik ervan wel veilig lijkt, omdat er geen aanwijzingen zijn dat endometriumhyperplasie optreedt binnen een gebruiksduur van 5 jaar.

Leg uit dat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op mammacarcinoom van het LNG-IUD (20 mcg/dag) als onderdeel van HST bij vrouwen in de postmenopauze bij een gebruiksduur tot 5 jaar, maar dat het niet geheel kan worden uitgesloten. Bij langer of herhaald gebruik kan het risico wel toenemen.

Richtlijn EUG en ZOL

Module Behandeling EUG: MTX

10

Uitgangsvraag

Wat is het optimale methotrexaat (MTX) schema bij de behandeling van een extra-uteriene graviditeit (EUG) of een persisterende zwangerschap met onbekende locatie (ZOL)?

15

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

20

Bij vrouwen met een asymptomatische EUG of persisterende ZOL is een dubbele dosering maar marginaal effectiever dan een enkele dosering. Gezien het gelijke aantal complicaties en minder bijwerkingen in het regime van een enkele dosering, heeft het de voorkeur om een enkele dosering te geven. Te meer omdat bij een enkele dosering de patiënt een ziekenhuisbezoek bespaard blijft, wat vanuit patiëntperspectief, economisch en duurzaamheidsperspectief beter is.

25

Eindoordeel:

[Sterke aanbeveling voor (Doen)]

Kies voor een enkele dosering MTX bij vrouwen met een asymptomatische EUG of persisterende ZOL en een indicatie voor behandeling met MTX conform de huidige richtlijn (hCG waarde onder de 5000 IU/L).

30

Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij een enkele dosering wordt het hCG na 7 dagen toch ook herhaald, bij onvoldoende daling is er voldoende ruimte om een herhaalde dosering MTX te geven.

35

Eindoordeel:

[Sterke aanbeveling voor (Doen)]

Geef alleen een herhaalde dosering indien het hCG onvoldoende (<15%) daalt 1 week na de eerste enkele dosering conform aan de huidige richtlijn.

Richtlijn Premenstrueel Syndroom (PMS)

Module Leefstijl aanpassing als behandeling van PMS

- 5 Multidisciplinaire module met grote groep meelezers van verschillende disciplines. Bevat 3 PICO's. Complexe search. Module wordt in cyclus 3 opgeleverd.

Modules

Richtlijn Hevig Menstrueel Bloedverlies (HMB)

Module Beeldvormende diagnostiek

5 Disclaimer

Let op, bij deze module zijn alleen de overwegingen en aanbevelingen geüpdatet.

10 Bij de update van de module is besloten om deze module niet te updaten met een nieuwe literatuursearch. De module was geprioriteerd om de MUSA-criteria toe te kunnen voegen aan de overwegingen. De aanbevelingen van de module zouden naar verwachting niet veranderen door de nieuw gepubliceerde literatuur toe te voegen. De module is dus op
15 narratieve wijze geüpdatet, zonder wijzigingen aan te brengen in de literatuuranalyse van 2012. Omdat de literatuuranalyse in 2012 met de EBRO-methode is uitgewerkt, en deze sterk afwijkt van de huidige GRADE-systematiek volgens FMS Richtlijnen 3.0, zal deze worden toegelicht waar nodig.

15 **Uitgangsvraag**

[2024] Welke diagnostische testen zouden de voorkeur hebben om, bij de beeldvormende diagnostiek van hevig menstrueel bloedverlies, anatomische afwijkingen van de uterus en/of het cavum uteri vast te stellen?

20

Introduction

[2012] In clinical practice, different diagnostic tests/imaging modalities are used in the clinical work-up of women with heavy menstrual bleeding. These include transvaginal ultrasonography, saline or gel infusion sonohysterography, MRI and hysteroscopy. The aim
25 of this chapter is to determine which of these tests should be used to accurately diagnose anatomical abnormalities (i.e., myoma, adenomyosis, polyps) of the uterus and/or uterine cavity, in relation to costs and patient satisfaction.

Search and select

30 [2012] A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the sensitivity and specificity of a transvaginal ultrasound (including saline or gel infusion sonohysterography) compared to MRI and hysteroscopy in detecting a) fibroids and adenomyosis and b) intracavitary pathology?

35 P: Patients with heavy menstrual bleeding
I: Transvaginal ultrasound (including saline or gel infusion sonohysterography)
C: MRI
R: Hysteroscopy
O: Diagnostic accuracy in detecting a) fibroids and adenomyosis and b) intracavitary
40 pathology

Timing and setting: Gynaecologist in hospital

Relevant outcome measures

45 [2012] The guideline development group considered sensitivity and specificity of diagnostic accuracy modalities as critical outcome measures for clinical decision-making. If available, patient satisfaction was assessed by means of VAS pain scores.
[2024] In 2012, the guideline panel did not define thresholds for minimal clinically important differences between tests, but reported the statistical differences.

50 Search and select (Methods)

[2012] The database Medline (via OVID) was searched with relevant search terms from 2000 until March 2012. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 235 hits. Nine studies were included in the literature analysis.

5

Results

[2012] Nine studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

10

Summary of literature

[2012]

Description of studies

15

See evidence table.

Results

1. *Sensitivity and specificity*

20

Fibroids

No comparative studies were found between transvaginal ultrasound and MRI for the detection of fibroids. In clinical practice however, one always starts with transvaginal ultrasound and MRI will only be performed on indication. We will discuss the indications later (below) in more detail.

25

Adenomyosis

A meta-analysis (Champaneria et al., 2010), including 6 diagnostic accuracy studies of high quality, compared ultrasound with MRI in patients with histologically conformed adenomyosis. Sensitivity of transvaginal ultrasound was 0.72 (95%CI 0.65-0.79) compared to 0.77 (95%CI 0.67-0.85) for MRI. Specificity of transvaginal ultrasound was 0.81 (95%CI 0.77-0.85) compared to 0.89 (95%CI 0.84-0.92) for MRI. Corresponding likelihood ratios were LR+ 3.7 (95%CI 2.1-6.4) and LR- 0.3 (95%CI 0.1-0.5) for ultrasound and LR+ 6.5 (95%CI 4.5-9.3) and LR- 0.2 (95%CI 0.1-0.4) for MRI. The correct diagnosis was obtained more often with MRI, however the difference was not statistically significant.

30

35

A second meta-analysis (Meredith et al., 2009), with an analysis of 1898 women, compared transvaginal ultrasound with histology in a symptomatic patient population. This study showed a pooled sensitivity of 0.83 (95% CI 0.76-0.93) with a specificity of 0.85 (95% CI 0.73-0.94) for diagnosing adenomyosis. The results of this meta-analysis are comparable to the Champaneria meta-analysis.

40

Intracavitary pathology

45

- Saline Infusion Sonohysterography (SIS)

A systematic review (De Kroon et al., 2003) compared SIS (saline infusion sonography) with diagnostic hysteroscopy in pre- and postmenopausal patients with abnormal uterine bleeding. The overall sensitivity and specificity of SIS for intracavitary abnormalities were 0.95 (95% CI 0.93-0.97) and 0.88 (95% CI 0.85-0.92) respectively. The LR+ was 8.23 (95% CI 6.22-10.9) and the LR- was 0.06 (95% CI 0.04-0.09). From this, it can be concluded that a normal SIS excludes intracavitary pathology. De Kroon et al. (2004) compared a regular 2D

50

SIS with a 3D SIS. In 45 pre- and postmenopausal women the results were comparable with hysteroscopy. Sensitivity and specificity of these tests were comparable (0.95 and 0.95 vs 0.88 and 0.88, NS).

5 In a prospective cohort study (Soguktas et al., 2012), including 89 premenopausal women with abnormal uterine bleeding, transvaginal ultrasound, SIS and hysteroscopy were compared. Sensitivity of the different diagnostic modalities was 0.89 for TVE, 0.94 for SIS and 0.98 for hysteroscopy. This corresponded with a specificity of 0.71 for TVE, 0.91 for SIS and 0.93 for hysteroscopy.

10

A prospective, blinded, controlled study in 105 women with heavy menstrual bleeding, postmenopausal bleeding or infertility, showed comparable accuracy parameters for the SIS (Grimbizis et al., 2010). The sensitivity, reported in this study, was 0.89 for TVE, 0.93 for SIS, and 0.98 for HS. The associated specificity was somewhat lower than in the Soguktas study: 0.56 for TVE, 0.60 for SIS and 0.92 for HS.

15

- Gel Instillation Sonohysterography (GIS)

A prospective cohort study (Werbrouck et al., 2011), including 804 patients with abnormal uterine bleeding (57.2% premenopausal), performed SIS in the first 400 patients and GIS (gel infusion sonography/gel contrast ultrasound) in the 400 subsequent patients. Compared to histology, SIS had a sensitivity of 0.78 versus 0.85 with GIS, with a corresponding specificity of 0.81 and 0.78. These differences were not statistically significant.

20

A Dutch study (Bij de Vaate et al., 2010) performed a SIS and GIS in 65 patients suspected of intrauterine deviations. Both techniques detected the same degree of abnormalities.

25

VAS

One RCT (van Dongen et al., 2008) compared pain scores in 100 (mainly premenopausal) women who underwent SIS and outpatient hysteroscopy. The average VAS scores were 2.7 (95% CI 2.0-3.4) with SIS and 4.0 (95% CI 3.4-4.6) with vaginoscopic hysteroscopy (p=0.10). The present pain index (PPI) was significantly lower with SIS compared with hysteroscopy. For SIS compared to GIS, no significant differences in pain scores were found (Bij de Vaate et al., 2010).

30

35 Level of evidence of the literature

[2024] This was not reported per outcome measure in the original guideline module. For this module EBRO grading was used for diagnostic accuracy studies because GRADE could not be used yet for these types of modules.

40 **Table 1. EBRO evidence levels from diagnostic accuracy studies and studies of harm, etiology or prognosis**

Level of evidence	Diagnostic accuracy studies	Harm side effects, etiology, prognosis
A1	Meta-analysis of at least 2 independently conducted studies of A2 level	Meta-analysis of at least 2 independently conducted studies of A2 level
A2	Research compared to a reference test ('gold standard') with predefined cut-off values and independent assessment of results, with a sufficiently large series of	Prospective cohort study of sufficient size and follow-up, adequately controlling for confounding and sufficiently excluding selective follow-up.

	consecutive patients who have all had the index and reference test.	
B	Research compared to a reference test, but not with all the characteristics mentioned under A2.	Prospective cohort study, but not with all the characteristics mentioned under A2 or retrospective cohort study or case-control study.
D	Non-comparative research.	Non-comparative research.

Conclusions

[2012]

High (A1 or A2)	Ultrasound and MRI have a comparable diagnostic accuracy for diagnosing fibroids and adenomyosis. <i>Champaneria et al., 2010; Meredith et al., 2009</i>
------------------------	---

High (A1 or A2)	A SIS without abnormalities virtually rules out intracavitary pathology. <i>de Kroon et al., 2003</i>
------------------------	--

5

Low (D)	Gel Instillation Sonohysterography (GIS) has no proven added value over Saline Infusion Sonohysterography (SIS). <i>Werbrouck et al., 2011; Bij de Vaate et al., 2010</i>
----------------	--

Moderate (B)	The use of 3D contrast ultrasound has no added value over 2D contrast ultrasound for the detection of intrauterine abnormalities. <i>de Kroon et al., 2004</i>
---------------------	---

High (A1 or A2)	Hysteroscopy is the best diagnostic modality for diagnosing intrauterine abnormalities, however, SIS is less painful than hysteroscopy. <i>van Dongen et al., 2008; Grimbizis et al., 2010; Soguktas et al., 2012</i>
------------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

10 [2024]

De afgelopen decennia is niet alleen de kwaliteit van onze echoapparaten enorm verbeterd, maar ook onze vaardigheden in het verrichten en beoordelen van de gynaecologische echoscopie. Vanwege de vele minimaal invasieve behandelingen is differentiëren tussen verschillende uteriene afwijkingen van groot belang. In 2009 publiceerde de International Endometrial Tumor Analysis (IETA) Group een consensusverklaring over terminologie, definities en metingen die kunnen worden gebruikt om de echografische kenmerken van het endometrium en het cavum te beschrijven met 2D echoscopie, colour doppler en sonohysterography (SIS). Deze terminologie en definities vormen een basis voor de praktijk maar ook voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek. Zoals er voor het endometrium de (IETA)-criteria zijn, zo zijn er voor het myometrium de Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA)-criteria (Leone, 2009; Van den Bosch, 2015).

25 Sinds de laatste literatuur search (van 2000 tot 2012) zijn er geen veranderingen in de nauwkeurigheid van het diagnosticeren van intracavitare afwijkingen gepubliceerd, enkel bevestigende resultaten (Nieuwenhuis, 2017). Als het gaat om adenomyose en de

differentiatie tussen (vormen van) adenomyose en myomen vormen de resultaten van de MUSA-groep een belangrijke aanbeveling voor de dagelijkse praktijk bij patiënten met hevig menstrueel bloedverlies. We gaan hieronder daarom uitgebreid in op adenomyose en beeldvorming.

5

Adenomyose is een benigne aandoening gedefinieerd als de aanwezigheid van endometriumklierbuizen en stroma in het myometrium. Adenomyose kent diverse verschijningsvormen: de puur diffuse/focale adenomyose of adenomyose in combinatie met één of meer myomen ($\pm 15-50\%$). De incidentie van adenomyose bij vrouwen tussen de 40 en 55 jaar wordt geschat op 20-30% (Upson, 2020; Yu, 2020). Het stellen van de diagnose adenomyose is een uitdaging, zowel klinisch als met beeldvormende diagnostiek. Dit wordt mede verklaard door de verscheidenheid aan uitingsvormen waardoor detectie met beeldvorming moeilijk kan zijn, en ook omdat er veel overlap is in klachten bij adenomyose en myomen. Daarbij is de accuratesse van beeldvorming veelal ook afhankelijk van het ervaringsniveau van de gebruiker en ontbreekt het aan duidelijke criteria om de aanwezigheid en uitgebreidheid/ernst van adenomyose te kunnen vaststellen op basis van beeldvorming.

10

15

In 2015 publiceerde de internationale Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA)-groep een consensuspapier waarin nieuwe terminologie en definities (MUSA-criteria, zie figuur 1 MUSA-criteria oorspronkelijk (2015)) werden voorgesteld die je kunnen helpen in het vaststellen van adenomyose en differentiëren tussen adenomyose en/of myomen in het myometrium bij transvaginale 2D echoscopie (Van den Bosch, 2015).

20

Dit heeft uiteindelijk geleid in 2019 tot het ontwikkelen van een uniform en praktisch classificatiesysteem voor het vaststellen van de verschillende uitingsvormen en uitgebreidheid van adenomyose bij transvaginale echoscopie (Van den Bosch, 2019).

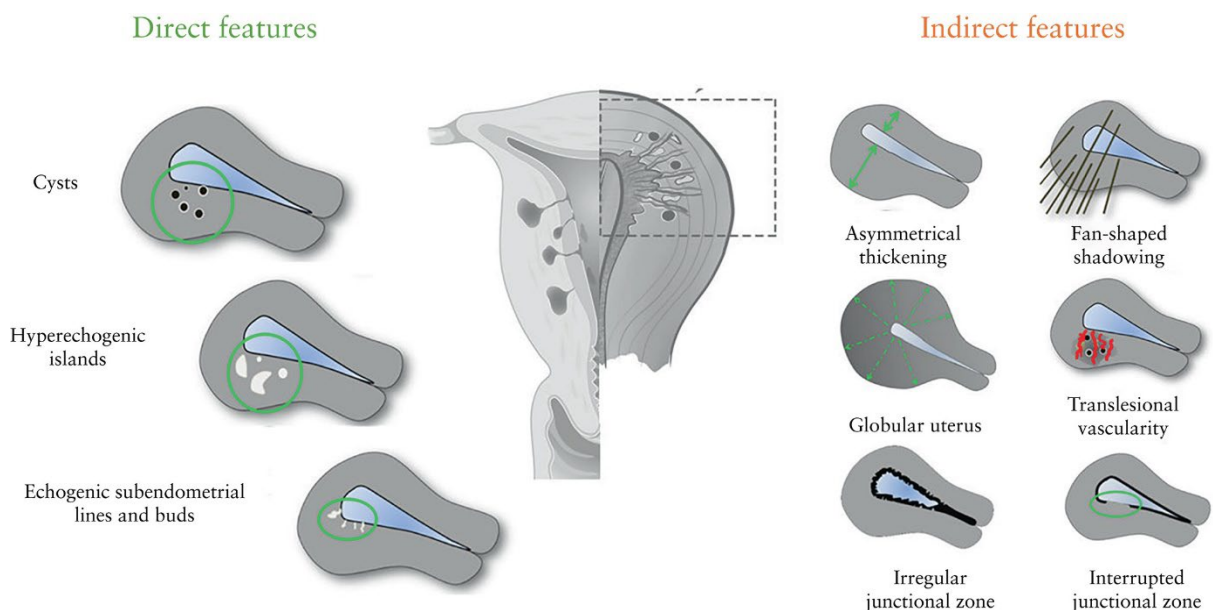
25

In 2021 zijn de MUSA-criteria nog verder aangepast na een Delphiprocedure (Harmsen 2021, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34587658/>) in directe en indirecte MUSA-criteria om adenomyose met transvaginale 2D echoscopie nog makkelijker te kunnen herkennen. (Figuur 1 MUSA-criteria gereviseerd (2021)) De directe MUSA-criteria correleren met de aanwezigheid van ectopisch baarmoederslijmvlies in het myometrium.

30

Figuur 1. MUSA-criteria gereviseerd (2021)

35



5 De oude literatuursearch heeft laten zien dat transvaginale 2D echoscopie en beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) een vergelijkbare diagnostische accuratesse hebben voor het vaststellen adenomyose (Champaneria et al., 2010). Dit wordt nogmaals ondersteund in een meer recente meta-analyse (Tellum, 2020). Deze laatste beschrijft tevens dat 3D echoscopie de diagnostische accuratesse kan verbeteren omdat het veranderingen in de JZ in meer detail kan visualiseren. Waar 2D echoscopie goed is in het detecteren van veranderingen in het myometrium kan 3D de JZ beter beoordelen. Echoscopische meting van de JZ-dikte speelt momenteel geen rol in de klinische praktijk. De beoordeling van de junctionele zone lijkt vooral belangrijk in het geval van onzekerheid over de diagnose van adenomyose (Harmsen, 2021), maar vergt expertise op het gebied van 3D-echoscopie, en is in veel ziekenhuizen niet standaard beschikbaar in echoapparatuur op de polikliniek. Of deze verscherpte MUSA-criteria zowel in ervaren als in onervaren handen ons daadwerkelijk in staat zullen stellen om nog beter adenomyose vast te stellen zal moeten blijken uit toekomstige diagnostische studies. Deze zijn tot op heden echter nog zeer weinig voorhanden. Ze zijn dan ook moeilijk om uit te voeren, aangezien de referentiestandaard pathologie is, en niet alle vrouwen met vermoedelijke adenomyose een definitieve ingreep (hysterectomie) ondergaan. Daarnaast bestaat er ook geen internationale overeenstemming tussen pathologen over de diagnose van adenomyose.

25 Ook als het gaat om het diagnosticeren van myomen hebben 2D echoscopie en MRI een vergelijkbare accuratesse (Dueholm 2002). Om het exacte aantal, de grootte, en de locatie van myomen vast te stellen, heeft de MRI de voorkeur, met name bij grotere uteri en meer dan vier myomen. In de dagelijkse praktijk dient dan ook altijd eerst een transvaginale echoscopie te worden verricht bij het vaststellen van adenomyose en myomen. Deze test lijkt namelijk voldoende accuraat met een sensitiviteit en specificiteit 78%. Mogelijk kunnen de MUSA-criteria ons verder helpen om adenomyose nog beter te kunnen opsporen met echoscopie. Een groot voordeel van de transvaginale echoscopie ten opzichte van de MRI is dat het altijd beschikbaar is op de polikliniek, relatief goedkoop is, geen voorbereiding vereist, en geen contra-indicaties kent. Tevens is transvaginale echoscopie een dynamisch onderzoek wat je ook in staat stelt om adhesies op te sporen met verminderde mobiliteit van bekkenorganen en pijnpunten bij onderzoek duidelijk kunt vaststellen. Dit in tegenstelling tot MRI. Dit dynamische aspect van de transvaginale echoscopie lijkt vooral belangrijk als adenomyose samengaat met de aanwezigheid van endometriose. De toegevoegde waarde van 3D echoscopie laat zich vooralsnog vooral zien bij de beoordeling van de junctionele zone en wordt nog niet standaard toegepast in de dagelijkse kliniek.

40 De combinatie van beide modaliteiten (2D echoscopie en MRI) leidt mogelijk in de dagelijkse praktijk tot de beste accuratesse, namelijk 90% (Levgur, 2007; Mijatovic et al., 2010). Beeldvorming met MRI heeft toegevoegde waarde als de uitslag hiervan therapiekeuzes kan beïnvloeden. De rol van MRI lijkt vooral weggelegd voor het beoordelen van de uterus voorafgaand aan een myoomenucleatie/embolisatie, en als er een vermoeden bestaat op aanwezigheid van diepe endometriose bij adenomyose van de uterus, en er een indicatie is tot een operatieve sanering.

45 Voor het beoordelen van intracavitare pathologie zijn SIS/GIS en hysteroscopie goede diagnostische modaliteiten. Saline of gel infusie sonohysterography (SIS en GIS) hebben een vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit voor het detecteren van intracavitare afwijkingen (Werbrouck et al., 2011, Bij de Vaate et al., 2010). Voor SIS geldt dat in 94% van de gevallen het cavum goed beoordeeld kan worden, vergeleken met 92% voor

hysteroscopie (van Dongen et al., 2008). Hierbij worden lagere pijnscores gerapporteerd voor SIS. Echter wanneer naar patiëntpreferenties gekeken wordt, blijkt dat ongeveer 40% van de patiënten direct een hysteroscopie prefereert boven een strategie die start met SIS (van Dongen et al., 2011). Gezien de lagere pijnscores bij SIS, de logistiek en uit kostenoverwegingen is de commissie echter van mening dat een strategie die start met SIS de voorkeur geniet.

Aanbevelingen

[2024]

10 **Aanbeveling-1**

Start altijd met een transvaginale 2D-echoscopie van de uterus bij je work-up van hevig menstrueel bloedverlies. De IETA- en MUSA-criteria kunnen gebruikt worden als handvat om het endometrium en het myometrium systematisch te beschrijven.

Aanbeveling-2

De MUSA-criteria kunnen ondersteunen in adenomyose gemakkelijker herkennen bij transvaginale echoscopie en om te kunnen differentiëren tussen myomen en adenomyose.

Aanbeveling-3

Verricht bij voorkeur een SIS/GIS bij twijfel over het bestaan van intra-uteriene afwijkingen (hierbij kan gebruik gemaakt worden van de IETA-criteria).

15

Aanbeveling-4

Verricht niet routinematig een diagnostische hysteroscopie bij een normale SIS/GIS, maar alleen op indicatie bij afwijkende of inconclusieve resultaten.

Aanbeveling-5

Verricht alleen een MRI, bij het vermoeden van myomen en/of adenomyose op basis van transvaginale echoscopie of klinische symptomen, als dit therapeutische consequenties heeft.

20 **Kennislacunes**

[2024]

Omdat beeldvorming steeds beter en vaker toegepast wordt, is adenomyose toenemend als bevinding gevonden. Met het beschikbaar komen van nieuwe diagnostische criteria (MUSA-criteria) zal moeten blijken of adenomyose nog beter opgespoord kan worden in zowel onervaren als ervaren handen. Bij adenomyose is nog veel onderzoek te verrichten naar definiëring, diagnostische nauwkeurigheid en consequenties voor klinisch beleid.

Literatuur

- 30 Bij de Vaate, A.J., Brölmann, H.A., van der Slikke, J.W., Emanuel, M.H., & Huirne, J.A. (2010). Gel instillation sonohysterography (GIS) and saline contrast sonohysterography (SCSH): comparison of two diagnostic techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 35, 486-489.
- 35 Champaneria, R., Abedin, P., Daniels, J., Balogun, M., & Khan, K.S. (2010). Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 89, 1374-1384.
- De Kroon, C.D., de Bock, G.H., Dieben, S.W., & Jansen, F.W. (2003). Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 110, 938-947.

- De Kroon, C.D., Louwe, L.A., Babbist Trimbos, J., & Jansen, F.W. (2004). The clinical value of 3-dimensional saline infusion sonography in addition to 2-dimensional saline infusion sonography in women with abnormal uterine bleeding. *J Ultrasound Med.*, 23, 1433-1440.
- 5 Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Mar;186(3):409-15.
- Grimbizis, G.F., Tsolakidis, D., Mikos, T., Anagnostou, E., Asimakopoulos, E., Stamatopoulos, P., & Tarlatzis, B.C. (2010). A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline
10 infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril*, 94, 2720-2725.
- Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, Marret H, Parsons AK, Gull B, Istre O, Sepulveda W, Ferrazzi E, Van den Bosch T. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and
15 intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jan;35(1):103-12.
- Levgur, M. (2007). Therapeutic options for adenomyosis: a review. *Arch Gynecol Obstet*, 276, 1-15.
- Meredith, S.M., Sanchez-Ramos, L., & Kaunitz, A.M. (2009). Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic
20 review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 201, e1-6.
- Mijatovic, V., van Waesberghe, J.H., Schats, R., & Hompes, P.G. (2010). Adenomyose in historisch perspectief met focus op moderne beeldvorming en behandeling. *NTOG*, 123, 335-343.
- Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bij de Vaate AJM, Leeflang MM, Brölmann HA, Hehenkamp WJ, Mol BWJ, Clark TJ, Huirne JA. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 5;5(5):CD011126.
25
- Soguktas, S., Cogendez, E., Kayatas, S.E., Asoglu, M.R., Selcuk, S., & Ertekin, A. (2012). Comparison of saline infusion sonohysterography and hysteroscopy in diagnosis of premenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 161, 66-70.
30
- Upton K, Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.* 2020 May;38(2-03):89-107. doi: 10.1055/s-0040-1718920. Epub 2020 Oct 26.
- Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015
35 Sep;46(3):284-98.
- Van Dongen, H., de Kroon, C.D., van den Tillaart, S.A., Louwe, L.A., Trimbos-Kemper, G.C., & Jansen, F.W. (2008). A randomised comparison of vaginoscopic office hysteroscopy and saline infusion sonography: a patient compliance study. *BJOG*, 115, 1232-1237.
- Van Dongen, H., Timmermans, A., Jacobi, C.E., Elskamp, T., de Kroon, C.D., & Jansen, F.W. (2011). Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography in the diagnosis of intrauterine abnormalities: an assessment of patient preference. *Gynecol Surg.*, 8, 65-70.
40
- Werbrouck, E., Veldman, J., Luts, J., van Huffel, S., van Schoubroeck, D., Timmerman, D., & van den Bosch, T. (2011). Detection of endometrial pathology using saline infusion sonography versus gel instillation sonography: a prospective cohort study. *Fertil Steril*, 95, 285-288.
50

Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Scholes D, Reed SD. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006-2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;223(1):94.e1-94.e10.

5

Module Hysteroscopische myoomresectie (TCRM): poliklinisch, in dagbehandeling of op de operatiekamer?

Disclaimer

5 Let op, de module is alleen een update van de setting bij TCRM (hoofdstuk Therapeutische Hysteroscopie). Deze module gaat specifiek over de setting (i.v.m. pijnbestrijding) bij de hysteroscopische transcervicale resectie myomen (TCRM). Voor de endometriumablatie en TCRP bij therapeutische hysteroscopie kunt u de [oorspronkelijke module](#) raadplegen.

10 **Uitgangsvraag**

Welke pijnbestrijding zou de voorkeur hebben bij een hysteroscopische myoomresectie (TCRM):

1. Zonder verdoving of met lokale verdoving (ambulante setting)
2. Onder sedatie (dagbehandeling)
- 15 3. Onder algehele narcose of spinaal anesthesie (operatiekamer)?

Introduction (English)

20 Hysteroscopic myoma resection is an effective treatment of heavy menstrual bleeding based on intracavitary fibroids. The last decades have seen a shift in the setting in which this is performed: from inpatient admission with anesthesia or spinal anesthesia to sedation in day care and to outpatient setting with or without local anesthesia. However, the variation in practice in the Netherlands is substantial. Hence, it is worthwhile to find out which setting is most effective with the highest satisfaction and best recovery time.

25 **Search and select**

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):

What is the effectiveness and safety of different forms of pain relief during hysteroscopic fibroid resection (TCRM):

1. With anesthesia or with local anesthesia (outpatient setting)
- 30 2. Under sedation (day treatment)
3. Under total spinal anesthesia (operating room)?

Table 1. PICO 1

Patients	Patients with heavy menstrual bleeding who are eligible for transcervical resection of myoma (TCRM) during hysteroscopy.
Intervention (1)	Without anesthesia or with local anesthesia (outpatient setting)
Intervention (2)	Under sedation (day treatment)
Intervention (3)	Under general anesthesia or spinal anesthesia (operation room)
Control	/
Outcomes	Re-interventions, recovery time, amenorrhea/reduction in menstrual bleeding (menstruation scores), quality of life (QoL), patient satisfaction
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

35 **Relevant outcome measures**

The guideline panel considered reintervention as a **critical** outcome measure for decision making; and recovery time, reduction in menstrual blood loss, quality of life and patient satisfaction as **important** outcome measures for decision making.

The guideline panel defined the outcome measures as follows:

Reintervention: surgical procedures performed due to return of fibroid-related complaints.

Recovery time: time to return to work or daily activities.

5 **Reduction in menstrual blood loss (=successful procedure):** menstrual blood loss as measured post-procedure with a validated scale such as the PBAC. A successful intervention was defined as a mean or median post-treatment PBAC-score of ≤ 75 .

Quality of life: quality of life as measured according to a validated scale.

Patient satisfaction: patient satisfaction as measured according to a validated scale

10

Per outcome measure:

The guideline panel defined the following as minimal clinically (patient) important differences:

15 **Reintervention:** Clinically important difference: a risk difference of $\geq 10\%$ or a number needed to treat of 10.

Recovery time: Clinically important difference: a difference of return to work at 8 weeks follow-up, or MD ≥ 8 points on RI-10 at the two-weeks follow-up (mean difference of $\geq 20\%$).

20 **Reduction in menstrual blood loss (=successful procedure):** a difference between treatment groups of 50 points on PBAC-score or a reduction of menstrual blood loss $\geq 22\%$ (Herman, 2017; Lukes, 2010).

Quality of life: a mean difference of $\geq 20\%$.

Patient satisfaction: a mean difference of $\geq 20\%$.

Search and select (Methods)

25 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 16th of April, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 99 hits.

Studies were selected based on the following criteria:

- 30
- Inclusion of patients with heavy menstrual bleeding who were eligible for transcervical resection of myoma (TCRM) during hysteroscopy
 - Comparison of at least two of the interventions listed above
 - Investigation of at least one of the outcomes listed above
 - Study design of systematic reviews and RCTs

35 Studies that included postmenopausal women or pediatric population were excluded. After reading the full text, 7 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'bijlagen bij module'), and 1 study was included.

Summary of literature

Description of studies

40 One multicenter randomized controlled noninferiority trial was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Bijlagen bij module'). For this systematic review potential clinical trials, without restricting the language or year of publication were searched from 2000 to April 16th, 2024, on

45 Ovid/Medline and Embase. The following inclusion criteria were used: age ≥ 18 years, have a maximum of three Type 0 or Type 1 uterine fibroids, with individual fibroid diameters not exceeding 3.5 cm. Additionally, participants were required to be classified as American Society of Anesthesiologists (ASA) Class I or II and possess adequate proficiency in either the Dutch or English language.

50

Table 2. Characteristics of included study

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Outcome measures	Comments	Risk of bias (if applicable/necessary, per outcome measure)*
<i>Included in systematic review author, year</i>					
Van der Meulen, 2023	<p>N at baseline Intervention: 106 Control: 103</p> <p>Age (mean) Procedural sedation and analgesia (PSA): 45.1 ± 6.4 General anesthesia (GA): 45.0 ± 7.7</p> <p>Previous uterine surgery PSA: 18 (17%) GA: 24 (23.3%)</p> <p>Use of hormonal medication at the time of surgery PSA: 52 (49.1%) GA: 45 (43.7%)</p> <p>Reason for hysteroscopic myomectomy</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abnormal uterine bleeding PSA: 101 (96.2%) GA: 96 (93.2%) 	A noninferiority trial comparing hysteroscopic myomectomy under procedural sedation and analgesia (PSA) with Propofol or under general anesthesia (GA).	<ul style="list-style-type: none"> - Re-intervention - Recovery time, - Reduction in menstrual blood loss - Quality of life (QoL) - Patient satisfaction (pain) 		Some concerns

	<ul style="list-style-type: none"> - Abdominal complaints PSA: 6 (5.7%) GA: 9 (8.7%) - Subfertility PSA: 4 (3.8%) GA: 5 (4.9%) - Other PSA: 1 (1.0%) GA: 2 (1.9%) <p>Myoma type</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type 0 PSA: 46 (39.3%) GA: 56 (52.8%) - Type 1 PSA: 71 (60.7%) GA: 50 (47.2%) <p>Maximum size (diameter [mm]; mean) PSA: 20.9 ± 6.4 GA: 19.9 ± 6.8</p>				
--	--	--	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

Crucial outcome measure

Reintervention

- 5 Surgical reintervention was assessed using a self-tailored questionnaire at 12-month follow-up. The reintervention observations in the Procedural Sedation and Analgesia (PSA) group compared to the General Anesthesia (GA) group at 12 months were 8 out of 77 (10.4%) versus 9 out of 68 (13.2%), with a relative risk (RR) of 0.79 (95% CI- 0.32 to 1.92). Most performed reintervention was hysterectomy in both groups (5/8 (62.5%) in PSA versus 5/9 (55.6%) in GA group). The results do not demonstrate a clinically important difference in reintervention at 12 months follow up.

Important outcomes measures

15 *Recovery*

- Recovery was assessed using the Recovery Index Questionnaire (RI-10), which has a scoring range from 10 to 50, where a score of 50 indicates a perfect recovery. Assessments of the RI-10 were conducted at three time points: 24 hours, 2 weeks, and 8 weeks post-intervention. At 24 hours, the median RI-10 score in the PSA group (N=89) was 35.0 compared to 32.0 in the GA group (N=72). At 2 weeks the median R10 score was 40.0 in the PSA group (N=87) compared to 39.0 in the GA group (N=68) at 2 weeks. At 8 weeks the RI10 score was 45.0 in the PSA group (N=76) compared to 44.0 in the GA group (N=66). The results do not demonstrate a clinically important difference in recovery between group.

25 *Reduction in menstrual blood loss*

- Reduction in menstrual blood loss was assessed using the Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC). Scores range from 5 to 456, with a cut off point of ≥ 150 indicating heavy menstrual bleeding. (https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/3944/Menstruatiescorekaart%20PBAC.pdf).
- 30 The PBAC was assessed at baseline, 8 weeks and 12 months follow-up. The PBAC score in the PSA group decreased from median (interquartile range): 172 (45 to 370) at baseline (n=69), to 72 (7 to 196) at 8 weeks follow-up (n=69), to 5 (0 to 62) at 12 months follow-up (n=55).
- 35 The PBAC score in the GA group decreased from median (interquartile range): 192 (71 to 377) at baseline (n=56), to 22 (0-99) at 8 weeks follow-up (n=49), to 19 (0 to 128) at 12 months of follow-up (n=42). The results do not demonstrate a clinically important difference on blood loss between groups.

Quality of life (QoL)

- 40 QoL was measured with the European Quality of Life 5-Dimension 5-Level, VAS: Visual Analogue Scale (EQ-5D-5L), with ranges from 0 (worst health) to 100 (best health). The QoL was assessed at 24 hours, 2 weeks, 8 weeks, 6 months and 12 months. In the PSA group median scores were 75 at 24 hours (N=90), 80 at 2 weeks (N=87), 85 both at 8 weeks (N=77) and 6 months (N=76), and 85 at 12 months (N=68). In the GA group, the median scores were 70 at 24 hours (N=72), 80 at 2 weeks (N=69), 85 at both 8 weeks (N=68) and 6 months (N=61), and 85 at 12 months (N=55). The results do not indicate a difference between the PSA and GA groups on QoL.

Patient satisfaction

- 50 Patient satisfaction regarding pain was assessed using a self-tailored questionnaire, specifically the Numeric Rating Scale (NRS). Pain levels were assessed at three different time

5 points: upon entry to the recovery room, at discharge, and 24 hours of follow up. In the PSA group, the median NRS scores (with interquartile ranges) were as follows: 2.0 (0.0 – 4.0) in the recovery room, 2.0 (0.0 – 2.0) at discharge, and 2.5 (1.0 – 5.0) at the 24-hour follow-up. For the GA group, the median NRS scores were 0.0 (0.0 – 2.0) in the recovery room, 1.0 (0.0 – 2.0) at discharge, and 2.0 (1.0 – 4.0) at the 24-hour follow-up. The results do not demonstrate a clinically important difference in patient satisfaction regarding pain.

Summary of Findings

Procedural sedation and analgesia versus general anesthesia for hysteroscopic myomectomy (PROSECCO trial)

Patient or population: Patients with heavy menstrual bleeding who are eligible for transcervical resection of myoma (TRCM) during hysteroscopy.

Intervention:

1. Without anesthesia or with local anesthesia (outpatient setting)
2. Under sedation (day treatment)
3. Under general anesthesia or spinal anesthesia (operation room)

Control: /

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Procedural sedation and analgesia (PSA)	General Anesthesia (GA)		
Reintervention (critical)	Relative risk: 0.79 (95% CI, 0.32 - 1.92) Based on data from 145 participants in 1 study (after 1 year of follow up)	446 per 1000*	651 per 1000	Very Low¹ Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision	The evidence is very uncertain about the effect of PSA or GA on reintervention (van der Meulen, 2023)
Recovery (important)	Based on data from 24 hours of follow-up: 161 participants in 1 study 2 weeks of follow-up: 155 participants in 1 study	Difference in median between groups 24 hours: 1.0 (-2.0 – 4.0) 2 weeks: 1.0 (-1.0 – 4.0) 8 weeks: 1.0 (-1.0 – 4.0)		Very Low² Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision	The evidence is very uncertain about the effect of PSA or GA on recovery (van der Meulen, 2023)

	8 weeks of follow-up: 142 participants in 1 study			
Reduction in menstrual blood loss (important)	Based on data from 8 weeks: 118 participants in 1 study 12 months: 97 participants in 1 study	Difference in median between groups 8 weeks: 41.0 (-37.0 – 148.0) 12 months: -35.0 (-127.0 – 60.0)	Very Low³ Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision	The evidence is very uncertain about the effect of PSA or GA on reduction in menstrual blood loss (van der Meulen, 2023)
Quality of life (important)	Based on data from 123 participants in 1 study (after 1 year of follow up)	Median difference between groups 0.0 (-5.0 – 0.0)	Very Low⁴ Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision.	The evidence is very uncertain about the effect of PSA or GA on Quality of Life (QoL) (van der Meulen, 2023)
Patient satisfaction (important)	Based on data from Recovery room: 182 participants in 1 study Discharge: 170 participants in 1 study 24 hours of follow-up: 162 participants in 1 study	Difference in median between groups Recovery room: 0.0 (0.0 – 1.0) Discharge: 0.0 (0.0 – 1.0) 24 hours: 0.0 (0.0 – 1.0)	Very Low⁵ Due to serious risk of bias, due to very serious imprecision.	The evidence is very uncertain about the effect of PSA or GA on patient satisfaction (van der Meulen, 2023)

5

1. Risk of bias: serious (-1 level). Imprecision: very serious (-2 levels). Due to overlap of the upper and lower limit of the 95% confidence interval with the minimal clinically important difference.
2. Risk of bias: serious (-1 level). Imprecision: very serious (-2 levels). Due to wide confidence interval
3. Risk of bias: serious (-1 level). Imprecision: very serious (-2 levels). Due to wide confidence interval
4. Risk of bias: serious (-1 level). Imprecision: very serious (-2 levels). Due to overlap of the upper limit of the 95% confidence interval.
5. Risk of bias: serious (-1 level). Imprecision: very serious (-2 levels). Due to wide confidence interval

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er lijkt geen verschil te zijn in re-interventies, herstel, reductie in menstrueel bloedvolume en kwaliteit van leven tussen hysteroscopische myoomresectie onder narcose of onder
5 sedatie. Over patiënttevredenheid kan geen uitspraak gedaan worden. Ook kunnen er geen conclusies worden getrokken met betrekking tot hysteroscopische myoomresectie in de ambulante setting of onder spinaal anesthesie. Pijn is gemeten met behulp van de NRS-score (numeric pain rating scale) en is direct postoperatief significant in het voordeel van algehele
10 anesthesie (0.0 (0.0-2.0)) versus procedurele sedatie (2.0 (0.0-4.0)). Dit verschil, waarvan het de vraag is of het klinisch relevant is, was niet meer significant bij ontslag 1.0 (0.0-2.0) versus 2.0 (0.0-2.0) en na 24 uur (2.5 (1.0-5.0)) versus 2.0 (0.0-1.0)).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

De verschillende vormen van pijnbestrijding die in deze module bestudeerd zijn laten geen
15 verschil zien in de door de werkgroep gedefinieerde relevante uitkomstmaten, hoewel we geen conclusie kunnen trekken m.b.t. spinaal anesthesie en de ambulante setting. Echter, patiënten hebben wel hun individuele waarden en voorkeuren. Zo kan er uitgesproken voorkeur bestaan voor de ene of andere vorm van pijnbestrijding, bijvoorbeeld op grond van eerdere ervaring met medische ingrepen, eerdere pijnbeleving of verhalen en ervaringen
20 van anderen (naasten of via sociale media). De laatste jaren is er in den lande veel (positieve) ervaring opgedaan met andere vormen van therapeutische hysteroscopie in de ambulante setting. Denk daarbij aan endometriumablatie met paracervicaal blok en fundale verdoving of aan transcervicale poliepresectie met of zonder lokale verdoving, met in het algemeen hoge patiënttevredenheid en acceptabele gemiddelde VAS-scores (Reinders 2017,
25 van Gemert 2022). Dit komt mede door verbeterde, snellere, gebruiksvriendelijkere en patiëntvriendelijkere apparatuur, die ook voor transcervicale myoomresectie beschikbaar is en inmiddels ook voor die indicatie goed toepasbaar lijkt in de ambulante setting, afhankelijk van grootte en type myoom (expert opinion). Uiteindelijk gaat het erom dat elke patiënt, na informatie over de verschillende mogelijkheden door de arts, een weloverwogen keuze kan
30 maken.

Kostenaspecten

Het kostenaspect is in deze module niet bestudeerd. In het algemeen kan men aannemen
35 dat een opname en een ingreep waar een OK-ruimte voor gebruikt moet worden het duurst is. De ingreep waarbij de patiënt kortdurend in het ziekenhuis is, de ambulante setting, is dan bij gelijke effectiviteit te verkiezen boven de rest.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Alle drie de interventies zijn in principe even toegankelijk voor alle patiëntgroepen. Het kan
40 wel zo zijn dat de beschikbaarheid verschilt per ziekenhuis of kliniek, waardoor alsnog bepaalde patiëntgroepen verstoken blijven van de gewenste zorg. Dit is uiteraard een ongewenste situatie.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

Er lijken geen ethische bezwaren te zijn aan welke van de drie interventies dan ook,
45 vooropgesteld dat de patiënt de vrije keuze heeft.

Duurzaamheid

De duurzaamheid is in deze module niet onderzocht, maar op grond van eerdere studies is het aannemelijk dat de setting waarbij geen opname en geen OK-ruimte nodig is het meest duurzaam is, dus de ambulante setting.

5 Haalbaarheid

De haalbaarheid van de drie interventies kan verschillen per ziekenhuis/kliniek en is afhankelijk van logistieke, personele, financiële en organisatorische aspecten. De ambulante setting, die het meest kosteneffectief en duurzaam lijkt, is nog niet in elke kliniek uitgerold om bovengenoemde redenen. Maar een kloppende business case in combinatie met medische expertise zou dit probleem in elke kliniek moeten kunnen oplossen. Er zijn voldoende trainingen in het land om ervaring op te doen met hysteroscopische myoomresectie in de ambulante setting.

Aanbeveling

15 Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De verschillende vormen van pijnbestrijding die in deze module bestudeerd zijn laten geen verschil zien in de door de werkgroep gedefinieerde relevante uitkomstmaten. Op grond van kosten- en duurzaamheidsaspect lijkt hysteroscopische myoomresectie in de ambulante setting de voorkeur te hebben. Omdat het om pijnbestrijding gaat en pijnbeleving bij uitstek iets heel persoonlijks is, heeft de patiënt hierin de belangrijkste stem.

Eindoordeel:

Informeer de patiënt over de verschillende mogelijkheden van pijnbestrijding bij hysteroscopische myoomresectie.

Licht toe dat er geen verschillen lijken te zijn in re-interventies, menstrueel bloedverlies, herstel na operatie, kwaliteit van leven en patiënttevredenheid (pijnbeleving) tussen narcose op OK en sedatie in dagbehandeling.

De ambulante setting heeft de voorkeur omdat deze het minst invasief is, en daarnaast naar verwachting het meest duurzaam en kosteneffectief zal zijn.

25

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan.

30

De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

35

Is hysteroscopische myoomresectie in de ambulante setting (met of zonder lokale verdoving) net zo (kosten-)effectief en acceptabel voor de patiënt als onder narcose of sedatie?

Literatuur

40

Reinders I, Geomini PMAJ, Timmermans A, de Lange ME, Bongers MY. Local anaesthesia during endometrial ablation: a systematic review. BJOG. 2017 Jan;124(2):190-199.

5 Van der Meulen JF, Bongers MY, van der Zee LG, Leemans JC, Duijnhoven RG, de Leeuw RA, Overdijk LE, Radder CM, van der Voet LF, Smeets NAC, van Vliet HAAM, Hehenkamp WJK, Manger AP, Lim AC, Peters LW, Horree N, Briët JM, van der Steeg JW, Coppus SFPJ, Kok HS. Procedural sedation and analgesia versus general anesthesia for hysteroscopic myomectomy (PROSECCO trial): A multicenter randomized controlled trial. PLoS Med. 2023 Dec 28;20(12):e1004323.

10 van Gemert J, Herman MC, Beelen P, Geomini PM, Bongers MY. Endometrial polypectomy using tissue removal device or electrosurgical snare: a randomised controlled trial. Facts Views Vis Obgyn 2022 Sep;14(3):235-243.

Module Endometriumablatie en hysteroscopische poliepresectie (TCRP): op de polikliniek of in dagbehandeling?

Disclaimer

5 Let op, deze module betreft de oorspronkelijke module over de setting bij endometriumablatie en TCRP (hoofdstuk Therapeutische Hysteroscopie) uit 2012 en is niet geüpdatet.

10 [2024] De oorspronkelijke module ging over endometriumablatie, hysteroscopische poliepresectie (TCRP) en hysteroscopische myoomresectie (TCRM) en de vraag of dit ook in poliklinische setting met lokale pijnstilling zou kunnen plaatsvinden, in plaats van in dagbehandeling onder narcose of regionale anesthesie. Voor TCRM kunt u de nieuwe module Hysteroscopische myoomresectie raadplegen; hier wordt nu in deze module naar verwezen. De rest is ongewijzigd.

15 **Uitgangsvraag**

[2012] Kan een therapeutische hysteroscopie ook in een poliklinische setting plaatsvinden?

Inleiding

20 [2012] Het is mogelijk om een hysteroscopie poliklinisch te verrichten. Daarmee ontstaat ook de mogelijkheid om de hysteroscopische behandeling poliklinisch of in dagbehandeling (dat wil zeggen onder narcose of regionale anesthesie) aan te bieden. Een poliklinische behandeling heeft de voordelen van een korter ziekenhuisbezoek en dus lagere kosten die aan een opname verbonden zitten. Is het wat betreft tevredenheid en pijn haalbaar voor de patiënten om een therapeutische hysteroscopie te verrichten in poliklinische setting? En geeft dit dan ook net zo veel verbetering van de klachten?

Zoeken en selecteren

Zoekvraag

30 [2012] Wat is de meerwaarde van poliklinische hysteroscopie versus hysteroscopie in dagbehandeling?

Tabel 1. PICO

[2012]

Patiënten	Patiënten met HMB die in aanmerking komen voor een therapeutische hysteroscopie: ablatie/Transcervicale resectie poliep (TCRP)/ transcervicale resectie myoom (TCRM)*
Interventie	Poliklinische setting
Controle	Dagbehandeling
Uitkomsten	Tevredenheid, pijn, verbetering klachten

35 [2024]*Voor TCRM kunt u de nieuwe module Hysteroscopische myoomresectie raadplegen.

Relevante uitkomstmaten

[2012] De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt: tevredenheid, pijn, verbetering klachten.

40

Zoeken en selecteren van literatuur

[2012] Voor nadere informatie over zoeken en selecteren zie Zoekstrategie onder 'bijlagen bij module'. Er is gezocht in de database Medline (OVID) vanaf 2000 tot maart 2012 in het

Engels. Eerst werd een globale search gedaan naar systematische reviews en richtlijnen omtrent HMB. Vervolgens werd er per uitgangsvraag een aanvullende search gedaan, waarin de specifieke zoektermen werden gebruikt zoals hierboven beschreven, omdat bij de eerste search niet voldoende literatuur werd gevonden om alle uitgangsvragen te beantwoorden.

5 Per uitgangsvraag werden twee werkgroepleden aangesteld om onafhankelijk van elkaar de literatuur te beoordelen op relevantie. Bij de eerste selectie op titel en abstract werden de volgende exclusiecriteria gehanteerd:

- niet van toepassing op de vraagstelling
- niet vergelijkbaar met de Nederlandse populatie
- 10 • geen case reports
- geen beschrijvende reviews

Daarna werden de artikelen in geheel gelezen en werden de studies waarin niet de vooraf gedefinieerde uitkomstmaten werden gebruikt, geëxcludeerd.

15 In totaal leverde deze search 166 referenties op voor titel en abstract-screening. Na het lezen van de full tekst zijn 5 studies geïnccludeerd in de literatuuranalyse.

Samenvatting literatuur

20 Endometriumablatie

[2012] Er zijn twee prospectieve studies gevonden waarin een vergelijking is gemaakt tussen endometriumablatie in een poliklinische setting versus endometriumablatie in een setting met algehele anesthesie. Eén van deze studies is een niet-gerandomiseerde studie waarbij patiënten zelf konden kiezen voor de setting (Varma et al., 2008).

25 In deze studie met 101 (premenopauzale) patiënten met HMB werd ballon endometriumablatie poliklinisch onder lokale verdoving en orale pijnstilling vergeleken met klinisch onder algehele anesthesie en orale pijnstilling. Er bleek significant minder extra pijnstilling nodig te zijn vlak na de ingreep in de poliklinische groep. Extra pijnstilling werd gegeven aan de hand van de VAS-score. Medium tot extra sterke pijnstilling was nodig bij 30 8/51 patiënten in de poliklinische groep, tegenover 47/50 in de klinische groep (p=0.001).

In de andere niet-gerandomiseerde studie werd een vergelijking gemaakt tussen Microwave Endometrium Ablatie (MEA) onder lokale verdoving in een poliklinische setting in de post-menstruele fase versus MEA in een dagbehandeling setting. MEA in de poliklinische setting 35 werd goed geaccepteerd door patiënten met tevredenheidspercentages direct na de procedure 84% versus 75.8% van de patiënten die na hormonale voorbehandeling in een dagbehandeling setting werden behandeld. De VAS-scores waren ook weinig verschillend: 1.63 vs 1.73. Wat betreft resultaat op bloedverlies werd weinig verschil in bloedingsscore (5 versus 3) gevonden en een amenorroe na 12 maanden bij 55.9 versus 61.9% (Jack et al., 40 2005).

Er werd 1 RCT gevonden (Marsh et al., 2007) met 73 patiënten met HMB waarbij gerandomiseerd werd tussen poliklinisch en dagbehandeling ballonablatie (Thermachoice 45 III). Bij 13% van de patiënten moest de procedure gestaakt worden in de poliklinische groep door pijn. Bij de overige patiënten werd geen significant verschil gevonden in de postprocedure VAS-score; 59.1 mm (CI 50.6-67.6) versus 52.9 mm (CI 42-63.8). En na 30 minuten een VAS van respectievelijk 24.9 en 40.6 (p= 0.02). Er werd echter wel een grote spreiding gevonden in de pijnscores en er was een significante correlatie tussen ernstige dysmenorroe 50 klachten en een hoge VAS-score bij de ablatie.

TCRP

5 [2012] Eén RCT (Marsh et al., 2006; 40 patiënten) vergelijkt een poliepectomie poliklinisch versus klinisch met algehele anesthesie. Patiënten ervaren iets minder pijn en discomfort na een poliklinische procedure dan na een klinische; geen pijn na de procedure bij 58% versus 28% (p=0.09). En de dag na de procedure is dit significant verschillend; 74% geen pijn, 26% minimale pijn versus 41% en 18% (p=0.03). Van de patiënten in de poliklinische groep zou op een na iedereen nogmaals deze procedure ondergaan versus 17.6% in de klinische groep.

10 In een prospectieve RCT met 166 patiënten (Guida et al., 2003) waarbij werd gekeken naar een ingreep met lokale anesthesie versus 'conscious sedation' werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen. Intracavitare pathologie (adhesies, septa, submuceuze myomen en poliepen) werd middels bipolaire electrochirurgie behandeld. De pijnscores bij beide procedures waren laag en niet significant verschillend. Beide groepen waren erg tevreden, 64.6 versus 66.7%. Ontevreden was 7.6 versus 3.6%.

TCRM

15 [2024] Voor dit gedeelte kunt u de nieuwe module Hysteroscopische myoomresectie raadplegen.

20 **Conclusies**

[2012]

Endometriumablatie

Moderate	Het is aangetoond dat poliklinische ballonablatie met lokale anesthesie postprocedureel niet pijnlijker is dan een endometriumablatie onder algehele anesthesie bij gelijke effectiviteit. <i>Marsh et al., 2007; Varma et al., 2008</i>
-----------------	---

TCRP

Moderate	Het is aannemelijk dat na een poliklinische TCRP patiënten minder pijn ervaren dan na de ingreep in dagbehandeling. <i>Marsh et al., 2006</i>
-----------------	--

25

TCRM

[2024] Voor dit gedeelte kunt u de nieuwe module Hysteroscopische myoomresectie raadplegen.

30 **Overwegingen**

Endometriumablatie en TCRP

35 [2012] Veel (observationale) studies toonden aan dat een endometriumablatie verricht kan worden in een poliklinische setting (Clark et al., 2004; 2011; Marsh et al., 2005; Prasad & Powell, 2008; Chapa, 2008; Vikho et al., 2003; Penninx et al., 2010; Varma et al., 2010; Kalkat & Kartmill, 2011; Sambrook et al., 2010) waarbij hoge patiënt tevredenheidspercentages worden gerapporteerd. Een poliklinische therapeutische hysteroscopie of endometriumablatie zijn net zo effectief en haalbaar als een hysteroscopie of endometriumablatie in een klinische setting met algehele of lokale anesthesie. De poliklinische variant genereert minder kosten: kosten en risico's van algehele of lokale
40 anesthesie kunnen zo uitgesloten worden; ook is de opnameduur korter en genereert het daardoor minder ziekenhuiskosten. Voorts zijn patiënten korter weg van huis en zijn er ook aanwijzingen dat ze zich korter ziek melden van werk. Een preferentiestudie onder 100 patiënten (Marsh et al., 2008) liet zien dat de keus uiteindelijk aan de patiënt gelaten moet

worden. Aan de hand van vragenlijsten werden 100 vrouwen met HMB geïnterviewd over de voorkeur voor een behandeling voor HMB. Wat betreft de Thermachoice kozen evenveel vrouwen voor een poliklinische behandeling als voor de ingreep onder algehele anesthesie in dagbehandeling. Vrouwen met een hogere pariteit kozen eerder voor een poliklinische setting ($p=0.06$), net als de oudere patiënt ($p<0.005$). 70% van de vrouwen die Thermachoice als eerste keus heeft voor behandeling HMB wil graag een poliklinische ingreep. Bijna alle vrouwen (93.5%) verwachten zelf de keuze te mogen maken in setting. Ook andere preferentiestudies tonen aan dat na counseling over de verschillende opties de keuze aan de patiënten moet worden gelaten (Marsh et al., 2007; Varma et al., 2008; Marsh et al., 2006; Van Dongen et al., 2011).

Een kanttekening bij de RCT van Marsh et al. - waarbij de TCRP vergeleken wordt in een poliklinische setting versus een setting in dagbehandeling - is dat de ingreep onder algehele anesthesie plaatsvond met resectoscoop terwijl de TCRP poliklinisch met versascope en 5 French instrumentarium werd verricht. Dit verschil verklaart waarschijnlijk het gevonden verschil in postprocedure pijn. Echter het laat ook zien dat de pijn poliklinisch acceptabel is en een poliklinische TCRP haalbaar is. Echter er zijn geen goede studies die de effectiviteit van TCRP bij patiënten met HMB aantonen. De enige RCT op dit gebied (Lieng et al., 2010) bij 150 vrouwen met HMB en een poliep liet geen verschil in PBAC scores zien bij patiënten na TCRP vergeleken met een expectatief beleid. Een TCRP bleek wel een verbetering van intermenstrueel bloedverlies te geven, dat valt echter buiten het bestek van deze richtlijn. Of het verwijderen van een poliep zinvol is bij HMB staat dan ook ter discussie; hiernaar dient verder wetenschappelijk onderzoek gedaan te worden.

TCRM
[2024] Voor dit gedeelte kunt u de nieuwe module Hysteroscopische myoomresectie raadplegen.

Aanbevelingen

30

Endometriumablatie
[2012] Bied een endometriumablatie aan in zowel een poliklinische setting als in een klinische setting met algehele anesthesie. Laat de keuze van de setting over aan de patiënt.

TCRP
[2012] Verricht een TCRP bij voorkeur in een poliklinische setting, mede afhankelijk van de grootte van de poliep en de ervaring van de operateur.

Verricht niet routinematig een TCRP bij patiënten met HMB ter vermindering van HMB. Hiernaar dient verder wetenschappelijk onderzoek gedaan te worden.

TCRM
[2024] Voor deze aanbevelingen kunt u de nieuwe module Hysteroscopische myoomresectie raadplegen.

Kennisvragen

[2024] Voor de kennisvraag over TCRM kunt u de nieuwe module Hysteroscopische myoomresectie raadplegen. Over endometriumablatie en TCRP waren geen kennisvragen geformuleerd.

35

Literatuur

- Chapa, H.O. (2008). Utility of in-office endometrial ablation: A prospective cohort study of endometrial ablation under local anesthesia. *J Reprod Med.*, 53(11), 827-831.
- 5 Clark, T.J., & Gupta, J.K. (2004). Outpatient thermal balloon ablation of the endometrium. *Fertil Steril.*, 82(5), 1395-1401.
- Clark, T.J., Samuels, N., Malick, S., Middleton, L., Daniels, J., & Gupta, J. (2011). Bipolar radiofrequency compared with thermal balloon endometrial ablation in the office: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.*, 117(5), 1228.
- 10 van Dongen, H., Timmermans, A., Jacobi, C.E., Elskamp, T., de Kroon, C.D., & Jansen, F.W. (2011). Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography in the diagnosis of intrauterine abnormalities: An assessment of patient preference. *Gynecol Surg.*, 8(1), 65-70.
- 15 Guida, M., Pellicano, M., Zullo, F., Acunzo, G., Lavitola, G., Palomba, S., & Nappi, C. (2003). Outpatient operative hysteroscopy with bipolar electrode: A prospective multicentre randomized study between local anaesthesia and conscious sedation. *Hum Reprod.*, 18(4), 840-843.
- 20 Jack, S.A., Cooper, K.G., Seymour, J., Graham, W., Fitzmaurice, A., & Perez, J. (2005). A randomised controlled trial of microwave endometrial ablation without endometrial preparation in the outpatient setting: Patient acceptability, treatment outcome and costs. *BJOG.*, 112(8), 1109-1116.
- Kalkat, R.K., & Cartmill, R.S. (2011). NovaSure endometrial ablation under local anaesthesia in an outpatient setting: An observational study. *J Obstet Gynaecol.* 31(2), 152-155.
- 25 Lieng, M., Istre, O., Sandvik, L., Engh, V., & Qvigstad, E. (2010). Clinical effectiveness of transcervical polyp resection in women with endometrial polyps: Randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 17(3), 351-357.
- Marsh, F., Bekker, H., & Duffy, S. (2008). A survey of women's views of thermachoice endometrial ablation in the outpatient versus day case setting. *BJOG.*, 115(1), 31-37.
- 30 Marsh, F., Thewlis, J., & Duffy, S. (2007). Randomized controlled trial comparing thermachoice III* in the outpatient versus daycase setting. *Fertil Steril.*, 87(3), 642-650.
- Marsh, F., Thewlis, J., & Duffy, S. (2005). Thermachoice endometrial ablation in the outpatient setting, without local anesthesia or intravenous sedation: A prospective cohort study. *Fertil Steril.*, 83(3), 715-720.
- 35 Marsh, F.A., Rogerson, L.J., & Duffy, S.R. (2006). A randomised controlled trial comparing outpatient versus daycase endometrial polypectomy. *BJOG.*, 113(8), 896-901.
- Penninx, J.P., Mol, B.W., Engels, R., van Rumste, M.M., Kleijn, C., Koks, C.A., Kruitwagen, R.F., & Bongers, M.Y. (2010). Bipolar radiofrequency endometrial ablation compared with hydrothermablation for dysfunctional uterine bleeding: A randomized
- 40 controlled trial. *Obstet Gynecol.*, 116(4), 819-826.
- Prasad, P., & Powell, M.C. (2008). Prospective observational study of thermablate endometrial ablation system as an outpatient procedure. *J Minim Invasive Gynecol.*, 15(4), 476-479.
- 45 Sambrook, A.M., Jack, S.A., & Cooper, K.G. (2010). Outpatient microwave endometrial ablation: 5-year follow-up of a randomised controlled trial without endometrial preparation versus standard day surgery with endometrial preparation. *BJOG.*, 117(4), 493-496.
- 50 Varma, R., Soneja, H., Samuel, N., Sangha, E., Clark, T.J., & Gupta, J.K. (2010). Outpatient thermachoice endometrial balloon ablation: Long-term, prognostic and quality-of-life measures. *Gynecol Obstet Invest.*, 70(3), 145-148.

Varma, R., Soneja, H., Samuel, N., Sangha, E., Clark, T.J., & Gupta, J.K. (2008). Hospital recovery following thermachoice ablation is not dependent on setting (outpatient or daycase) or rescue analgesia: Unexpected result. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 140(1), 76-81.

- 5 Vihko, K.K., Raitala, R., & Taina, E. (2003). Endometrial thermoablation for treatment of menorrhagia: Comparison of two methods in outpatient setting. *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 82(3), 269-274.

10

Richtlijn Management rondom Menopauze (MrM)

Module LNG-IUD in de postmenopauze

5 *Leeswijzer:*

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (i.p.v. hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

Uitgangsvraag

15 Is een LNG-IUD veilig om te gebruiken bij vrouwen in de postmenopauze bij HST ter preventie van endometriumcarcinoom, en is er een verhoogd risico op mammacarcinoom?

Introductie

20 Het hormoonhoudend spiraal (LNG-IUD) wordt nu maximaal 3 jaar gebruikt bij hormoonsuppletie therapie (HST) in de postmenopauze ter bescherming van het endometrium. Hoewel de werkingsduur voor anticonceptie verlengd is naar 8 jaar, is het nog niet duidelijk hoe lang het veilig gebruikt kan worden als onderdeel van HST ter preventie van endometriumcarcinoom. Het risico op mammacarcinoom van het LNG-IUD als onderdeel van HST ten opzichte van andere progestagenen is ook nog onvoldoende uitgezocht. Deze module beoogt daar antwoord op te kunnen geven.

Search and select

30 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the risk of endometrial cancer or breast cancer with LNG-IUD for endometrial protection with HRT versus other forms of progesterone with hormone replacement therapy (HRT) in postmenopausal women?

P: Postmenopausal women using HRT

I: LNG-IUD for endometrial protection with HRT

C: Other forms of progesterone using HRT

35 O: Endometrial cancer, breast cancer, mortality due to endometrial cancer or breast cancer, bleeding pattern (breakthrough bleeding or irregular bleeding)

Relevant outcome measures

40 The guideline development group considered endometrial cancer or breast cancer after one or multiple years and mortality due to endometrial cancer or breast cancer after one or multiple years as critical outcome measures for decision making and bleeding pattern (break through bleeding or irregular bleeding) as an important outcome measure for decision making.

45 A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

50 The working group defined an OR/RR ≤ 0.9 or ≥ 1.10 as a minimal clinically important difference for the outcomes endometrial cancer or breast cancer and mortality due to endometrial cancer or breast cancer.

The working group chose a bleeding pattern of 20% difference between groups as a minimal clinically important difference.

Search and select (Methods)

5 The databases Medline (through OVID) and Embase (through Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 until January 6th, 2024. The detailed search strategy is shown in the tab Methods. The systematic literature search resulted in 120 hits.

Studies were selected based on the following criteria:

- 10 - Postmenopausal women using HRT
- Comparison between LNG-IUD for endometrial protection with HRT and other forms of progesterone for endometrial protection with HRT
- Reporting on one or more of the previously described outcome measures
- Follow up time of ≥ 1 year for the outcomes endometrial cancer and breast cancer
- 15 - Systematic reviews in which a minimum of 2 databases were searched and in which a detailed search strategy, in- and exclusion criteria, exclusion table, evidence table and risk of bias assessment are included, RCTs or observational comparative study designs such as cohort trials or case control studies.
- 20 13 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, all studies were excluded (see table of excluded studies).

Summary of literature

No studies were included, therefore no literature analysis was performed.

25

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

30 Voor de cruciale uitkomstmaten mamma- en endometriumcarcinoom is geen direct bewijs gevonden. Endometriumcarcinoom wordt echter doorgaans voorafgegaan door proliferatie: endometriumhyperplasie en atypie.

35 De multicenter RCT van Raudaskoski (2002) onderzocht geen endometriumcarcinoom, maar wel endometriumhyperplasie, endometriumproliferatie, progestine-geïnduceerde atrofie en endometriumdikte door biopsie op baseline, 6 maanden en 12 maanden. Ook bloedingspatroon werd onderzocht door middel van een bijgehouden dagboek.

40 De studie is niet geselecteerd voor de literatuuranalyse, wegens
- in de controlegroep werd oraal medroxyprogesteron acetaat (MPA) gebruikt, maar dit wordt tegenwoordig niet meer voorgeschreven wegens het verhoogde risico op borstkanker.
- endometriumhyperplasie was vooraf niet gedefinieerd als uitkomstmaat, en bij het aantreffen van endometriumhyperplasie wordt nooit afgewacht met behandelen.

45

De studie van Raudaskoski vergeleek drie groepen: (1) menopauzale LNG-IUD met dosis 10 μ g levonorgestrel dagelijks, (2) LNG-IUD gebruikelijk met dosis 20 μ g levonorgestrel dagelijks en (3) 5mg oraal MPA tijdens de eerste 14 dagen van een 30-daagse cyclus.

50 De uitkomsten in de LNG-IUD-groep zullen hier kort besproken worden.

Na 12 maanden werd er geen hyperplasie en geen endometriumproliferatie gevonden (0/55). Na 12 maanden werd er bij 53/55 (96.4%) progestine-geïnduceerde atrofie gevonden. De endometriumdikte nam toe van 2.1mm op baseline naar 3.3mm na 12 maanden. Er is geen sprake van een verhoogd risico op endometriumkanker als de dikte onder 4.0mm is (Meting van de endometriumdikte bij PMB - Richtlijn - Richtlijnen-database). Doorbraakbloedingen namen af van 30.9% in maand 0-3 naar 1.8% in maand 10-12.

Ondanks dat de deze studie geen risico op endometriumcarcinoom heeft onderzocht, kunnen studies zoals die van Raudaskoski (2002) wel richting geven in de besluitvorming. Een grote systematische review (Clark, 2019) naar de preventie van endometriumproliferatie met het LNG-IUD versus oraal of transdermaal progesteron bij postmenopauzale HST gebruiksters liet in geen van de 11 studies proliferatie zien. De kracht van deze studie was de grootte ervan: 7 van de 11 studies waren RCT's en alle uitkomsten wezen in dezelfde richting. Helaas was de follow up kort, maximaal 26 cycli.

De studie van Raudaskoski (2002) is ook geïncludeerd in een systematische review van Somboonporn (2011). Deze bestudeerde endometriumproliferatie bij LNG-IUD in combinatie met oestrogeentherapie en ook hier was er geen proliferatie bij LNG-IUD in alle 6 RCT's, ook niet met een 10mcg LNG-IUD, maar wel bij 18 van de 47 vrouwen die cyclisch medroxyprogesteron acetaat (MPA) hadden gebruikt. Ook vonden zij meer uitvallers in de systemisch progestageengroepen dan in de LNG-IUD-groepen. De studie had wel last van uitvalsbias en ook hier korte follow up.

De enige studie naar endometriumveiligheid met lange follow up (mediaan 102 maanden, range 39-171) is die van Wildemeersch (2016). Het was een kleine (n=153) niet-vergelijkende studie die de histologie van het endometrium van postmenopauzale vrouwen bestudeerde bij LNG-IUD (20mcg/dag) gebruik in combinatie met oestrogeentherapie. Ook deze studie vond een overwegend inactief endometrium en geen enkele hyperplasie. In deze studie werd een LNG-IUD na 5 jaar vervangen door een nieuwe.

Concluderend kunnen we stellen dat het LNG-IUD bewezen effectief bleek te zijn in het voorkomen van endometriumhyperplasie met oestrogeentherapie, in ieder geval voor een termijn van vijf jaar. RCT's op lange termijn zijn niet beschikbaar, maar alle onderzoeken tonen de afwezigheid van endometriumhyperplasie aan en rapporteren ook geen endometriumcarcinoom. Aangezien endometriumhyperplasie kan worden beschouwd als een verplicht voorstadium van endometriumcarcinoom, kan het LNG-IUD als veilig worden beschouwd in combinatie met oestrogeentherapie met betrekking tot het risico op endometriumcarcinoom, mits na 5 jaar vervangen.

Wat betreft mammacarcinoom is er een grote Finse case control studie (Lyytinen 2009) die 9956 cases uit de Finse Cancer Registry haalde en elke case matchte met 3 controles uit het Finse Populatie register. Het betrof de leeftijden van 50-62 jaar. Gecombineerd oestrogeen-progestageentherapie was geassocieerd met een verhoogd mammacarcinoom-risico (OR 1.36; 95% BI 1.27-1.46), een risico dat al binnen 3 jaar gezien werd. De meest gebruikte progestativa waren echter norethisteronacetaat (NETA) en MPA, waarvan al langer bekend is dat ze een verhoogd risico op mammacarcinoom geven. Het relatieve risico met alleen LNG-IUD gebruik was 1.53 (95% CI 1.33-1.75) en gecombineerd met oestrogeen 2.07 (95%CI 1.78-2.41). De kracht van deze studie is de grootte ervan en dat er gecontroleerd is voor leeftijd en pariteit. Het type oestrogeen, namelijk estradiol (i.p.v. het geconjugeerde oestrogeen dat in veel studies onderzocht is) is hetzelfde als tegenwoordig in Nederland gebruikt wordt, hetgeen de resultaten meer toepasbaar maakt. De zwakte is waarschijnlijk een grote mate van selectiebias. Vrouwen met een ingeschat verhoogd risico op mammacarcinoom hebben mogelijk bij voorkeur een LNG-IUD gekregen in plaats van oraal progestageen. De bias is misschien nog wel groter bij obese vrouwen, die niet alleen een

5 hoger risico op mammacarcinoom hebben (Lancet studie 2019), maar ook op veneuze trombo-embolie, wat een extra reden kan zijn om een LNG-IUD voor te schrijven. Verder is het feit dat al na 3 jaar een verhoogd risico op mammacarcinoom werd gevonden wat moeilijk biologisch te verklaren gezien de groeisnelheid van mammacarcinoom. Mogelijk was deze dus al pre-existent aanwezig in veel gevallen.

10 Een recente systematische review van Zürcher (2023) bevatte 6 cohort studies, 3 case control studies en 1 systematische review / meta-analyse en bestudeerde het effect van LNG-IUD zonder oestrogeentherapie op mammacarcinoom. Slechts 3 studies betroffen enkel postmenopauzale vrouwen. De OR voor mammacarcinoom was 1.16 (95% CI 1.06-1.28). Onder de 50 jaar was er geen verhoogd risico. Boven de 50 was de OR 1.52 (95% CI 1.34-1.72). De incidentie nam toe met de duur van het gebruik. De studies waren echter erg heterogeen, er waren veel confounders en de uitkomsten wezen in verschillende richtingen. Ook hier is er waarschijnlijk een hoge mate van selectiebias. Vrouwen met een positieve

15 familieanamnese voor mammacarcinoom of een verhoogde kans erop om andere redenen krijgen vaker een LNG-IUD bij voorkeur (Heikkinen 2015). Wat nog wel opviel in de studie is dat ooit LNG-IUD-gebruik een sterke reductie liet zien in ovarium- en endometriumcarcinoom (dit waren secundaire uitkomstmaten). Yi verrichtte een Zweedse nationale cohortstudie met 514.719 vrouwen van 18-50 jaar oud die een LNG-IUD hebben gebruikt tussen 2005 en 2018 volgens het Zweedse voorschrijfregister. Zij zijn random gematched met 1.544.157 vrouwen die geen LNG-IUD hebben gebruikt. Het gebruik van een LNG-IUD was geassocieerd met een 13% hoger risico op mammacarcinoom (adjusted HR 1.13; 95%CI 1.10-1.17), een 33% lager risico op endometriumcarcinoom (adjusted HR 0.67;95%CI 0.56-0.80). Bij een positieve familie

20 anamnese voor kanker (gedefinieerd als minimaal één eerstegraads familielid met een vorm van kanker) was de associatie met borstkanker nog groter: 19% extra risico. Kracht van deze studie is dat het een grote populatiestudie is, die niet wordt gehinderd door recall bias. De kankerdiagnose is vastgesteld door een clinicus en een patholoog. Er kon echter geen uitspraak gedaan worden over het effect van de duur van het gebruik van het LNG-IUD, de dosering van levonorgestrel in het IUD en of er naast het LNG-IUD ook oestrogenen werden gebruikt. Gezien de leeftijd van de onderzoeksgroep zal dat laatste niet vaak het geval zijn geweest, de grootste groep gebruiksters was zelfs jonger dan 40 jaar. Verder was er ook geen informatie beschikbaar over belangrijke confounders zoals roken, alcoholgebruik en dieet. En ook deze studie heeft ongetwijfeld last van selectie- / indicatiebias.

30
35 Concluderend is er geen bewijs voor een verhoogd risico van LNG-IUD in combinatie met oestrogeentherapie op mammacarcinoom, maar het kan niet worden uitgesloten. Het risico is waarschijnlijk klein en vermoedelijk niet groter dan bij oraal gebruik van progestagenen en weegt niet op tegen de voordelen van het gebruik van een LNG-IUD ter preventie van endometriumproliferatie.

Waarden en voorkeuren van patiënten

45 Een voordeel voor vrouwen die al een LNG-IUD hebben voor de start van hormoonsuppletie therapie is dat ze niets extra's hoeven te gebruiken naast de oestrogeentherapie.

Een ander voordeel van het LNG-IUD is de therapietrouw. Er hoeft niet dagelijks gedacht te worden aan een orale inname van een tablet. In de studie van Somboonporn (2011) waren er meer uitvallers in de systemische groep, hetgeen suggereert dat het LNG-IUD beter bevalt dan systemische therapie. Ook in de studie van Wildemeersch (2016) was de tolerantie erg

goed: 86% wilde een 3e IUD en er waren geen expulsies. Dit IUD had wel een iets andere vorm dan het originele LNG-IUD: de breedte was 24 mm i.p.v. 32 mm.

Een nadeel van het LNG-IUD is dat het inbrengen ervan als belastend en pijnlijk kan worden ervaren en dat sommige vrouwen langdurig hinderlijk bloedverlies of spotting blijven houden, wat hen doet besluiten het IUD te laten verwijderen. Maar ook bij systemisch progesteron / dydrogesteron is het bloedingpatroon een bekende reden tot staken van de behandeling.

5

Vanzelfsprekend dient elke keuze in overleg met de vrouw te worden gemaakt, waarbij het van belang is dat zij de voor- en nadelen goed uitgelegd krijgt en dat er rekening gehouden wordt met voor haar belangrijke factoren, zodat zij de keuze kan maken die het beste bij haar past.

10

Kosten (middelenbeslag)

15

Het LNG-IUD kost 132 euro. Dydrogesteron 10 mg kost 0.25 euro per dag; dat is 274 euro per 3 jaar. Oraal progesteron 100 mg kost 0,57 euro per dag; dat is 624 euro per 3 jaar en er is nog ook nog een eigen bijdrage van 0.25 euro per dag. Dat maakt het LNG-IUD een veel voordeligere optie dan systemisch progesteron / dydrogesteron, zeker wanneer het IUD 5 jaar blijft zitten i.p.v. 3 jaar.

20

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie en duurzaamheid

Het LNG-IUD is waarschijnlijk duurzamer in productie en gebruik dan systemisch progesteron / dydrogesteron. Het moet wel ingebracht worden door een medisch professional, maar dat kan vaak tegelijk met het adviesconsult. Wanneer de vrouw geen moeite heeft met het eenmalig inbrengen en om de 5 jaar vervangen van het IUD is dat een goede keuze. Voor de vrouwen die reeds een LNG-IUD hebben bij aanvang hormoonsuppletie therapie is er geen enkele belemmering voor implementatie.

25

30

Aanbeveling

Leg uit dat er geen bewijs is dat het LNG-IUD (20 mcg/dag) als onderdeel van HST in de postmenopauze effectief is ter voorkoming van endometriumcarcinoom, maar dat het gebruik ervan wel veilig lijkt, omdat er geen aanwijzingen zijn dat endometriumhyperplasie optreedt binnen een gebruiksduur van 5 jaar.

Leg uit dat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op mammacarcinoom van het LNG-IUD (20 mcg/dag) als onderdeel van HST bij vrouwen in de postmenopauze bij een gebruiksduur tot 5 jaar, maar dat het niet geheel kan worden uitgesloten. Bij langer of herhaald gebruik kan het risico wel toenemen.

Kennislacunes

Wat is de effectiviteit van LNG-IUD (20mcg)/dag bij HST in vergelijking met oraal progesteron bij HST t.a.v. het ontwikkelen van endometriumcarcinoom?

35

Wat is de veiligheid van LNG-IUD (20mcg)/dag bij HST in vergelijking met oraal progesteron bij HST t.a.v. het ontwikkelen van borstkanker?

40

Literatuur

- Clark K, Westberg SM. Benefits of levonorgestrel intrauterine device use vs oral or transdermal progesterone for postmenopausal women using estrogen containing hormone therapy. *Innovations in Pharmacy* 2019;10, no. 3 article 7
- 5 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–1168. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X - DOI
- 10 Heikkinen S, Koskenvuo M, Malila N, Sarkeala T, Pukkala E, Pitkaniemi J. Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment. *Cancer Causes Control* . <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0702-5>
- 15 Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI. A case control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well. *Int J Cancer* 2009;126:483-89
- Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H, Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG*. 2002 Feb;109(2):136-44.
- 20 Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060-66
- 25 Wildemeersch D. Safety and comfort of long-term continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel administration for postmenopausal hormone substitution – a review. *Gyn Endocrinol* 2016;32:8, 598-601.
- Zürcher A, Knabben L, Janka H, Stute P. Influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the risk of breast cancer: a systematic review. *Arch Gyn Ob* 2023;307:1747-61.
- 30 Yi H, Zhang N et al. Association of levonorgestrel-releasing intrauterine device with gynecologic and breast cancers: a national cohort study in Sweden. *Am J Obstet Gynecol* 2024 May15:S0002-9378(24)00593-3
- 35

Richtlijn Tubaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) en Zwangerschap met Onbekende Locatie (ZOL)

Module Behandeling EUG: MTX

5

Uitgangsvraag

Wat is het optimale methotrexaat (MTX) schema bij de behandeling van een extra-uteriene graviditeit (EUG) of een persisterende zwangerschap met onbekende locatie (ZOL)?

10

Introduction (English)

In patients with an ectopic pregnancy or persistent pregnancy of unknown location (PUL) without clinical symptoms MTX may be the preferred treatment of choice. According to the former Dutch guideline MTX was given in a single dose regimen in case of serum hCG values below 5000 IU/L. The question is whether a double dose regimen, given on day 0 and day 4 may be a more effective treatment, meaning faster and uneventful decline of serum hCG.

15

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness of systemic methotrexate 'double dose' compared to 'single dose' as a treatment for patients with EUG or persistent PUL?

20

Wat is de effectiviteit van systemisch methotrexaat 'dubbele dosis' in vergelijking tot 'enkele (single) dosis' als behandeling van patiënten met een EUG of een persisterende ZOL?

Table 1. PICO

Patients	Patients with EUG or persistent PUL, subgroups high (>5000) and low (<5000) hCG
Intervention	Systemic methotrexate double doses max 4 days apart
Control	Systemic methotrexate single dose
Outcomes	1. Successful treatment, defined as (a combination of) the following 1.1 Uncomplicated decrease of hCG 1.2 Complications 1.3 Side effects of MTX 2. Future chance of pregnancy or time to next pregnancy
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

25

Relevant outcome measures

The guideline panel considered successful treatment as a **critical** outcome measure for decision making; and future chance of pregnancy as **important** outcome measures for decision making.

30

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

35

The guideline panel defined a RR <0.9 or >1.1 as a minimal clinically (patient) important difference for successful treatment and complications and a RR <0.8 or >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference for side effects of MTX.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched using relevant search terms from 2014 until 18 April, 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 778 hits. Studies were selected based on the following criteria: (systematic reviews of) RCTs comparing the effect of double and single dose of methotrexate in women with EUG or persistent PUL and reporting one or more of the above mentioned outcomes. Nine studies, six SRs and three RCTs, were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, All six SRs were excluded (see the exclusion table below 'Bijlagen'), and five RCTs (all three initially selected and two that were included in the SRs) were included.

5
10

Summary of literature

Description of studies

Five studies, all RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in Table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (below 'Bijlagen').

15

All five studies were RCTs including women with a diagnosis of EP based on hCG level and transvaginal ultrasound. The maximum hCG level for inclusion varied from 5000 mIU/ml (Navali, 2018) to 15000 mIU/ml (Hamed, 2012; Saadati, 2015; Song, 2015). In the study by Saleh (2016) the maximum hCG level for inclusion was 6000 mIU/ml.

20

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias*
Hamed, 2012	<p>N at baseline Intervention: 79 Control: 78</p> <p>Age Intervention: 23.1±6.5 (19–35) Control: 25.4±4.7 (18–36)</p> <p>β-hCG, mIU/mL Intervention: 3565.8±1977.6 (550–9200) Control: 3158.4±1462.4 (450–8800)</p>	<p>Intervention: double dose 50 mg/m² MTX intramuscularly on days 0 and 4 Control: single-dose, 50 g/m² MTX intramuscularly on day 0</p>	6 weeks	<ol style="list-style-type: none"> 1. Success rate, defined as a 15% or higher drop in serum β-hCG level between day 4 and day 7, 2. Adverse effects (abdominal pain, gastro-intestinal symptoms, mucositis, loss of hair, elevated liver enzymes, thrombocytopenia, leucopenia, separately or in combination) 3. Complications (emergency laparotomy) 	<p>“No conflicts of interest” Qassim, Saudi Arabia</p>	LOW
Navali, 2018	<p>N at baseline Intervention: 60 Control: 60</p> <p>Age Intervention: 31.8±5.7 Control:</p>	<p>Intervention: two doses of intramuscular MTX 50 mg/m² on day 0 and 4 Control: single-dose of intramuscular MTX 50 mg/m²</p>	4 weeks(?)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Success rate (15% reduction hCG) 2. Side effects (most common and reported here: abdominal pain) 3. Complications (surgery required) 	<p>“No conflicts of interest” Tabriz, Iran</p>	Some concerns

	31.1±5.2 β-hCG, mIU/ml Intervention: 3478±860 Control: 3174±854					
Saadati, 2015	N at baseline Intervention: 38 Control: 38 Age Intervention: 27±6 Control: 28±7 β-hCG, mIU/ml Intervention: 3311 ± 1250 Control: 3249 ± 1427	Intervention: two doses of intramuscular MTX 50 mg/m2 on day 0 and 4 Control: single-dose of intramuscular MTX 50 mg/m2	Not reported	1. Success rate (15% reduction hCG) 2. Side effects (vomiting and gastro-intestinal symptoms) 3. Complications (operations)	Funding: Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, No Declaration of Interests Ahvaz, Iran	LOW
Saleh, 2016	N at baseline Intervention: 80 Control: 80 Age Intervention: 23.3±3.8 (17-36) Control:	Intervention: two doses of intramuscular MTX 50 mg/m2 on day 1 and 4 Control: single-dose of intramuscular MTX 50 mg/m2	6 weeks	1. Success rate (15% or more drop in serum β-hCG level between day 4 and day 7), 2. Side effects (abdominal pain, gastro-intestinal symptoms, mucositis, elevated liver enzymes, loss of hair, separately or in combination)	No declaration of interest Zagazig, Egypt	LOW

	21.3±5.4 (18-34) β-hCG, mIU/ml Intervention: not reported			4. Complications (emergency laparotomy)		
Song, 2015	N at baseline Intervention: 46 Control: 46 Age Intervention: 30.8+3.9 Control: 30.5+4.1 β-hCG, mIU/ml Intervention: 4127 (493–14891) Control: 3845 (525–13030)	Intervention: two doses of intramuscular MTX 50 mg/m ² on day 0 and 4 Control: single-dose of intramuscular MTX 50 mg/m ²	Not reported	1. Success rates (15% decrease in the b-hCG level), 2. Side effects (abdominal pain, nausea, vomiting, mucositis, elevated liver enzymes, leucopenia, thrombocytopenia, diarrhea, hair loss, separately or in combination) 3. Complications (surgery because of suspicions of rupture)	No Conflicts of Interest reported, Seoul, Republic of Korea	LOW

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

Critical outcomes

5 1. Treatment success

The composite outcome preferred by the working group was not reported in any of the included studies. Successful treatment was defined as at least 15% drop in serum hCG level in all five included studies, comprising 601 patients. The pooled Risk Ratio (RR) of double dose versus single dose MTX was 1.10 (95% CI 1.03 to 1.18), in favor of the double dose, as shown in Figure 1. This point estimate is equal to the minimal clinically relevant difference.

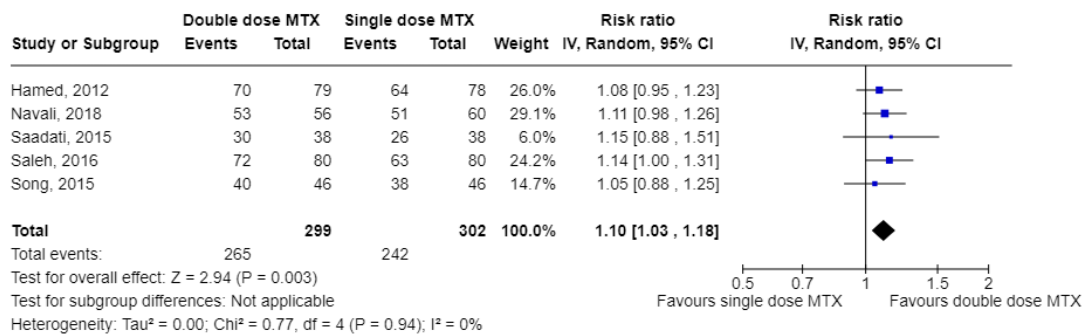


Figure 1. Treatment success comparison double dose versus single dose MTX

Z : p -value of the pooled effect; df : degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI : confidence interval

15 2. Complications

Complications were defined as emergency surgery in most included studies (see Table 2). This outcome was reported in all included studies, comprising 601 patients. The pooled Risk Ratio (RR) of double dose versus single dose MTX was 0.64 (95% CI 0.36 to 1.14) in favor of the double dose, as shown in Figure 2. This is larger than the minimal clinically important difference. In a sensitivity analysis, the data from Navali, 2018 were excluded because of some concerns about potential bias in this study. This sensitivity analysis yielded a RR 0.74 (95% CI 0.39 to 1.43), in favor of the double dose. This does not change the conclusion.

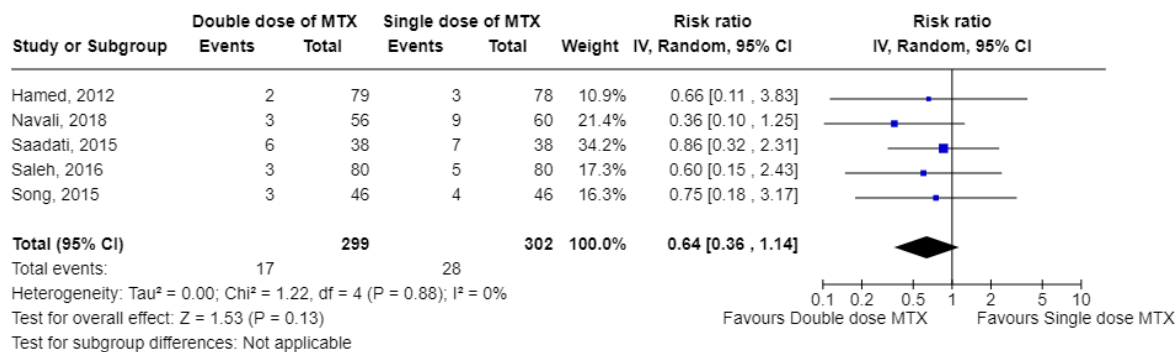


Figure 2. Complications comparison double dose versus single dose MTX

Z : p -value of the pooled effect; df : degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI : confidence interval

25

3. Side effects were reported differently in the included studies. In four studies all women experiencing one or more side effects were reported (Hamed, 2012; Saadati, 2015; Saleh, 2016; Song, 2016). In one study data were reported at the level of individual side effects (Navali, 2018). The results of this study differed considerably from the other four studies; for this reason and because there was potential bias in this study, it was left out of the meta-analysis. The pooled Risk Ratio (RR) was 1.35 (95% CI 1.00 to 1.82), as shown in Figure 3. This point estimate is clinically relevant in favor of the single dose.

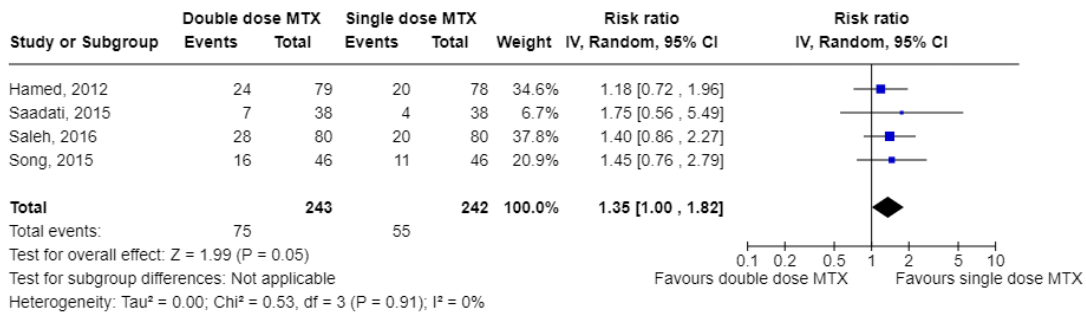


Figure 3. Side effects comparison double dose versus single dose MTX

10 Z: p-value of the pooled effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Important outcome

15 Future chance of pregnancy or time to next pregnancy

This outcome was not reported in any of the included RCTs.

Summary of Findings

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Single dose MTX	Double dose MTX		
Treatment success	Relative risk: 1.1 (CI 95% 1.03 - 1.18) Based on data from 601 participants in 5 studies	801 per 1000	881 per 1000	Moderate Due to serious imprecision ¹	Double dose MTX probably leads to little or no difference on treatment success (Hamed, 2012; Navali, 2018; Saadati, 2015; Saleh, 2016; Song, 2015)
Complications	Relative risk: 0.64	93 per 1000	60 per 1000	Low	Double dose MTX may

	(CI 95% 0.36 - 1.14) Based on data from 601 participants in 5 studies	Difference: 33 fewer per 1000 (CI 95% 60 fewer - 13 more)	Due to very serious imprecision ²	decrease complications (<i>Hamed, 2012; Navali, 2018; Saadati, 2015; Saleh, 2016; Song, 2015</i>)
Side effects	Relative risk: 1.35 (CI 95% 1.0 - 1.82) Based on data from 485 participants in 4 studies	227 306 per 1000 per 1000 Difference: 79 more per 1000 (CI 95% 0 fewer - 186 more)	Moderate Due to serious imprecision ³	Double dose MTX probably increases side effects (<i>Hamed, 2012; Saadati, 2015; Saleh, 2016; Song, 2015</i>)

1. Imprecision: serious. Wide confidence intervals; the 95% CI overlaps with one of the limits of clinical relevance
2. Imprecision: very serious. Wide confidence intervals. Both the upper and lower limits of clinical relevance are crossed by the 95% CI.
3. Imprecision: serious. Wide confidence intervals; the 95% CI overlaps with one of the limits of clinical relevance

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

- 10 De dubbele dosis methotrexaat (MTX) zou moeten leiden tot meer succesvolle behandeling (daling van hCG) en minder complicaties (noodzaak tot chirurgisch ingrijpen). Een nadeel van de dubbele dosis is dat er meer bijwerkingen worden verwacht. Uit de literatuuranalyse blijkt dat het effect van de dubbele dosis nauwelijks klinisch relevant beter is dan van de enkele dosis (RR 1,10; 95% BI 1,03 tot 1,18; NNT 12; 95% BI 7 tot 42). Bij 80% van de
- 15 patiënten in de geïncludeerde studies die een enkele dosis kregen was de behandeling succesvol. Wat betreft complicaties is er onvoldoende informatie om een duidelijke conclusie te trekken. Complicaties waren tamelijk zeldzaam (9% na een enkele dosering en 6% na dubbele dosis) en niet significant verschillend tussen de groepen. Wel zijn er waarschijnlijk iets meer bijwerkingen bij de dubbele dosis met een RR van 1,35 (95% BI 1,00 tot 1,82). Een enkele dosis is wellicht iets minder effectief, maar leidt waarschijnlijk niet tot
- 20 veel meer complicaties. In beide regimes wordt er op dag 7 na de eerste toediening weer hCG bepaald en kan bij onvoldoende daling alsnog een herhaalde dosering MTX worden gegeven.
- De gemiddelde hCG waarden van patiënten in de geïncludeerde studies waren relatief hoog, met uitschieters ver boven de aanbeveling uit de NVOG richtlijn van hCG 5000 IU/L. Binnen de geïncludeerde studies kon geen analyse worden verricht naar de effectiviteit van een
- 25 dubbele dosering bij hogere hCG waarden.

Kwaliteit van bewijs

- 30 De overall kwaliteit van bewijs is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten. Met name grotere studies zullen bijdragen aan meer zekerheid over het gevonden effect.
- Er is afgewaardeerd vanwege zeer ernstige imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval beide grenzen van klinische relevantie overschrijdt.

Er is niet afgewaardeerd vanwege Risk of Bias, hoewel de patiënten en behandelaars niet geblindeerd konden worden. We gaan ervan uit dat de uitkomsten niet subjectief te beïnvloeden zijn. Bij de studie van Navali, 2018, was er twijfel over de juistheid van de gerapporteerde resultaten voor complicaties en voor bijwerkingen, omdat er in deze studie sprake was van selectieve loss to follow-up. In de interventiegroep stopten vier van de 60 deelnemers met de studie, onduidelijk is op welk moment, vanwege 'ontevredenheid'. Daarnaast werden de bijwerkingen niet per patiënt gerapporteerd, maar per bijwerking. Omdat er twijfel was over de rapportage van bijwerkingen in deze studie en de resultaten nogal afweken van die van de andere studies voor deze uitkomst, zijn die niet meegenomen in de meta-analyse over bijwerkingen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

De belasting voor patiënten van de behandeling met MTX in het algemeen wordt wisselend ervaren, ook afhankelijk van de setting en toelichting die aan de patiënt wordt gegeven bij voorschrijven van dit medicijn.

In sommige ziekenhuizen wordt MTX in het patiëntendossier direct als chemotherapie gelabeld, en het kan ook voorkomen dat patiënten de medicatie op een oncologische afdeling moeten ontvangen. Voor een beschrijving van de juiste arbeidshygiëne rondom MTX toediening verwijzen we naar een recent artikel hierover (Verwiel, 2021).

Overwegend zullen patiënten een 2^{de} dosering met MTX waarschijnlijk liever achterwege laten als de effectiviteit weinig verschilt en met minder kans op bijwerkingen.

Het advies om tot 3 maanden na behandeling met MX niet zwanger te worden is na een enkele dosering gelijk aan een dubbele dosering; dat weegt derhalve niet mee in deze afweging.

Ongewenste effecten

Ongewenste effecten van een behandeling met MTX kunnen complicaties en bijwerkingen betreffen. Er werd in de meta-analyse geen duidelijk verschil gevonden in het aantal complicaties, zoals een spoed operatie in verband met verdenking tuba ruptuur, na een enkele of dubbele dosis MTX. Wel zijn er na een dubbele dosis iets meer bijwerkingen.

Kostenaspecten

Bij de werkgroep zijn geen kosten-effectiviteitsanalyses bekend over een enkele versus dubbele dosering MTX. MTX is een op zichzelf een goedkoop medicijn, echter het ziekenhuisbezoek bij een toediening, inclusief de voorbereiding van het medicijn, is wel een kostbare aangelegenheid. Dubbele dosering is weinig effectiever dan enkele dosering. Bij een enkele dosering scheelt dit precies de helft in de totale kosten van een dubbele dosering en dit aspect draagt dus bij aan de overweging om tot de aanbeveling voor een enkele dosering te komen.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Er is geen verschil in gezondheidsgelijkheid bij enkele versus dubbele dosering. De behandeling van een EUG betreft basis spoedzorg voor iedereen. Voorwaarde voor behandeling met MTX in zijn algemeenheid is dat er altijd 24/7 toegang tot zorg moet zijn. Wanneer dit niet het geval is, dan is MTX geen goede strategie.

Aanvaardbaarheid:

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

Duurzaamheid

Bij een dubbele dosering MTX spelen de ziekenhuisbezoeken, en de reisbewegingen van en naar het ziekenhuis een grotere rol; dit is gehalveerd bij een enkele dosering MTX.

5 **Haalbaarheid**

De interventie lijkt haalbaar. De interventie is over het algemeen al standaardzorg in de praktijk.

Aanbevelingen

10 **Aanbeveling-1**

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

15 Bij vrouwen met een asymptomatische EUG of persisterende ZOL s een dubbele dosering maar marginaal effectiever dan een enkele dosering. Gezien het gelijke aantal complicaties en minder bijwerkingen in het regime van een enkele dosering, heeft het de voorkeur om een enkele dosering te geven. Te meer omdat bij een enkele dosering de patiënt een ziekenhuisbezoek bespaard blijft, wat vanuit patiëntperspectief, economisch en duurzaamheidsperspectief beter is.

Eindoordeel:

20 [Sterke aanbeveling voor (Doen)]

Kies voor een enkele dosering MTX bij vrouwen met een asymptomatische EUG of persisterende ZOL en een indicatie voor behandeling met MTX conform de huidige richtlijn (hCG waarde onder de 5000 IU/L).

Aanbeveling-2

25 **Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies**

Bij een enkele dosering wordt het hCG na 7 dagen toch ook herhaald, bij onvoldoende daling is er voldoende ruimte om een herhaalde dosering MTX te geven.

Eindoordeel:

30 [Sterke aanbeveling voor (Doen)]

Geef alleen een herhaalde dosering indien het hCG onvoldoende (<15%) daalt 1 week na de eerste enkele dosering conform aan de huidige richtlijn.

Kennisvragen

35 Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

40 Geïnccludeerde studies voor deze module zijn allen klein en daardoor is bewijskracht minder zeker. Grotere studies zullen bijdragen aan meer duidelijkheid over het daadwerkelijke effect van een dubbele dosis. Wanneer uit grote studies een hogere effectiviteit van een

dubbele dosis en een lagere risico op complicaties blijkt kan het zijn dat de aanbeveling verandert en dat standaard dubbele dosering wel wordt geadviseerd. Omdat uitkomstmaten in de huidige analyse net niet klinisch relevant waren is het belangrijk om met het verschijnen van meer onderzoek de huidige analyses te herhalen.

5

Kennisvraag:

Is een dubbele dosering MTX effectiever dan een enkele dosering voor de behandeling van vrouwen met een asymptomatische EUG of persisterende ZOL *bij hogere hCG waarden*, en kan hiervoor een afkapwaarde worden vastgesteld?

10

Literatuur

Hamed HO, Ahmed SR, Alghasham AA. Comparison of double-and single-dose methotrexate protocols for treatment of ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;116:67–71.

15

Navali N, Asl NJ, Moosavi S. Methotrexate in unruptured ectopic pregnancy: comparing the single-and double-dose treatment. *Advances in Bioscience and Clinical Medicine.* 2018;6(3):1–6.

Saadati N, Najafian M, Masihi S, Safiary S, Abedi P. Comparison of two different protocols of methotrexate therapy in medical management of ectopic pregnancy. *Iranian Red Crescent Medical Journal,* 2015, 17.12.

20

Saleh HS, Mowafy HE, abd El Hameid AA, Abdelsalam WA, Sherif HE. Double versus single dose methotrexate regimens in management of undisturbed ectopic pregnancy. *Crit Care Obstet Gynecol.* 2016;2:1–5.

Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *human reproduction.* 2016;31(2):332-338.

25

Verwiel LN, Crul M, Lemmers M, van Mello NM (2021). Wat u altijd al wilde weten over MTX-gebruik bij een EUG of ZOL. *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie.* 2021; 134:70-74.

Richtlijn Premenstrueel Syndroom (PMS)

Module Leefstijl aanpassing als behandeling van PMS

- 5 Multidisciplinaire module met grote groep meelezers van verschillende disciplines. Bevat 3 PICO's. Complexe search. Module wordt in cyclus 3 opgeleverd.

Bijlagen

Bijlagen bij modules

Bijlagen bij module Beeldvormende diagnostiek

Indicatoren

5 Niet van toepassing voor deze module.

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

Toelichting

10 Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
- 15 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
- Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
- Een inschatting van de implementatietermijn.

20 Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Start altijd met een transvaginale 2D-echoscopie van de uterus bij je work-up van hevig menstrueel bloedverlies. De IETA- en MUSA-criteria kunnen gebruikt worden als handvat om het endometrium en het myometrium systematisch te beschrijven.	<input checked="" type="checkbox"/> Sterk (doe/ gebruik) / <input type="checkbox"/> Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG OF <input checked="" type="checkbox"/> voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	<input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input checked="" type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in

<p>Aanbeveling 2: De MUSA-criteria kunnen ondersteunen in adenomyose gemakkelijker herkennen bij transvaginale echoscopie en om te kunnen differentiëren tussen myomen en adenomyose.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sterk (doe/ gebruik) / <input type="checkbox"/> Zwak (overweeg)	<p>Overall bewijskracht <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input checked="" type="checkbox"/> NG</p> <p>Range bewijskracht van alle uitkomstmaten <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p> <p>OF</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd</p>	<input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input checked="" type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in
<p>Aanbeveling 3: Verricht bij voorkeur een SIS/GIS bij twijfel over het bestaan van intra-uteriene afwijkingen (hierbij kan gebruik gemaakt worden van de IETA-criteria).</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sterk (doe/ gebruik) / <input type="checkbox"/> Zwak (overweeg)	<p>Overall bewijskracht <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p> <p>Range bewijskracht van alle uitkomstmaten <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p> <p>OF</p> <p><input type="checkbox"/> voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd</p>	<input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input checked="" type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in
<p>Aanbeveling 4: Verricht niet routinematig een diagnostische hysteroscopie bij een normale SIS/GIS, maar alleen op indicatie bij afwijkende of inconclusieve resultaten.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sterk (doe/ gebruik) / <input type="checkbox"/> Zwak (overweeg)	<p>Overall bewijskracht <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p> <p>Range bewijskracht van alle uitkomstmaten <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p> <p>OF</p> <p><input type="checkbox"/> voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd</p>	<input checked="" type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in
<p>Aanbeveling 5: Verricht alleen een MRI, bij het vermoeden van myomen en/of adenomyose op basis van transvaginale echoscopie of klinische symptomen, als dit therapeutische consequenties heeft.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Sterk (doe/ gebruik) / <input type="checkbox"/> Zwak (overweeg)	<p>Overall bewijskracht <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p> <p>Range bewijskracht van alle uitkomstmaten <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p> <p>OF</p>	<input checked="" type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in

		<input type="checkbox"/> voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	
--	--	---	--

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls-analyse

Aanbeveling – 1 t/m 5	
<p>1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?</p>	<p> <input type="checkbox"/> Ongewenste praktijkvariatie <input type="checkbox"/> Nieuwe evidentie <input checked="" type="checkbox"/> Anders </p> <p>Toelichting: De enige toevoeging die is gedaan in de overwegingen en aanbevelingen van deze module, ten opzichte van de oorspronkelijke module uit 2012/2013, is de toevoeging van de MUSA-criteria. Er was geen systematische literatuursearch nodig.</p>
<p>2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?</p>	<p> <input type="checkbox"/> < 1000 <input type="checkbox"/> < 5000 <input type="checkbox"/> 5000-40.000 <input checked="" type="checkbox"/> > 40.000 </p>
<p>3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/> Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? </p> <p>Toelichting: Deze aanbevelingen vormen samen een set voor de work-up bij de diagnostiek rondom patiënten met hevig menstrueel bloedverlies en verdenking op anatomische afwijkingen. Daarom is deze implementatietabel ingevuld voor alle aanbevelingen gezamenlijk en niet als losse onderdelen.</p> <p> <input type="checkbox"/> Nee </p>

4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?
a) Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/vooruitgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		De MUSA-criteria zijn beschreven in de overwegingen van de richtlijn.
b) Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>	Motivatie en tijd (onvoldoende tijd voor nascholing en tijdens consult)	MUSA kan gebruikt worden als handvat, hiermee wellicht sneller juiste diagnose (toename kennis) en daarmee behandeling (minder consulten nodig), patiënte tevreden
c) Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		Meer begrip over ziektebeeld en behandeling geeft mogelijk meer therapietrouw
d) Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
e) Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>		
f) Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		

5. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	<input type="checkbox"/> Patiënt/ cliënt (naaste) <input checked="" type="checkbox"/> Professional <input type="checkbox"/> Beroepsvereniging <input type="checkbox"/> Ziekenhuis(bestuurder) <input type="checkbox"/> Zorgverzekeraars/ NZa <input type="checkbox"/> Zorginstituut [duiding nodig] <input type="checkbox"/>
6. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	Indien nog onbekend met de MUSA criteria vereist dat zelfstudie of onderwijs/nascholing.
7. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	<input type="checkbox"/> < 1 jaar <input type="checkbox"/> < 2 jaar <input checked="" type="checkbox"/> < 3 jaar
8. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	<input type="checkbox"/> Ja* <input checked="" type="checkbox"/> Nee Toelichting: Er is geen implementatie-impuls nodig. Het zal voor de patiënte (en de wetenschap) wel verbetering geven wanneer de MUSA-criteria worden toegepast. Daarom is deze module geüpdatet.

**Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.*

5 *De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoop-afspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.*

10 *Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.*

Evidencetabellen

[HMB: Beeldvormende diagnostiek - Richtlijn - Richtlijndatabase](#)

5 Table of excluded studies

Not reported in original guideline.

Zoekverantwoording

Zoekacties zijn opvraagbaar. Neem hiervoor contact op met de [Richtlijndatabase](#).

10

Bijlagen bij module Hysteroscopische myoomresectie (TCRM): poliklinisch, in dagbehandeling of op de operatiekamer?

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

5

Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt

10

onder andere opgenomen:

Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;

De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;

Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;

Een inschatting van de implementatietermijn.

15

Verkeerslichtanalyse



ROOD = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate

ORANJE = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat

GROEN = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate

LICHT ROOD of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen

literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven)

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
<p>Aanbeveling 1: Informeer de patiënt over de verschillende mogelijkheden van pijnbestrijding bij hysteroscopische myoomresectie. Licht toe dat er geen verschillen lijken te zijn in re-interventies, menstrueel bloedverlies, herstel na operatie, kwaliteit van leven en patiënttevredenheid (pijnbeleving) tussen narcose op OK en</p>	<p><input type="checkbox"/> Sterk (doe/gebruik) / <input checked="" type="checkbox"/> Zwak (overweeg)</p>	<p>Overall bewijskracht <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input checked="" type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p>	<p><input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input checked="" type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in</p>

sedatie in dagbehandeling. De ambulante setting heeft de voorkeur omdat deze het minst invasief is, en daarnaast naar verwachting het meest duurzaam en kosteneffectief zal zijn.			
--	--	--	--

Implementatietabel

<p>Aanbeveling – 1</p>	<p>Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijnendatabase.</p>
-------------------------------	--

Evidence tabellen

5 Risk of Bias tables

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure

			Were outcome assessors blinded?				
			Were data analysts blinded?				
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Van der Meulen, 2023	Definitely yes Reason: randomization by using internet-based randomization program in a 1:1 ratio with random permuted blocks of sizes 2,4 or 6.	Definitely yes Reason: randomization was performed by an internet-based randomization program with random permuted blocks and stratified for surgical technique (morcellation or resection).	Probably yes Reason: treating physicians and patients were not blinded for the allocated treatment.	Probably yes Reason: loss to follow up was infrequent and comparable between groups.	Definitely yes Reason: all predefined outcomes were reported.	Definitely no Reason: for the outcome reintervention a self-tailored non-validated questionnaire was used. Recall bias is possible. The study reported unclear analysis methods for the outcome measures recovery and	Some concerns

						<p>reduction in menstrual blood loss. Unadjusted difference between groups were not reported. Reported differences in medians were not equal to unadjusted medians between groups.</p> <p>The study was not powered to assess the secondary outcomes, only the primary outcome 'complete resection' (but for this grading for imprecision was assessed).</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
<p>Laberge P, Leyland N, Murji A, Fortin C, Martyn P, Vilos G; Clinical Practice-Gynaecology Committee; Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Dunn S, Heywood M, Lemyre M, Marcoux V, Potestio F, Rittenberg D, Singh S, Yeung G; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Endometrial ablation in the management of abnormal uterine bleeding. J Obstet Gynaecol Can. 2015 Apr;37(4):362-79. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30288-7. PMID: 26001691.</p>	<p>Narrative review, wrong study design.</p>
<p>Reinders IMA, Cremers GR, van Rooijen SJ, Leemans JC, Perquin CW, Geomini PMAJ, Maas JWM, Bongers MY. The effect of an informative 360-degree virtual reality video on anxiety for women visiting the one-stop clinic for abnormal uterine bleeding: A randomized controlled trial (VISION-trial). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2022 May;272:96-103. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.02.179. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35299013.</p>	<p>Wrong intervention – does not compare no or local analgesia with sedation, sedation with general anesthesia.</p>
<p>Wahba AH, Hassan AM, Kotb M, ElShenoufy H, Haggag HM. Impact of Uterine Scar on Pain Experienced During Outpatient Hysteroscopy: A Prospective Blinded Comparative Study. J Minim Invasive Gynecol. 2017 May-Jun;24(4):626-631. doi: 10.1016/j.jmig.2017.01.018. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28161494.</p>	<p>Wrong intervention.</p>
<p>Scheiber MD, Chen SH. A Prospective Multicenter Registry of Patients Undergoing Hysteroscopic Morcellation of Uterine Polyps and Myomas. J Gynecol Surg. 2016 Dec 1;32(6):318-323. doi: 10.1089/gyn.2016.0008. PMID: 27965523; PMCID: PMC5144868.</p>	<p>Wrong intervention.</p>
<p>Salazar CA, Isaacson KB. Office Operative Hysteroscopy: An Update. J Minim Invasive Gynecol. 2018 Feb;25(2):199-208. doi: 10.1016/j.jmig.2017.08.009. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28803811.</p>	<p>Narrative review, wrong study design.</p>
<p>The Use of Hysteroscopy for the Diagnosis and Treatment of Intrauterine Pathology: ACOG Committee Opinion, Number 800. Obstet Gynecol. 2020 Mar;135(3):e138-e148. doi: 10.1097/AOG.0000000000003712. PMID: 32080054.</p>	<p>Narrative review, wrong study design.</p>
<p>Cornelissen LGH, Kortekaas JC, Schoot BC, van Vliet HAAM. Four year evaluation of therapeutic hysteroscopy under procedural sedation in an outpatient clinic. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jun;261:65-71. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.002. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33894620.</p>	<p>Wrong intervention, only describe procedural sedation.</p>

Zoekverantwoording

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Benigne gynaecologie - HMB Therapeutische hysteroscopie	
Uitgangsvraag/modules: Met welke pijnbestrijding kan een therapeutische myoomresectie (TRCM) tijdens hysteroscopie het beste plaatsvinden?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 16 april 2024
Periode: vanaf 2000	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Esther van der Bijl	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/1000770
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen hysteroscopische myomectomie EN (analgesia OF anesthesia) OF (ambulante setting OF dagbehandeling).</p> <p>In de I zijn ook de ambulante setting en de dagbehandeling meegenomen. De klinische setting is niet meegenomen, omdat dit de gangbare setting is.</p> <p>→ Het sleutelartikel wordt gevonden met deze search.</p>	
<p>Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 16 april 2024 systematisch gezocht naar systematische reviews en RCTs over pijnbestrijding tijdens een hysteroscopische myoomresectie. De literatuurzoekactie leverde 99 unieke treffers op.</p>	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	14	14	24
RCT	39	44	75
Totaal	53	58	99*

**in Rayyan*

Zoekstrategie Embase.com 16 april 2024

No.	Query	Results
#1	'hysteroscopic myomectomy'/exp OR ('hysteroscopy'/exp AND 'myomectomy'/exp) OR (((hysteroscop* OR endoscop*) NEAR/3 (myomectom* OR myomatectom* OR myomotom*)):ti,ab,kw)	1598
#2	'outpatient'/exp OR 'outpatient department'/exp OR 'day care'/exp OR (((ambulant* OR day*) NEAR/3 (patient* OR operation* OR care* OR clinic* OR hospital*)):ti,ab,kw) OR 'out* patient*':ti,ab,kw OR outpatient*:ti,ab,kw OR ambulatory:ti,ab,kw OR policlinic*:ti,ab,kw OR polyclinic*:ti,ab,kw OR surgicenter*:ti,ab,kw OR 'day care*':ti,ab,kw OR 'daycare*':ti,ab,kw	905265
#3	'anesthesiological procedure'/exp OR 'analgesia'/exp OR 'anesthesia'/exp OR 'procedural sedation'/exp OR 'procedural sedation and analgesia'/exp OR 'sedation'/exp OR ((pain* NEAR/3 management*):ti,ab,kw) OR relief:ti,ab,kw OR anesthe*:ti,ab,kw OR	1553331

	analges*:ti,ab,kw OR analgaes*:ti,ab,kw OR anaesthe*:ti,ab,kw OR narcosis:ti,ab,kw OR narcotic*:ti,ab,kw OR sedat*:ti,ab,kw	
#4	#2 OR #3	2357019
#5	#1 AND #4	313
#6	#5 AND [2000-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	184
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	1019208
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4011567
#9	#6 AND #7 – SR's	14
#10	#6 AND #8 NOT #9 – RCT's	39
#11	#9 OR #10	53

Zoekstrategie Ovid/Medline 16 april 2024

#	Searches	Results
1	Uterine Myomectomy/ or (exp Hysteroscopy/ and (myomectom* or myomatectom* or myomotom*).ti,ab,kf.) or ((hysteroscop* or endoscop*) adj3 (myomectom* or myomatectom* or myomotom*).ti,ab,kf.	1849
2	exp Outpatients/ or exp Ambulatory Care/ or exp Day Care, Medical/ or ((ambulant* or day*) adj3 (patient* or operation* or care* or clinic* or hospital*).ti,ab,kf. or out* patient*.ti,ab,kf. or outpatient*.ti,ab,kf. or ambulatory.ti,ab,kf. or policlinic*.ti,ab,kf. or polyclinic*.ti,ab,kf. or surgicenter*.ti,ab,kf.	533300
3	exp "Anesthesia and Analgesia"/ or exp Anesthesia/ or exp Analgesia/ or (pain* adj3 management*).ti,ab,kf. or relief.ti,ab,kf. or anesthe*.ti,ab,kf. or analges*.ti,ab,kf. or analgaes*.ti,ab,kf. or anaesthe*.ti,ab,kf. or narcosis.ti,ab,kf. or narcotic*.ti,ab,kf. or sedation*.ti,ab,kf.	776575
4	2 or 3	1275665
5	1 and 4	228
6	limit 5 to yr="2000 -Current"	219

7	6 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	217
8	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	739750
9	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2714120
10	7 and 8 – SR's	14
11	(7 and 9) not 10 – RCT's	44
12	10 or 11	58

5

10

15

**Bijlagen bij module Endometriumablatie en hysteroscopische poliepresectie (TCRP):
op de polikliniek of in dagbehandeling?**

Implementatieplan

- 5 Dit is in de oorspronkelijke module van 2012 niet opgenomen.

Evidence tabellen

Risk of Bias tabel

- 10 Zie evidence tabellen, laatste kolom.

Evidence tabellen

Referentie	Studiedesign	Karakteristieken	Patiëntengroep/interactie	Controlegroep	Uitkomstmaten en follow up tijd	Resultaten	Kwaliteitsbeoordeling studie
Varma 2008	Prospectieve observationele studie 2003-2005 United Kingdom	Vrouwen met menorrhagie die thermachoice ondergaan in outpatient of inpatient setting exclusion: intrauterine polyps > 2 cm, fibroids > 3 cm, abnormal cavity Intervention group: N= 51 Age: 44.1 (30-54) Control: N=50 Age: 42.6 (29-55)	51 vrouwen outpatient thermachoice met diclofenac en lokale anaesthesie	50 vrouwen inpatient thermachoice onder algehele anaesthesie	Rescue analgesia en opname duur	Procedure completed successfully in all women. Local vs general: Duration of stay (hours): 11 (CI 9-13) vs 17 (14-20); p=0.001 Strength of analgesia needed Need for moderate to strong analgesia: 8/51 vs 47/50 P=0.001	Overig: subjectieve diagnose menorrhagie, maar wel vergelijkend en n > 100, wel meenemen . Dus niet gerandomiseerde groep; patiënten kozen zelf.

Referentie	Studiedesign	Karakteristieken	Patiëntengroep/interventie	Controlegroep	Uitkomstmaten en follow up tijd	Resultaten	Kwaliteitsbeoordeling studie
Marsh 2007	Randomised controlled trial Large teaching hospital United Kingdom	To evaluate outpatient versus daycare Thermachoice III endometrial ablation Inclusion: menorrhagia > 6 months, no wish for future pregnancy, normal scan/hysteroscopy, normal endometrial sample Exclusion: intracavitary pathology, PID etc Interventiongroup: N=39 Age: 41.7 (± 5.35) (NS) Daycase group: N=34 Age: 42.9 (± 6.36) Groups comparable	Outpatient setting (awake) Oral analgesia 90 women approached Included: 73	Daycase setting (general anaesthetic)	Primary: -Overall discomfort (VAS en categorical pain-intensity scales) Incomplete data described: yes	In outpatient group 5 stopped procedure due to pain; 13% Mean VAS after undergoing: Outpatient: 59.1 (CI 50.6-67.6) Daycase: 52.9 (CI 42-63.8) NS Mean VAS 30 min after treatment: OP: 24.9 DC: 40.6 P=0.02 However, wide ranges of pain scores (0-100 mm). There was no significant difference between the Likert - style descriptions of overall discomfort between the two groups, with the majority of women rating the pain as none to moderate. Outpatient was associated with significantly less nausea, vomiting, need for antiemetics,	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: Behandelaar geblindeerd: - Patiënt geblindeerd: - Effectbeoordelaar geblindeerd: Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende (≥80%): Intention-to-treat analyse: nvt Financiering: nvt Overig:

						and time spent in hospital than was the daycase procedure Nausea:(13.2% vs 64.7 %; p=<0.0005) Vomiting: (0 vs 23.5%; p=0.006) de hospitalstay: (1 uur en 40 min vs 8 uur en 40 minuten;p =<0.005).	
Jack, 2005	Randomized controlled trial Teaching hospital United Kingdom 2001-2002	Inclusion: excessive menstrual loss (submucous myomas <3 mc also included) Hysteroscopy before recruitment 286 eligible; 76% (210) included Intervention group: N= 97 Mean age ± SD: 42.4 (4.78) Other important characteristics: Control group: N= 100 Mean age ± SD: 42.4 (5.35) Other important characteristics:	Outpatient microwave endometrial ablation (MEA) in the postmenstrual phase (day 3-10) NSAIDS and patients were offered intravenous sedation Local anesthesia	Standard MEA treatment after drug preparation (danazol 4-5 wks) in a day case theatre environment local anesthesia	-satisfaction with treatment (1 year) - satisfaction and acceptability of treatment (2 weeks) - amenorroe/periods Incomplete data described:	Acceptability post-op: 84% vs 75.8 % Acceptability 2 weeks: 89.5% vs 76% VAS: 1.63 vs 1.73 Satisfaction: 94.6 in first group and 92.8 % second group at 6 months: totally or generally satisfied (not significant). At 12 months: 92.5 vs 88.4 % (NS) Amenorroe: 12 months: 55.9 vs 61.9 % Periods no longer heavy: 87.8 vs 89.2% Median bleeding score 12 months: 5 vs 3	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: Behandelaar geblindeerd: - Patiënt geblindeerd: - Effectbeoordelaar geblindeerd: - Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende (≥80%): + Intention-to-treat analyse: nvt Financiering: nvt Overig: Niet direct beantwoording van vraag primair.

		Groups comparable at baseline: yes					Gaat meer over wel of geen hormonale voorbereiding?
--	--	------------------------------------	--	--	--	--	---

Marsh 2006	Randomised controlled trial UK, large teaching hospital	Vergelijken outpatient versus daycare endometrial polypectomie Inclusion: endometrial polyp Outpatient: N=20 Age: 50.5 15% nulliparous 40 % post menopausal Daycase: N=20 Age: 50.0 15 % nulliparous 35 % post menopausal	Outpatient polypectomy	Daycase polypectomy; general anesthesia	-successrate -complicaties - pijnstillersgebruik -VAS - postoperatieve herstel -preference voor volgende keer Likert style description of pain (0-4) Incomplete data described: yes	- 1 patient in outcare -> daycare - geen complicaties in beide groepen - VAS outpatient: 23.7 -overall discomfort on day of and after: Day of: Outpatient: 58% no pain at all Daycare: 28% Day after: Outpatient 74% vs 41% Outpatient: betere recovery Conclusion: outpatient polypectomy can be successfully performed in outpatient setting with minimal intraoperative discomfort, a significantly shorter time away from home and faster recovery and is preferred by	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Behandelaar geblindeerd: - Patiënt geblindeerd: - Effectbeoordelaar geblindeerd: - Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende (≥80%): + Intention-to-treat analyse: - Financiering: nvt Overig:
------------	--	--	------------------------	---	--	--	--

		Comparable groups				women when compared by daycase.	Gaat over polypectomie, niet diagnostiek. Alle vrouwen hadden al een hysteroscopie (outpatient) gehad. Kleine groep VAS alleen voor outpatient									
Guida 2003	prospective multicentre randomized study Italy 2000-2001	to compare local anaesthesia or conscious sedation in terms of pain control and patients' satisfaction during bipolar hysteroscopic electro-surgery. Inclusion: surgically treatable lesions associated with infertility or abnormal uterine bleeding	Local	General	-Patient satisfaction -pain	CONCLUSIONS: Both local anaesthesia and conscious sedation can be used for operative hysteroscopy using a bipolar electro-surgical system without significant differences in terms of pain control and patients' satisfaction VAS and satisfaction rate: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>A: local anaesthesia</th> <th>B: conscious sedation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pain during the procedure^a</td> <td>1.8 ± 0.8</td> <td>1.6 ± 0.7</td> </tr> <tr> <td>pain at 15 min^a</td> <td>1.6 ± 0.9</td> <td>1.5 ± 1.0</td> </tr> </tbody> </table>	Group	A: local anaesthesia	B: conscious sedation	Pain during the procedure ^a	1.8 ± 0.8	1.6 ± 0.7	pain at 15 min ^a	1.6 ± 0.9	1.5 ± 1.0	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: - Behandelaar geblindeerd: - Patiënt geblindeerd: - Effectbeoordelaar geblindeerd: - Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: +
Group	A: local anaesthesia	B: conscious sedation														
Pain during the procedure ^a	1.8 ± 0.8	1.6 ± 0.7														
pain at 15 min ^a	1.6 ± 0.9	1.5 ± 1.0														

		<p>Excl: post menopauzaal bloedverlies</p> <p>Local: N=82 Age 33.4 (4.1)</p> <p>General: N=84 Age: 32.6 (3.9)</p> <p>Groups comparable</p>				<p>pain at 1 h^a 1.5 ± 1.1 1.2 ± 0.6</p> <p>pain at 24 h^a 0.5 ± 0.3 0.7 ± 0.4</p> <p>pain at 3 days^a 0.2 ± 0.1 0.2 ± 0.1</p> <p>5 4</p> <p>Satisfaction rate (%)</p> <p>Very satisfied 64.6 66.7</p> <p>Moderately satisfied 27.8 29.7</p> <p>Not satisfied 7.6 3.6</p> <p>NS</p>	<p>Follow-up voldoende (≥80%): +</p> <p>Intention-to-treat analyse: -</p> <p>Financiering: nvt</p> <p>Overig: Therapeutische hysteroscopy: diagnostiek was al gedaan</p> <p>Infertility ptn en abnormaal bloedverlies</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

Tabel met geëxcludeerde studies

Deze was niet in de oorspronkelijke module van 2012 opgenomen.

5 Zoekstrategie

Dit betreft de oorspronkelijke zoekstrategie van de richtlijn in 2012 waarin per uitgangsvraag zoekblokken werden omschreven.

P=Patiënten

10 I=Interventie

Daarnaast zijn per uitgangsvraag specificeringen gehanteerd.

Uitgangsvraag	Specificering	aantal ref ¹
	1 uterine hemorrhage/ or menorrhagia/ or metrorrhagia/ (11392) 2 (hypermenorrhoea or Menorrhagia or metrorrhagia).ti,ab. (3226) 3 menorrhagia.ti,ab. (2359) 4 hypermenorrhoea.ti,ab. (26) 5 "excessive menstrual".ti,ab. (133) 6 "dysfunctional uterine bleeding".ti,ab. (717) 7 "heavy menstrual".ti,ab. (304) 8 "abnormal uterine bleeding".ti,ab. (1094) 9 "abnormal menstrual bleeding".ti,ab. (30) 10 "abnormal vaginal bleeding".ti,ab. (367) 11 or/1-10 (13822)	
Wat is de sensitiviteit en specificiteit van een transvaginale echoscopie (inclusief water- en gelecho) ten opzichte van MRI en hysteroscopie in het aantonen van A: myomen en adenomyose B: intracavitare pathologie? Database: Medline (OVID) 2000-maart 2012 Engels	17 ultrasonography.fs. (172901) 18 exp Ultrasonography/ (221751) 19 ("vaginal sonography" or "transvaginal ultrasonography" or "transvaginal sonography" or TVS or "saline infusion sonography" or SIS or ultrasound or "saline contrast hysterosonography" or "endovaginal ultrasound").ti,ab. (133813) 20 17 or 18 or 19 (349955) 21 11 and 20 (1605) 27 "Endometrial Neoplasms"/us [Ultrasonography] (528) 28 "Endometriosis"/us [Ultrasonography] (448) 29 27 or 28 (966) 30 21 or 29 (2393) 31 limit 30 to (english language and yr="2000 -Current") (1260)	235

¹ Aantal gevonden referenties in Embase is na ontdebelling voor referenties gevonden in PubMed.

	<p>32 Hysteroscopy/ (3183)</p> <p>33 exp Magnetic Resonance Imaging/ (259842)</p> <p>34 ("Magnetic Resonance Imaging" or MRI).ti,ab. (174626)</p> <p>35 Hysteroscop*.ti,ab. (4179)</p> <p>36 32 or 33 or 34 or 35 (314494)</p> <p>74 31 and 36 (417)</p> <p>75 exp "Sensitivity and Specificity"/ (349891)</p> <p>76 (Sensitivity or Specificity).ti,ab. (621998)</p> <p>77 (predict* or ROC-curve or receiver-operator* or differen* or risk or probability).ti,ab. (4660673)</p> <p>78 exp risk/ (701435)</p> <p>79 exp Probability/ (795137)</p> <p>80 (likelihood or LR*).ti,ab. (89357)</p> <p>81 exp Diagnostic Errors/ (84988)</p> <p>82 (inter-observer or intra-observer or validity or kappa).ti,ab. (139457)</p> <p>83 reproducibility.ti,ab. (42055)</p> <p>84 "Reproducibility of Results"/ (226284)</p> <p>85 accuracy.ti,ab. (184362)</p> <p>86 Diagnosis, Differential/ (350216)</p> <p>87 or/75-86 (5879496)</p> <p>90 74 and 87 (268)</p> <p>91 89 and zoekfilter SR (28)</p> <p>120 exp epidemiological study/ (1386866)</p> <p>157 90 and 120 (104)</p> <p>158 90 and 151 (153) (filter RCT – Cochrane)</p> <p>159 limit 90 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or evaluation studies or government publications or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or "review" or validation studies) (163)</p> <p>160 157 or 158 or 159 (217)</p>	
--	--	--

<p>Wat is de prevalentie van A. endometrium-pathologie, B. cervixpathologie en C. Chlamydia trachomatis besmetting bij vrouwen met HMB (in vergelijking met vrouwen zonder HMB)?</p> <p>Medline (OVID) 2000-maart 2012 Engels</p>	<p>14 Endometrium/pa [Pathology] (5773) 15 Cervix Uteri/pa [Pathology] (5727) 16 exp Uterine Neoplasms/ (94470) 17 Chlamydia trachomatis/ (9512) 18 chlamydia infections/ or lymphogranuloma venereum/ (12985) 19 clamydia*.ti,ab. (16) 20 (endometri* adj3 (patholog* or neoplasm* or carcinom*)).ti,ab. (9595) 21 (cervi* adj3 (patholog* or neoplasm* or carcinom*)).ti,ab. (17548) 22 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (121441) 23 11 and 22 (2553) 24 limit 23 to (english language and yr="2000 -Current") (1108) 53 morbidity/ or incidence/ or prevalence/ (311058) 54 (morbidity or incidence or prevalence or epidemiology).ti,ab. (941246) 55 53 or 54 (1048893) 56 24 and 55 (159)</p>	<p>159</p>
<p>Wat is de meerwaarde van poliklinische hysteroscopie versus hysteroscopie in dagbehandeling?</p> <p>Medline (OVID) 2000-maart 2012 Engels</p>	<p>18 Hysteroscopy/ (3183) 19 hysteroscop*.ti,ab. (4187) 20 18 or 19 (4888) 21 11 and 20 (1312) 22 limit 21 to (english language and yr="2000 -Current") (637) 23 Outpatients/ (7203) 24 (outpatient* or out-patient* or office).ti,ab. (142381) 25 23 or 24 (144139) 26 22 and 25 (166)</p>	<p>166</p>
<p>Welke alternatieven voor hysterectomie als behandeling van vrouwen met HMB (met of zonder myomen) worden aanbevolen?</p> <p>Medline-OVID t/m maart 2012. Engels. Startdatum afhankelijk van beschikbaarheid systematic reviews per deelonderwerp.</p>	<p>12 Endometrial Ablation Techniques/ (122) 13 (endometrial adj4 ablation).ti,ab. (924) 17 (ablation or rollerball or balloon or hypertherm* or thermotherapy or cryoablation or microwave or laser).ti,ab. (270835) 18 mirena*.ti,ab. (176) 19 12 or 13 or 17 or 18 (271009) 20 11 and 19 (991) 21 limit 20 to (yr="2010 -Current" and english) (103) 22 Zoekfilter SR (11) 51 Zoekfilter RCT – Cochrane (54)</p>	<p>604</p>

Cochrane Library (Wiley)	<p>81 Embolization, Therapeutic/ (20766)</p> <p>82 limit 81 to yr="2000 - 2008" (8221)</p> <p>83 Uterine Artery Embolization/ (285) (PREVIOUS INDEXING: Embolization, Therapeutic (1990-2008))</p> <p>84 (Embolization* or Embolisation*).ti,ab. (28617)</p> <p>85 82 or 83 or 84 (31339)</p> <p>86 11 and 85 (408)</p> <p>87 limit 86 to english language (333)</p> <p>92 "laparoscopic uterine artery occlusion".ti,ab. (18)</p> <p>98 "Vascular Surgical Procedures"/ (21288)</p> <p>99 surgery.fs. (1428763)</p> <p>100 Laparoscopes/ (3230)</p> <p>101 exp Laparoscopy/ (59007)</p> <p>102 98 or 99 (1436666)</p> <p>103 100 or 101 (60162)</p> <p>104 102 and 103 (39883)</p> <p>105 occlusion.ti,ab. (97681)</p> <p>106 104 or 105 (137227)</p> <p>107 11 and 106 (301)</p> <p>108 limit 107 to (english language and yr="2000 -Current") (145)</p> <p>109 MRgFUS.ti,ab. (82)</p> <p>110 HIFUS.ti,ab. (11)</p> <p>111 "MR-guided focused ultrasound".ti,ab. (45)</p> <p>112 "High-intensity focused ultrasound surgery".ti,ab. (8)</p> <p>113 "High-intensity focused ultrasound".ti,ab. (1119)</p> <p>114 HIFU*.ti,ab. (879)</p> <p>115 exp Ultrasonic Therapy/ (7926)</p> <p>116 Ultrasonography, Interventional/ (11516)</p> <p>117 109 or 111 or 113 or 114 or 115 or 116 (19714)</p> <p>118 11 and 117 (34)</p> <p>119 (TCRM or TCRP).ti,ab. (33)</p> <p>120 "trans cervical resection".ti,ab. (5)</p> <p>121 "transcervical resection".ti,ab. (175)</p> <p>122 119 or 120 or 121 (204)</p> <p>123 11 and 122 (114)</p> <p>124 limit 123 to (english language and yr="2006 -Current") (17)</p> <p>125 cryomyolysis.ti,ab. (11)</p>	
--------------------------	--	--

Embase (Elsevier)	<p>126 "Cryosurgery"/ (10265) 127 125 or 126 (10267) 128 11 and 127 (47) 129 limit 128 to (english language and yr="2009 -Current") (0) 130 (myoma and enucleation).ti,ab. (53) 131 (fibroid and enucleation).ti,ab. (11) 132 130 or 131 (63) 133 11 and 132 (5) 134 limit 133 to (english language and yr="2009 -Current") (1) 135 limit 87 to yr="2000 -Current" (269) 136 from 134 keep 1 (1) 137 50 or 80 or 108 or 118 or 124 or 129 or 134 or 135 (470) –457 uniek</p> <p>#1 MeSH descriptor Uterine Hemorrhage explode all trees #2 (hypermenorrhea or Menorrhagia or metrorrhagia) :ti,ab,kw #3 (hypermenorrhoea or "excessive menstrual" or "dysfunctional uterine bleeding" or "heavy menstrual" or "abnormal uterine bleeding" or "abnormal menstrual bleeding" or "abnormal vaginal bleeding"):ti,ab,kw #4 (#1 OR #2 OR #3) #5 MeSH descriptor Endometrial Ablation Techniques explode all trees #6 (endometrial and ablation).ti,ab:ti,ab,kw #7 (ablation or rollerball or balloon or hypertherm* or thermotherapy or cryoablation or microwave or laser):ti,ab,kw #8 (mirena*):ti,ab,kw #9 (#5 OR #6 OR #7 OR #8) #10 (#4 AND #9), from 2010 to 2012 #11 MeSH descriptor Embolization, Therapeutic explode all trees #12 (#11), from 2000 to 2008 #13 MeSH descriptor Uterine Artery Embolization explode all trees #14 (Embolization* or Embolisation*):ti,ab,kw #15 (#12 OR #13 OR #14) #16 (#4 AND #15), from 2000 to 2012</p>	
-------------------	---	--

	<p>#17 MeSH descriptor Vascular Surgical Procedures explode all trees</p> <p>#18 (surgery):ti,ab,kw</p> <p>#19 MeSH descriptor Laparoscopes explode all trees</p> <p>#20 MeSH descriptor Laparoscopy explode all trees</p> <p>#21 ((#17 OR #18) AND (#19 OR #20))</p> <p>#22 (occlusion):ti,ab,kw</p> <p>#23 (#4 AND (#20 OR #21))</p> <p>#24 (MRgFUS or HIFU* or "MR-guided focused ultrasound" or "High-intensity focused ultrasound"):ti,ab,kw</p> <p>#25 MeSH descriptor Ultrasonic Therapy explode all trees</p> <p>#26 MeSH descriptor Ultrasonography, Interventional explode all trees</p> <p>#27 (#24 OR #25 OR #26)</p> <p>#28 (#4 AND #27)</p> <p>#29 (TCRM or TCRP or "trans cervical resection" or "transcervical resection"):ti,ab,kw</p> <p>#30 (#29 AND #4)</p> <p>#31 (#30), from 2006 to 2012</p> <p>#32 MeSH descriptor Cryosurgery explode all trees</p> <p>#33 (cryomyolysis):ti,ab,kw</p> <p>#34 (#32 OR #33)</p> <p>#35 (#4 AND #34)</p> <p>#36 (#35), from 2009 to 2012</p> <p>#37 ((myoma* or fibroid*) and enucleation):ti,ab,kw</p> <p>#38 (#4 AND #37)</p> <p>#39 (#10 OR #16 OR #23 OR #28 OR #30)</p> <p>61 referenties, 35 dubbel, 26 uniek</p> <p>'uterus bleeding'/exp/mj OR 'menorrhagia and metrorrhagia'/exp/mj OR hypermenorrhea:ab,ti OR menorrhagia:ab,ti OR metrorrhagia:ab,ti OR hypermenorrhoea:ab,ti OR 'excessive menstrual':ab,ti OR 'dysfunctional uterine bleeding':ab,ti OR 'heavy menstrual':ab,ti OR 'abnormal uterine bleeding':ab,ti OR 'abnormal menstrual bleeding':ab,ti OR 'abnormal vaginal bleeding':ab,ti</p>	
--	---	--

	<p>AND ('endometrium ablation'/exp/mj OR ablation:ab,ti OR rollerball:ab,ti OR balloon:ab,ti OR hypertherm*:ab,ti OR thermotherapy:ab,ti OR cryoablation:ab,ti OR microwave:ab,ti OR laser:ab,ti OR mirena*:ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2012]/py AND SR (zoekfilter) or RCT (zoekfilter)</p> <p>OR ('artificial embolism'/exp/mj AND [embase]/lim AND [2000-2003]/py) OR embolization*:ab,ti OR embolisation*:ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2000-2012]/py)</p> <p>OR ('vascular surgery'/exp/mj OR surgery:lnk AND ('laparoscope'/exp/mj OR 'laparoscopy'/exp/mj) OR occlusion:ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2000-2012]/py) OR (mrgfus:ab,ti OR hifu*:ab,ti OR 'mr-guided focused ultrasound':ab,ti OR 'high-intensity focused ultrasound':ab,ti) AND 'high intensity focused ultrasound'/exp/mj) OR (tcrm:ab,ti OR tcrp:ab,ti OR 'transcervical resection':ab,ti OR 'transcervical resection':ab,ti) AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2006-2012]/py) OR ('cryosurgery'/exp/mj OR cryomyolysis:ab,ti) AND [embase]/lim AND [2009-2012]/py)</p> <p>OR (myoma*:ab,ti OR fibroid*:ab,ti) AND enucleation*:ab,ti AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2009-2012]/py)</p> <p>NOT "conference abstract":ti:ab</p> <p>284 referenties 162 dubbel, 122 uniek</p>	
<p>Is het toedienen van een voorbehandeling voorafgaande aan endometrium-ablatie/TCRM/myomectomie aanbevolen? Medline (OVID) 2000-maart 2012 Engels</p>	<p>3 menorrhagia.ti,ab. (2359) 7 "heavy menstrual".ti,ab. (304) 8 "abnormal uterine bleeding".ti,ab. (1094) 9 "abnormal menstrual bleeding".ti,ab. (30) 10 "abnormal vaginal bleeding".ti,ab. (367) 11 3 or 7 or 8 or 8 or 10</p>	<p>80</p>

	<p>12 Endometrial Ablation Techniques/ (126)</p> <p>13 (endometrial adj4 ablation).ti,ab. (927)</p> <p>18 Hysteroscopy/ (3183)</p> <p>19 hysteroscop*.ti,ab. (4187)</p> <p>50 (myoma and enucleation).ti,ab. (53)</p> <p>51 (fibroid and enucleation).ti,ab. (11)</p> <p>52 12 or 13 or 18 or 19 or 50 or 51</p> <p>53 12 and 52</p> <p>54 53 and (pre-treatment OR GnRH analogues OR pre-operative endometrial thinning)</p>	
<p>Kan een therapeutische hysteroscopie ook in poliklinische setting plaatsvinden?</p> <p>Medline (OVID) 2000-maart 2012 Engels</p> <p>Embase (Elsevier)</p>	<p>12 Endometrial Ablation Techniques/ (126)</p> <p>13 (endometrial adj4 ablation).ti,ab. (927)</p> <p>14 (ablation or rollerball or balloon or hypertherm* or thermotherapy or cryoablation or microwave or laser).ti,ab. (272521)</p> <p>15 mirena*.ti,ab. (181)</p> <p>16 Embolization, Therapeutic/ (20908)</p> <p>17 Uterine Artery Embolization/ (292)</p> <p>18 (Embolization* or Embolisation*).ti,ab. (28772)</p> <p>19 "laparoscopic uterine artery occlusion".ti,ab. (18)</p> <p>20 "Vascular Surgical Procedures"/ (21356)</p> <p>21 surgery.fs. (1434869)</p> <p>22 Laparoscopes/ (3236)</p> <p>23 exp Laparoscopy/ (59402)</p> <p>24 20 or 21 (1442793)</p> <p>25 22 or 23 (60562)</p> <p>26 24 and 25 (40179)</p> <p>27 occlusion.ti,ab. (98166)</p> <p>28 26 or 27 (138006)</p> <p>30 MRgFUS.ti,ab. (83)</p> <p>31 HIFUS.ti,ab. (11)</p> <p>32 "MR-guided focused ultrasound".ti,ab. (47)</p> <p>33 "High-intensity focused ultrasound surgery".ti,ab. (8)</p> <p>34 "High-intensity focused ultrasound".ti,ab. (1133)</p> <p>35 HIFU*.ti,ab. (892)</p> <p>36 exp Ultrasonic Therapy/ (7994)</p>	29

	<p>37 Ultrasonography, Interventional/ (11637)</p> <p>38 30 or 32 or 34 or 35 or 36 or 37 (19894)</p> <p>40 (TCRM or TCRP).ti,ab. (33)</p> <p>41 "trans cervical resection".ti,ab. (5)</p> <p>42 "transcervical resection".ti,ab. (175)</p> <p>43 40 or 41 or 42 (204)</p> <p>44 11 and 43 (114)</p> <p>45 cryomyolysis.ti,ab. (11)</p> <p>46 "Cryosurgery"/ (10321)</p> <p>47 45 or 46 (10323)</p> <p>50 (myoma and enucleation).ti,ab. (53)</p> <p>51 (fibroid and enucleation).ti,ab. (11)</p> <p>52 50 or 51 (63)</p> <p>54 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 28 or 38 or 43 or 47 or 52 (453491)</p> <p>55 11 and 54 (1734)</p> <p>56 (outpatient* or out-patient* or office).ti,ab. (143181)</p> <p>57 outpatients/ (7272)</p> <p>60 (outpatient* or out-patient* or office*).ti,ab. (160019)</p> <p>61 57 or 60 (161779)</p> <p>62 55 and 61 (127)</p> <p>63 62 not 59 (2)</p> <p>64 limit 62 to (english language and yr="2000 -Current") (84)</p> <p>65 zoekfilter SR (1)</p> <p>94 zoekfilter RCT (27)</p> <p>'uterus bleeding'/exp/mj OR 'menorrhagia and metrorrhagia'/exp/mj OR hypermenorrhoea:ab,ti OR menorrhagia:ab,ti OR metrorrhagia:ab,ti OR hypermenorrhoea:ab,ti OR 'excessive menstrual':ab,ti OR 'dysfunctional uterine bleeding':ab,ti OR 'heavy menstrual':ab,ti OR 'abnormal uterine bleeding':ab,ti OR 'abnormal menstrual bleeding':ab,ti OR 'abnormal vaginal bleeding':ab,ti AND ('uterine artery embolization'/exp/mj OR 'artificial embolism'/exp/mj OR embolization*:ab,ti OR embolisation*:ab,ti OR ('vascular</p>	
--	--	--

	<p>surgery'/exp/mj OR surgery:lnk AND ('laparoscope'/exp/mj OR 'laparoscopy'/exp/mj)) OR occlusion:ab,ti OR mrgfus:ab,ti OR hifu*:ab,ti OR 'mr-guided focused ultrasound':ab,ti OR 'high-intensity focused ultrasound':ab,ti OR 'high intensity focused ultrasound'/exp/mj OR tcrm:ab,ti OR tcrp:ab,ti OR 'trans cervical resection':ab,ti OR 'transcervical resection':ab,ti OR 'cryosurgery'/exp/mj OR cryomyolysis:ab,ti OR (myoma*:ab,ti OR fibroid*:ab,ti AND enucleation*:ab,ti) AND [embase]/lim AND [2000-2012]/py AND ('outpatient'/exp OR (outpatient:ab,ti OR 'out patient':ab,ti OR office*:ab,ti OR outpatients:ab,ti OR 'out patients':ab,ti AND [2000-2012]/py)) AND ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>1 ref.</p>	
--	---	--

Bijlagen bij module LNG-IUD in de postmenopauze

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
- Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 - De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 - Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 - Een inschatting van de implementatietermijn.

15 Verkeerslichtanalyse



- **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
- **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishaat
- **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
- **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

25

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
Aanbeveling 1: Leg uit dat er geen bewijs is dat het LNG-IUD (20 mcg/dag) als onderdeel van HST in de postmenopauze effectief is ter voorkoming van endometriumcarcinoom, maar dat het gebruik ervan wel veilig lijkt, omdat er geen aanwijzingen zijn dat endometriumhyperplasie optreedt binnen een gebruiksduur van 5 jaar.	<input type="checkbox"/> Sterk (doe/gebruik) / <input checked="" type="checkbox"/> Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input checked="" type="checkbox"/> NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input checked="" type="checkbox"/> NG OF <input checked="" type="checkbox"/> voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd	<input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in <input checked="" type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B <input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in <input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in
Aanbeveling 2: Leg uit dat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op mammacarcinoom van	<input type="checkbox"/> Sterk (doe/gebruik) / <input checked="" type="checkbox"/> Zwak (overweeg)	Overall bewijskracht <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input checked="" type="checkbox"/> NG Range bewijskracht van alle uitkomstmaten	<input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in <input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in

<p>het LNG-IUD (20 mcg/dag) als onderdeel van HST bij vrouwen in de postmenopauze bij een gebruiksduur tot 5 jaar, maar dat het niet geheel kan worden uitgesloten. Bij langer of herhaald gebruik kan het risico wel toenemen.</p>		<p><input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input checked="" type="checkbox"/> NG</p> <p>OF</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> voor de (sub)uitgangsvraag is geen systematische literatuur analyse uitgevoerd</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B</p> <p><input type="checkbox"/> LICHT GROEN: vul tabel A in</p> <p><input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in</p>
---	--	--	---

Implementatietabel

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaardroute. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
Aanbeveling – 2	Zie hierboven.

Evidence tabellen

Evidence table

Not applicable

5

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Clark K, Westberg SM. Benefits of Levonorgestrel Intrauterine Device Use vs. Oral or Transdermal Progesterone for Postmenopausal Women Using Estrogen Containing Hormone Therapy. <i>Innov Pharm.</i> 2019 Jul 22;10(3):10.24926/iip.v10i3.2002.	Wrong inclusion criteria: peri- and postmenopausal women. Inclusion of old studies (<2000). Inclusion of studies >2000 were also found in our search and excluded because of: inclusion of perimenopausal women (Hampton, 2005), non-comparative design (Varila, 2001; Wildemeersch, 2005& 2007). One study (Raudaskoski, 2002) is already included, below.
Depypere H, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review. <i>Climacteric.</i> 2015;18(4):470-82.	Wrong study design: narrative review.
Koskela-Niska V, Pukkala E, Lyytinen H, Ylikorkala O, Dyba T. Postmenopausal hormone therapy-also use of estradiol plus levonorgestrel-intrauterine system is associated with an increased risk of primary fallopian tube carcinoma. <i>Int J Cancer.</i> 2015 Oct 15;137(8):1947-52.	Case control study about primary fallopian tube carcinoma, same limitation as Lyytinen.
Lundström E, Virijevic I, Söderqvist G. Progestogen addition with low-dose levonorgestrel intrauterine system in menopausal hormone treatment gives less normal breast tissue proliferation than oral norethisterone acetate or medroxyprogesterone acetate. <i>Horm Mol Biol Clin Investig.</i> 2020 Jul 31;41(3).	Wrong outcome measure: breast cell proliferation measured with biomarkers after 2 months.
Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, Pukkala EI. A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: Intrauterine system carries a risk as well. <i>Int J Cancer.</i> 2010 Jan 15;126(2):483-9.	Cases control study, cases were breast cancer cases. In this study risk on breast cancer in HST + IUS is determined and risk on breast cancer in HST + estradiol-progestagen-therapy separately. Study design not suitable to make comparison in odds ratios between groups.
Pirimoglu ZM, Ozyapi AG, Kars B, Buyukbayrak EE, Solak Y, Karsidag	Wrong outcome measures: no carcinoma or bleeding pattern. HRQoL and Kupperman indexes.

<p>AY, Unal O, Turan MC. Comparing the effects of intrauterine progestin system and oral progestin on health-related quality of life and Kupperman index in hormone replacement therapy. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Oct;37(10):1376-81.</p>	
<p>Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H, Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. BJOG. 2002 Feb;109(2):136-44.</p>	<p>Wrong control group: MPA not used in clinical practice anymore because of risk on breast cancer. Wrong outcome measures: only endometrial hyperplasia, no direct outcome measure endometriumcancer</p>
<p>Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV, Segal Y, Bachar R, Rabinovich HR, Bialik M, Azuri J, Porath A, Lomnicki Y. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jan;167(1):257-262.</p>	<p>Wrong population: no HST. Peri and postmenopausal women 40-50 years old. Wrong control group: no HST/progesterone group.</p>
<p>Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. Menopause. 2011 Oct;18(10):1060-6.</p>	<p>Wrong inclusion criteria: peri- and postmenopausal women. Inclusion of old studies (<2000). Inclusion of studies with no reported events of endometrial proliferation or hyperplasia, except one study (Raudaskoski, 2002) which is already included, below.</p>
<p>Wildemeersch D, Pyllyser K, De Wever N, Pauwels P, Tjalma W. Endometrial safety after 5 years of continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel delivery for postmenopausal hormone substitution. Maturitas. 2007 Jun 20;57(2):205-9.</p>	<p>Wrong study design: non-comparative study design.</p>
<p>Wildemeersch D, Schacht E, Wildemeersch P, Calleweert K,</p>	<p>Wrong study design: non-comparative study design.</p>

<p>Pylyser K, De Wever N. Endometrial safety with a low-dose intrauterine levonorgestrel-releasing system after 3 years of estrogen substitution therapy. <i>Maturitas</i>. 2004 May 28;48(1):65-70</p>	
<p>Wildemeersch D. Safety and comfort of long-term continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel administration for postmenopausal hormone substitution - a review. <i>Gynecol Endocrinol</i>. 2016 Aug;32(8):598-601.</p>	<p>Wrong study design: non-comparative study design.</p>
<p>Zürcher A, Knabben L, Janka H, Stute P. Influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the risk of breast cancer: a systematic review. <i>Arch Gynecol Obstet</i>. 2023 Jun;307(6):1747-1761.</p>	<p>No postmenopausal women with HST. Association between LNG-IUD and breast cancer in all women, with sub analyses for pre- and postmenopausal women, but not with subgroups for HST.</p>

Zoekstrategie

Zoekverantwoording MrM - LNG-IUD in de postmenopauze

Algemene informatie

Cluster/richtlijn: Benigne gynaecologie	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de veiligheid van hormoon LNG-IUD in de postmenopauze bij HST en wat is de kans op mammacarcinoom en endometriumcarcinoom?	
Database(s): Embase.com, Ovid/Medline	Datum: 9-10-2024
Periode: vanaf 2000	Talen: geen restrictie
Literatuurspecialist: Esther van der Bijl	Rayyan review: https://rayyan.ai/reviews/893373
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting: Voor deze vraag is gezocht op de elementen: <ul style="list-style-type: none">- Vrouwen in de postmenopauze en HST-gebruik- Hormoon LNG-IUD → Het sleutelartikel PMID19588504 wordt gevonden met deze search.	
Te gebruiken voor richtlijntekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 6 januari systematisch gezocht naar systematische reviews, RCTs en observationele studies over de veiligheid van het hormoon LNG-IUD in de postmenopauze bij hormoontherapie. De literatuurzoekactie leverde 120 unieke treffers op.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	32	13	38
RCT	35	22	43
Observationeel	41	16	39
Totaal	108	51	120*

*in Rayyan

Zoekstrategie Embase.com 9-1-2024

No.	Query	Results
#1	'hormonal therapy'/exp OR 'estrogen therapy'/exp OR 'hormone substitution'/exp OR 'estradiol'/exp OR (('endocrine' OR 'hormon*' OR estrogen* OR oestrogen*) NEAR/3 ('therap*' OR 'treatment*' OR 'replacement' OR 'substitut*' OR administrat*)):ti,ab,kw) OR 'endocrinotherap*':ti,ab,kw OR 'estradiol':ti,ab,kw	548076
#2	'postmenopause'/exp OR 'menopause'/exp OR 'menopaus*':ti,ab,kw OR 'postmenopaus*':ti,ab,kw OR 'menopauz*':ti,ab,kw	184576

#3	#1 AND #2	63152
#4	'menopausal hormone therapy'/exp OR 'menopausal hormon* therap*':ti,ab,kw OR 'postmenopausal hormon* therap*':ti,ab,kw	3040
#5	#3 OR #4	63156
#6	'levonorgestrel releasing intrauterine system'/exp OR (('levonorgestrel' OR 'Ing') NEAR/3 ('iud' OR 'ius' OR 'intra-uterine device*' OR 'intra-uterine system*' OR 'intrauterine device*' OR 'intrauterine system*')):ti,ab,kw) OR 'fibroplant':ti,ab,kw OR 'jaydess':ti,ab,kw OR 'kyleena':ti,ab,kw OR 'liletta':ti,ab,kw OR 'mirena':ti,ab,kw OR 'norplant system':ti,ab,kw OR 'skyla':ti,ab,kw	4855
#7	#5 AND #6	255
#8	#7 AND [2000-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	172
#9	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	992618
#10	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	3949518
#11	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational	8019216

	NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	
#12	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multitent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	14730652
#13	#8 AND #9 – SR's	32
#14	#8 AND #10 NOT #13 – RCT's	35
#15	#8 AND (#11 OR #12) NOT (#13 OR #14) – Observationele studies	41
#16	#13 OR #14 OR #15	108

Zoekstrategie Ovid/Medline 9-1-2024

#	Searches	Results
---	----------	---------

1	exp Hormone Replacement Therapy/ or exp Estradiol/ or exp Estrogen Replacement Therapy/ or (((endocrine or hormon*) adj3 (therap* or treatment* or replacement or substitut*)) or endocrinotherap* or estradiol).ti,ab,kf.	213779
2	exp Menopause/ or menopaus*.ti,ab,kf. or postmenopaus*.ti,ab,kf. or menopauz*.ti,ab,kf.	120411
3	1 and 2	34706
4	(exp Intrauterine Devices/ and exp Levonorgestrel/) or (((levonorgestrel or lng) adj3 (iud or ius or intra-uterine device* or intra-uterine system* or intrauterine device* or intrauterine system*)) or fibroplant or jaydess or kyleena or liletta or mirena or norplant system or skyla).ti,ab,kf.	2809
5	3 and 4	109
6	limit 5 to yr="2000 -Current"	88
7	6 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	86
8	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	717841
9	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2675494
10	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series	4621252

	analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	
11	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5593196
12	7 and 8 – SR's	13
13	(7 and 9) not 12 – RCT's	22
14	(7 and (10 or 11)) not (12 or 13) – Observationele studies	16
15	12 or 13 or 14	51

Bijlagen bij module Behandeling EUG: MTX

Verkeerslicht en (de-)implementatietabel

5 Toelichting

Met het verkeerslicht worden aanbevelingen gecategoriseerd op basis van formulering en bewijskracht. Als eindproduct wordt bij richtlijnmodules met een sterk geformuleerde en voldoende onderbouwde aanbeveling een implementatietabel opgeleverd. Hierin wordt onder andere opgenomen:

- 10
1. Een beschrijving van het knelpunt om de module uit te werken of herzien;
 2. De te verwachten belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie;
 3. Welke partijen van belang zijn bij toepassen van de aanbeveling in de praktijk;
 4. Een inschatting van de implementatietermijn.

15

Verkeerslichtanalyse



↳

1. **ROOD** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets niet te doen, met een GRADE high of moderate
2. **ORANJE** = zwak geformuleerde aanbeveling; mogelijk kennishiaat
3. **GROEN** = sterk geformuleerde aanbeveling om iets wel te doen, met een GRADE high of moderate
4. **LICHT ROOD** of **LICHT GROEN** = sterk geformuleerde aanbevelingen met een GRADE low, very low of geen GRADE (*modules waarin geen studies geïnccludeerd konden worden in de literatuursamenvatting of waarin geen literatuursamenvatting werd geschreven zoals modules waarin organisatie van zorg wordt beschreven*)

30

(Sub)aanbeveling	Sterkte van de aanbeveling	Bewijskracht per uitkomstmaat	Verkeerslicht per (sub)aanbeveling
<p>Aanbeveling 1 en 2: Kies voor een enkele dosering MTX bij vrouwen met een asymptomatische EUG of persisterende ZOL en een indicatie voor behandeling met MTX conform de huidige richtlijn (hCG waarde onder de 5000 IU/L).</p> <p>Geef alleen een herhaalde dosering indien het hCG onvoldoende (<15%) daalt 1 week na de eerste enkele dosering</p>	<p>X Sterk (doe/ gebruik) /</p> <p><input type="checkbox"/> Zwak (overweeg)</p>	<p>Overall bewijskracht</p> <p><input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> M <input checked="" type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> VL <input type="checkbox"/> NG</p>	<p><input type="checkbox"/> ROOD: vul tabel A in</p> <p><input type="checkbox"/> LICHT ROOD: vul tabel A in</p> <p><input type="checkbox"/> ORANJE: gebruik tabel B</p> <p>X LICHT GROEN: vul tabel A in</p> <p><input type="checkbox"/> GROEN: vul tabel A in</p>

conform aan de huidige richtlijn.			
-----------------------------------	--	--	--

Implementatietabel

Tabel A: (De-)Implementatietabel met impuls analyse

Aanbeveling – 1			
1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	<input type="checkbox"/> Ongewenste praktijkvariatie <input checked="" type="checkbox"/> Nieuwe evidentie <input type="checkbox"/> Anders Toelichting: [toelichting, beschrijf de huidige situatie indien mogelijk met onderbouwing/ getallen]		
2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	<input type="checkbox"/> < 1000 <input checked="" type="checkbox"/> < 5000 <input type="checkbox"/> 5000-40.000 <input type="checkbox"/> > 40.000		
3. Maakt de aanbeveling deel uit van een set van interventies voor hetzelfde probleem?	<input type="checkbox"/> Ja: hoe verhoudt deze aanbeveling zich tot de andere aanbevelingen uit deze module/ richtlijn of uit andere richtlijnen(modules)? Dient hier rekening mee gehouden te worden bij de implementatie of kan dit worden gezien als een losstaande aanbeveling? Toelichting: [toelichting] <input checked="" type="checkbox"/> Nee		
4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	<i>Voorbeelden</i>	Wat zijn mogelijke belemmerende factoren?	Wat zijn mogelijke bevorderende factoren?

1. Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Voortschrijding/voortgang in de praktijk, haalbaarheid, geloofwaardigheid, toegankelijkheid, aantrekkelijkheid</i>		Aanbeveling wijkt niet af van huidige praktijk
2. Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Bewustzijn, kennis, houding, motivatie om te veranderen, gedragsroutines</i>		Aanbeveling wijkt niet af van huidige praktijk
3. Patiënt/ cliënt (naasten)	<i>Kennis, vaardigheden, houding, compliance</i>		
4. Sociale context	<i>Mening van collega's, cultuur van het netwerk, samenwerking, leiderschap</i>		
5. Organisatorische context	<i>Organisatie van zorgprocessen, personeel, capaciteiten, middelen, structuren</i>		Aanbeveling wijkt niet af van huidige praktijk
6. Economische en politieke context	<i>Financiële regelingen, regelgeving, beleid (vergoede zorg, betaaltitel)</i>		
7. Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk?	<input type="checkbox"/> Patiënt/ cliënt (naaste) <input checked="" type="checkbox"/> Professional <input type="checkbox"/> Beroepsvereniging <input type="checkbox"/> Ziekenhuis(bestuurder) <input type="checkbox"/> Zorgverzekeraars/ NZa <input type="checkbox"/> Zorginstituut [duiding nodig] <input type="checkbox"/> (graag aanvullen met alle relevante partijen, e.g., industrie)		
8. Wat zouden deze personen/ partijen moeten veranderen in hun gedrag	Aanbeveling wijkt niet af van huidige praktijk		

of organisatie om de aanbeveling toe te passen?	
9. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	<input type="checkbox"/> < 1 jaar <input type="checkbox"/> < 2 jaar <input type="checkbox"/> < 3 jaar Niet van toepassing. Aanbeveling wijkt niet af van huidige praktijk
10. Conclusie: is er extra aandacht nodig voor implementatie van de aanbeveling (anders dan publicatie van deze richtlijnmodule)?	<input type="checkbox"/> Ja* <input checked="" type="checkbox"/> Nee Toelichting: [toelichting]

Deze aanbeveling komt in aanmerking voor plaatsing op de Implementatie Agenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG). In het programma ZE&GG werken patiënten, zorgverleners, zorgaanbieders, zorgverzekeraars en overheid samen aan de bewezen beste zorg voor de patiënt. Daarmee is ZE&GG een programma van alle betrokken partijen in de Medisch Specialistische Zorg. FMS is één van deze betrokken partijen.

5 De implementatieagenda van ZE&GG bevat onderwerpen over wat de bewezen beste zorg is en die in de dagelijkse zorgpraktijk geïmplementeerd zouden moeten worden. Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) hebben landelijke afspraken gemaakt over de implementatie van de onderwerpen van de implementatieagenda. Deze afspraken zijn onderdeel van de zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders.

10 Vanuit FMS worden sterke, goed onderbouwde aanbevelingen, getoetst op de behoefte aan een implementatie impuls aangedragen. Voor de beoordeling van onderwerpen uit richtlijnen wordt gekeken naar bovenstaande tabel voor een inschatting van de implementatie impuls. Met de ingevulde implementatietabel kunnen we vanuit FMS de andere HLA-MSZ partijen goed informeren om zo samen te beslissen of de aanbeveling daadwerkelijk op de implementatie agenda zal worden geplaatst.

Tabel B: Implementatietabel

Aanbeveling – 1	Op basis van de beschikbare evidentie en ervaring uit de praktijk kon er onvoldoende richting aan de besluitvorming worden gegeven. Om die reden is er geen beschrijving van belemmeringen en kansen voor implementatie van de aanbeveling toegevoegd. Disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route. De module wordt gepubliceerd op de Richtlijndatabase.
------------------------	---

Bijlagen

Risk of Bias table

Research question: What is the effectiveness of systemic methotrexate 'double dose' compared to 'single dose' as a treatment for patients with EUG or persistent PUL?

5

Study reference	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure

			Were data analysts blinded?				
Hamed, 2012	Probably yes Reason: computer-generated random numbers	Probably yes Reason: serially numbered opaque envelopes	Definitely no Reason: blinding not possible	Definitely yes Reason: no loss to follow-up	Probably yes Reason: Results in line with methods	Probably yes Reason: no other problems	LOW
Navali, 2018	No information Reason: not reported	Probably yes Reason: closed envelopes	Definitely no Reason: blinding not possible	Probably yes Reason: 4/60 in intervention group dropped out, unclear when	Probably yes Reason: Results in line with methods	Probably no Reason: "4 patients from group 2 left the study due to dissatisfaction". Not clear when	Some concerns

						these patients dropped out	
Saadati, 2015	Probably yes Reason: 'block randomization'	Probably yes Reason: closed envelopes	Definitely no Reason: blinding not possible	Definitely yes Reason: no loss to follow-up	Probably yes Reason: Results in line with methods	Probably yes Reason: no other problems	LOW
Saleh, 2016	Probably yes Reason: computer programme	Probably yes Reason: "sequentially numbered opaque envelopes sealed by a third person"	Definitely no Reason: blinding not possible	Definitely yes Reason: no loss to follow-up	Probably yes Reason: Results in line with methods	Probably yes Reason: no other problems	LOW
Song, 2015	Probably yes Reason: "randomly permuted blocks by using software available online"	Probably yes Reason: serially numbered opaque envelopes	Definitely no Reason: blinding not possible	Definitely yes Reason: no loss to follow-up	Probably yes Reason: Results in line with methods	Probably yes Reason: no other problems	LOW

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Al Wattar BH, Solangon SA, de Braud LV, Rogozińska E, Jurkovic D. Effectiveness of treatment options for tubal ectopic pregnancy: A systematic review and network meta-analysis. <i>BJOG</i> . 2024 Jan;131(1):5-14.	SR, only used to identify RCTs
Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: A prospective, randomized clinical trial. <i>Fertil Steril</i> . 2006;85:1661–1666.	Intervention different from PICO
Alur-Gupta S, Cooney LG, Senapati S, Sammel MD, Barnhart KT. Two-dose versus single-dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy: a meta-analysis. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2019 Aug;221(2):95-108.e2.	SR, only used to identify RCTs
Amirian M, Rajaei M, Moayedi U, Mohammadi F, Hosseini S. Comparison of single and multiple-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy: A clinical trial. <i>Life Sci J</i> . 2013;10:564–567.	Intervention different from PICO
Balci, S., & Sel, G. (2021). Single Versus Two-Dose Methotrexate in Ectopic Pregnancy Treatment: Meta-analysis. <i>Current Obstetrics and Gynecology Reports</i> , 10(4), 107-114.	SR, only used to identify RCTs
Golmohammadlou S, Hajishafiha M, Hasankhani Z. Comparison of single and two dose of methotrexate in treatment of ectopic pregnancy. <i>Iran J Reprod Med</i> . 2012;10:74.	Not in English
Guvendag Guven ES, Dilbaz S, Dilbaz B, Aykan Yildirim B, Akdag D, Haberal A. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: A prospective randomized study. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> . 2010;89:889–895.	Intervention different from PICO
Khakwani M, Parveen R, Ali S. Treatment success with two doses of methotrexate vs single dose of methotrexate in Ectopic Tubal Pregnancy. <i>Pakistan Journal of Medical Sciences</i> , 2022;38.6: 1436.	Intervention different from PICO
Klauser CK, May WL, Johnson VK, Cowan BD, Hines RS. Methotrexate for ectopic pregnancy: A randomized “single dose” compared with “multidose” trial. <i>Obstet Gynecol</i> . 2005;105:64S.	Not a complete article (poster abstract)
Mergenthal MC, Senapati S, Zee J, Allen-Taylor L, Whittaker PG, Takacs P, Sammel MD, Barnhart KT. Medical management of ectopic pregnancy with single-dose and 2-dose methotrexate protocols: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2016 Nov;215(5):590.e1-590.e5.	Not randomized

Tabatabaai Bafghi A, Zaretezerjani F, Sekhvat L, Deghani Firouzabadi R, Ramazankhani Z. Fertility outcome after treatment of unruptured ectopic pregnancy with two different methotrexate protocols. <i>Int J Fertil Steril.</i> 2012;6:189–194.	Intervention different from PICO
Xiao, C., Shi, Q., Cheng, Q., & Xu, J. (2021). Non-surgical management of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. <i>Medicine</i> , 100(50), e27851.	SR, only used to identify RCTs
Yang, C., Cai, J., Geng, Y., & Gao, Y. (2017). Multiple-dose and double-dose versus single-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. <i>Reproductive biomedicine online</i> , 34(4), 383-391.	SR, only used to identify RCTs
Yuk JS, Lee JH, Park WI, Ahn HS, Kim HJ. Systematic review and meta-analysis of single-dose and non-single-dose methotrexate protocols in the treatment of ectopic pregnancy. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2018 Jun;141(3):295-303.	SR, only used to identify RCTs
Zargar M, Razi T, Barati M. Comparison of single and multidose of methotrexate in medical treatment of ectopic pregnancy. <i>Pak J Med Sci.</i> 2008;24:586–589.	Intervention different from PICO

Zoekstrategie

Zoekopbrengst 18 april 2024

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SR	117	65	122
RCT	108	55	128
Observationele studies	471	335	528
Totaal	696	455	778

5

Zoekstrategie Embase.com 18 april 2024

No.	Query	Results
#1	'ectopic pregnancy'/exp OR 'cervical pregnancy'/exp OR 'heterotopic pregnancy'/exp OR (((ectopic* OR 'extra uterin*' OR extrauterine* OR tube OR tuba* OR fallopian OR oviduct* OR interstitial* OR heterotopic*) NEAR/3 (pregnanc* OR gestation*)):ti,ab,kw) OR (((('extra-uterin*' OR extrauterine*) NEAR/3 development*):ti,ab,kw) OR (((ovar* OR angular OR abdom* OR oment* OR peritoneal OR cervical OR pathologic* OR intramural OR cornual) NEXT/1 (pregnanc* OR gestation*)):ti,ab,kw) OR (((pregnanc* OR gestation*) NEAR/3 (unknown OR uncertain OR undetermined) NEAR/3 (loca* OR site* OR origin)):ti,ab,kw) OR eccyes*:ti,ab,kw	33101
#2	'methotrexate'/exp OR '4 amino 10 methylpteroylglutamic acid':ti,ab,kw OR '4 amino n10 methylpteroylglutamic acid':ti,ab,kw OR 'mtx':ti,ab,kw OR 'a methopterin':ti,ab,kw OR 'abitextrate':ti,ab,kw OR 'abitrexate':ti,ab,kw OR 'adx 2191':ti,ab,kw OR 'adx2191':ti,ab,kw OR 'amethopterin':ti,ab,kw OR 'amethopterin':ti,ab,kw OR 'ametopterin':ti,ab,kw OR 'antifolan':ti,ab,kw OR 'biotrexate':ti,ab,kw OR 'brimexate':ti,ab,kw OR 'canceren':ti,ab,kw OR 'cl 14377':ti,ab,kw OR 'cl14377':ti,ab,kw OR 'emt 25299':ti,ab,kw OR 'emt25299':ti,ab,kw OR 'emtexate':ti,ab,kw OR 'emthexat':ti,ab,kw OR 'emthexate':ti,ab,kw OR 'emtrexate':ti,ab,kw OR 'enthexate':ti,ab,kw OR 'farmitrexat':ti,ab,kw OR 'farmitrexate':ti,ab,kw OR 'farmotrex':ti,ab,kw OR 'folex':ti,ab,kw OR 'folex pfs':ti,ab,kw OR 'ifamet':ti,ab,kw OR 'imeth':ti,ab,kw OR 'intradose mtx':ti,ab,kw OR 'jylamvo':ti,ab,kw OR 'lantarel':ti,ab,kw OR 'ledertrexate':ti,ab,kw OR 'lumexon':ti,ab,kw OR 'maxtrex':ti,ab,kw OR 'metatrexan':ti,ab,kw OR 'metex':ti,ab,kw OR 'methoblastin':ti,ab,kw OR 'methohexate':ti,ab,kw OR 'methotrate':ti,ab,kw OR 'methotrexat':ti,ab,kw OR 'methotrexat ebewe':ti,ab,kw OR 'methotrexate':ti,ab,kw OR 'methotrexate lpf':ti,ab,kw OR 'methotrexate preservative free':ti,ab,kw OR 'methotrexate sodium':ti,ab,kw OR 'methotrexate sodium preservative free':ti,ab,kw OR 'methotrexate-lde':ti,ab,kw OR 'methotrexato':ti,ab,kw OR 'methoxtrexate':ti,ab,kw OR 'methrotrexate':ti,ab,kw OR 'methylaminopterin':ti,ab,kw OR 'methylaminopterin':ti,ab,kw OR 'metecil':ti,ab,kw OR 'metoject':ti,ab,kw OR 'metoject pen':ti,ab,kw OR 'metothrexate':ti,ab,kw OR 'metothrexate sodium':ti,ab,kw OR 'metotrexat':ti,ab,kw OR 'metotrexate':ti,ab,kw OR 'metotrexin':ti,ab,kw OR 'metrex':ti,ab,kw OR 'metrotex':ti,ab,kw OR 'mexate':ti,ab,kw OR 'mexate-aq':ti,ab,kw OR 'mpi 2505':ti,ab,kw OR 'mpi 5004':ti,ab,kw OR 'mpi2505':ti,ab,kw OR 'mpi5004':ti,ab,kw OR 'neotrexate':ti,ab,kw OR 'nordimet':ti,ab,kw OR 'novatrex':ti,ab,kw OR 'nsc 740':ti,ab,kw OR 'nsc740':ti,ab,kw OR 'otrexup':ti,ab,kw OR 'otrexup pfs':ti,ab,kw OR 'r 9985':ti,ab,kw OR 'r9985':ti,ab,kw OR 'rasuvo':ti,ab,kw OR 'reditrex':ti,ab,kw OR 'reumatrex':ti,ab,kw OR 'rheumatrex':ti,ab,kw OR 'rheumatrex dose pack':ti,ab,kw OR 'sodium methotrexate':ti,ab,kw OR 'texate':ti,ab,kw OR 'texate-t':ti,ab,kw OR 'texorate':ti,ab,kw OR 'tremetex':ti,ab,kw OR 'trexall':ti,ab,kw OR 'trexeron':ti,ab,kw OR 'wr 19039':ti,ab,kw OR 'wr19039':ti,ab,kw OR	230465

	'xaken':ti,ab,kw OR 'xatmep':ti,ab,kw OR 'zexate':ti,ab,kw OR 'zlatal':ti,ab,kw	
#3	#1 AND #2	4230
#4	#3 AND [2014-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1333
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	1020369
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4014058
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8179685
#8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1	15004516

	(blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multitent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#9	#4 AND #5 – SR's	117
#10	#4 AND #6 NOT #9 – RCT's	108
#11	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) – Observationele studies	471
#12	#9 OR #10 OR #11	696

Zoekstrategie Ovid/Medline 18 april 2024

#	Searches	Results
1	exp Pregnancy, Ectopic/ or ((ectopic* or extra uterin* or extrauterine* or tube or tuba* or fallopian or oviduct* or interstitial* or heterotopic*) adj3 (pregnanc* or gestation*)):ti,ab,kf. or ((extra-uterin* or extrauterine*) adj3 development*):ti,ab,kf. or ((ovar* or angular or abdom* or oment* or peritoneal or cervical or pathologic* or intramural or cornual) adj1 (pregnanc* or gestation*)):ti,ab,kf. or ((pregnanc* or gestation*) adj3 (unknown or uncertain or undetermined) adj3 (loca* or site* or origin)):ti,ab,kf. or eccyes*:ti,ab,kf.	23931
2	exp Methotrexate/ or 4 amino 10 methylpteroylglutamic acid.ti,ab,kf. or 4 amino n10 methylpteroylglutamic acid.ti,ab,kf. or mtx.ti,ab,kf. or a methopterine.ti,ab,kf. or abitextrate.ti,ab,kf. or abitrexate.ti,ab,kf. or adx 2191.ti,ab,kf. or adx2191.ti,ab,kf. or amethopterin.ti,ab,kf. or amethopterine.ti,ab,kf. or ametopterine.ti,ab,kf. or antifolan.ti,ab,kf. or biotrexate.ti,ab,kf. or brimexate.ti,ab,kf. or canceren.ti,ab,kf. or cl 14377.ti,ab,kf. or cl14377.ti,ab,kf. or emt 25299.ti,ab,kf. or emt25299.ti,ab,kf. or emtexate.ti,ab,kf. or emthexat.ti,ab,kf. or emthexate.ti,ab,kf. or emtrexate.ti,ab,kf. or enthexate.ti,ab,kf. or farmitrexat.ti,ab,kf. or farmitrexate.ti,ab,kf. or farmotrex.ti,ab,kf. or folex.ti,ab,kf. or folex pfs.ti,ab,kf. or ifamet.ti,ab,kf. or imeth.ti,ab,kf. or intradose mtx.ti,ab,kf. or jylamvo.ti,ab,kf. or lantarel.ti,ab,kf. or ledertrexate.ti,ab,kf. or lumexon.ti,ab,kf. or maxtrex.ti,ab,kf. or metatrexan.ti,ab,kf. or metex.ti,ab,kf. or methoblastin.ti,ab,kf. or	64050

	methohexate.ti,ab,kf. or methotrate.ti,ab,kf. or methotrexat.ti,ab,kf. or methotrexat ebewe.ti,ab,kf. or methotrexate.ti,ab,kf. or methotrexate lpf.ti,ab,kf. or methotrexate preservative free.ti,ab,kf. or methotrexate sodium.ti,ab,kf. or methotrexate sodium preservative free.ti,ab,kf. or methotrexate-lde.ti,ab,kf. or methotrexato.ti,ab,kf. or methotrexate.ti,ab,kf. or methotrexate.ti,ab,kf. or methylaminopterin.ti,ab,kf. or methylaminopterie.ti,ab,kf. or metecil.ti,ab,kf. or metoject.ti,ab,kf. or metoject pen.ti,ab,kf. or metothrexate.ti,ab,kf. or metothrexate sodium.ti,ab,kf. or metotrexat.ti,ab,kf. or metotrexate.ti,ab,kf. or metotrexin.ti,ab,kf. or metrex.ti,ab,kf. or metrotex.ti,ab,kf. or mexate.ti,ab,kf. or mexate-aq.ti,ab,kf. or mpi 2505.ti,ab,kf. or mpi 5004.ti,ab,kf. or mpi2505.ti,ab,kf. or mpi5004.ti,ab,kf. or neotrexate.ti,ab,kf. or nordimet.ti,ab,kf. or novatrex.ti,ab,kf. or nsc 740.ti,ab,kf. or nsc740.ti,ab,kf. or otrexup.ti,ab,kf. or otrexup pfs.ti,ab,kf. or r 9985.ti,ab,kf. or r9985.ti,ab,kf. or rasuvo.ti,ab,kf. or reditrex.ti,ab,kf. or reumatrex.ti,ab,kf. or rheumatrex.ti,ab,kf. or rheumatrex dose pack.ti,ab,kf. or sodium methotrexate.ti,ab,kf. or texate.ti,ab,kf. or texate-t.ti,ab,kf. or texorate.ti,ab,kf. or tremetex.ti,ab,kf. or trexall.ti,ab,kf. or trexeron.ti,ab,kf. or wr 19039.ti,ab,kf. or wr19039.ti,ab,kf. or xaken.ti,ab,kf. or xatmep.ti,ab,kf. or zexate.ti,ab,kf. or zlatal.ti,ab,kf.	
3	1 and 2	2210
4	limit 3 to yr="2014 -Current"	888
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	840
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	740441
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2714832
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj	4704094

	(study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5669892
10	5 and 6 – SR's	65
11	(5 and 7) not 10 – RCT's	55
12	(5 and (8 or 9)) not (10 or 11) – Observationele studies	335
13	10 or 11 or 12	455

Startpagina's

Startpagina Hevig Menstrueel Bloedverlies (HMB)

Beoordeeld: volgt

5 [Keuzekaart veel bloedverlies bij ongesteldheid](#)

Updates

In 2025 zullen de volgende updates worden gepubliceerd:

- 10 Hoofdstuk 3. HMB: Beeldvormende diagnostiek (publicatie volgt)
Hoofdstuk 6. HMB: Therapeutische hysteroscopie (publicatie volgt)
Module 6.1 Hysteroscopische myoomresectie (publicatie volgt)
Module 6.2 Hysteroscopische resectie (overig) (publicatie volgt)

In 2020-2023 zijn de volgende updates gepubliceerd:

- 15 Module [7.1.3 HMB: LNG-IUD versus endometriumablatie](#) (publicatie 09-01-2023)
Module [7.1.7 HMB: Laparoscopische versus laparotomische myomectomie](#) (publicatie 14-07-2023)
Module [7.1.8 HMB: MRgFUS versus hysterectomie](#) (publicatie 14-07-2023)
- 20 In 2019-2020 zijn de volgende updates gepubliceerd:
Module [7.2.1 HMB: Voorbehandeling TCRM](#) (publicatie 22-04-2020)
Module [7.2.2 HMB: Voorbehandeling myomectomie](#) (publicatie 22-04-2020)

Waar gaat deze richtlijn over?

- 25 Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:
- Welke onderzoeken worden ingezet bij patiënten met hevig menstrueel bloedverlies
 - Het vóórkomen van aandoeningen aan de baarmoeder(mond) of
 - 30 chlamydiabesmetting bij patiënten met hevig menstrueel bloedverlies
 - De keuze bij een kijkoperatie in de baarmoeder: op de polikliniek of in dagbehandeling
 - De keuze bij een kijkoperatie in de baarmoeder waarbij tevens afwijkingen in de baarmoeder worden behandeld: op de polikliniek of in dagbehandeling
 - 35 • De verschillende behandelingen van hevig menstrueel bloedverlies, afhankelijk van de onderliggende oorzaak

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

- 40 Deze richtlijn is met bestemd voor alle zorgverleners in de tweede lijn die betrokken zijn bij de behandeling van vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies.

Voor patiënten

- 45 Hevig menstrueel bloedverlies houdt in dat vrouwen tijdens de menstruatie meer bloed verliezen dan zij gewend zijn. Hevig menstrueel bloedverlies komt veel voor. Ongeveer 10-35 procent van de vrouwen geeft aan hevig menstrueel bloedverlies te hebben. Van deze vrouwen consulteert 5 procent hiervoor een arts tussen haar 30ste en 49ste levensjaar. Hoewel bij een groot deel van de vrouwen geen aanwijsbare oorzaak gevonden wordt, zijn er soms redenen om patiënten naar het ziekenhuis te verwijzen voor verder onderzoek en eventuele behandeling.

- 50 Bij aanverwante informatie staat een patiëntenfolder.

Meer informatie over hevig menstrueel bloedverlies is te vinden op Thuisarts:
<http://www.thuisarts.nl/vaginaal-bloedverlies/ik-heb-hevig-bloedverlies-bij-menstruatie>

- 5 Bij deze richtlijn is een keuzekaart ontwikkeld. Een keuzekaart kan een nuttig hulpmiddel zijn wanneer er een behandelkeuze gemaakt dient te worden. Meer informatie over de verschillende behandelmogelijkheden is te vinden in de [Keuzekaart veel bloedverlies bij ongesteldheid](#).

10 **Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?**

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Dit richtlijn is tot stand gekomen in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR). Bij de totstandkoming van de richtlijn werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door middel van een literatuuronderzoek

- 15 naar de patiëntenbeleving.

Bijlage Hevig Menstrueel Bloedverlies (HMB): notificatie Ulipristal

Deze notificatie zal worden ingevoegd bij de modules over Ulipristal

[7.2.1. Voorbehandeling TCRM](#)

[7.2.2 Voorbehandeling myomectomie](#)

5 [7.3 Ulipristal bij uterus myomatosus](#)

Datum notificatie [23-7-2021]:

Hierbij wijzen wij u op berichtgeving van het CBG over het gebruik van Esmya (ulipristalacetaat 5 mg) bij symptomatische myomen.

10 Esmya is weer beschikbaar en kan als intermitterende behandeling voorgeschreven worden onder bepaalde voorwaarden en aandachtspunten:

Voorschrijven van ulipristalacetaat 5 mg als voorbehandeling voorafgaand aan chirurgie is niet meer toegestaan.

15 Er zijn gevallen van ernstige leverschade (inclusief gevallen leidend tot een levertransplantatie) gemeld bij het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen.

Het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg dient nu alleen overwogen te worden voor de intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij premenopauzale vrouwen en bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gefaald hebben.

20 Artsen moeten de risico's en voordelen van beschikbare alternatieve behandelingsmethoden bespreken met hun patiënten zodat deze een goed geïnformeerde beslissing kunnen nemen.

25 Alle risico's van ulipristalacetaat 5 mg moeten aan patiënten uitgelegd worden, vooral het risico op leverschade, dat in zeldzame gevallen kan leiden tot een levertransplantatie.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijke tekenen en symptomen van leverschade (zoals misselijkheid, braken, epigastrische pijn rechts, anorexia, asthenie, geelzucht). Als deze symptomen optreden, moeten patiënten onmiddellijk contact opnemen met hun arts en moet de behandeling worden gestopt.

30 Bij symptomen van leverschade moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht en moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd

Patiënten die ulipristalacetaat 5 mg gaan gebruiken moeten de daarvoor ontwikkelde waarschuwingskaart meekrijgen (pcard_ESMYA_5mg_tbl_NL_K28032-12.indd (geneesmiddeleninformatiebank.nl)).

35 Leverfunctietesten (ASAT, ALAT en totaal bilirubine) moeten worden uitgevoerd: 1.

Voorafgaand aan start medicatie; 2. vier weken na start medicatie; 3. Acht weken na start medicatie; 4. Twaalf weken na start medicatie; 5. Twee tot vier weken na beëindigen kuur. Dit regime moet elke kuur herhaald worden.

40 Meer informatie zie: [Gebruik Esmya weer beperkt toegestaan | Nieuwsbericht | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen \(cbg-meb.nl\)](#)

Datum update [09-12-2024]:

45 De MYOMEX-2 studie (ulipristal versus chirurgie) is inmiddels afgerond. De resultaten worden begin 2027 verwacht. Tot die tijd kan Ulipristal onder bovengenoemde voorwaarden worden voorgeschreven.

Startpagina Management rondom Menopauze (MrM)

Beoordeeld: volgt.

Updates

- 5 In 2025 zal de volgende update worden gepubliceerd:
Hoofdstuk 10. LNG-IUD in de postmenopauze (publicatie volgt). Dit betreft een nieuwe module.

Aanleiding richtlijn Management rondom Menopauze

- 10 Jaarlijks hebben ruim een miljoen vrouwen in de leeftijd van 40 tot 60 jaar in Nederland te maken met de overgang. Tachtig procent heeft daar in meer of mindere mate klachten van. Onderzoek laat zien dat 34% van het ziekteverzuim van vrouwen in deze leeftijdscategorie gerelateerd is aan overgangsklachten, welke zich uiten in vermoeidheid en concentratiestoornissen (Geukes, 2012). Er is de afgelopen jaren terughoudendheid geweest met het voorschrijven van hormonale therapie. Dit heeft te maken met angst voor
- 15 hormonale therapie op basis van uitkomsten van grootschalige onderzoeken, die onder meer rapporteerden over een verhoogde kans op borstkanker bij langdurig (preventief) gebruik van HST. Er is gezondheidswinst te behalen door hormonale behandeling van vrouwen met ernstige typische overgangsklachten (NICE Guideline Menopause: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>. Daarnaast is in verband met de toenemende behoefte naar niet hormonale behandelingen, onder andere voor vrouwen met of na de diagnose borstkanker, door de werkgroep gekozen voor een systematische literatuursearch naar leefstijlinterventies, fysieke activiteit en acupunctuur. Het doel van deze modulaire richtlijn is de behandeling van vrouwen met overgangsklachten en informatie aan vrouwen met deze klachten te optimaliseren.
- 20 Voor de diagnostiek en behandeling van menopauze en peri- en postmenopauze was de evidence based NICE Guideline (NG23) beschikbaar; in 2015 gepubliceerd en in 2024 voor het laatst herzien (ten tijde van het updaten van deze startpagina). Deze richtlijn was goed uitgevoerd en tevens van toepassing op de Nederlandse situatie. Daarom zijn er tijdens de ontwikkeling van de richtlijn MrM alleen modules ontwikkeld waarbij de NICE-richtlijn onvoldoende toereikend was. Deze modules zijn in 2018 gepubliceerd, en in 2025 zal hier één module aan worden toegevoegd (zie boven).

Afbakening van de richtlijn

- 35 De werkgroep heeft gekozen voor de volgende uitgangsvragen:
- De veiligheid van progesteron in combinatie met estradiol in vergelijking tot andere progestagenen;
 - De effecten van langdurig gebruik van HST (>5 jaar) op het voorkomen van dementie (borstkanker, H&VZ, CVA, fractuurrisico, QoL worden overgenomen uit NICE Guideline november 2015);
 - Het effect van transdermaal estradiol op cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met een hoog cardio/cerebrovasculair risicoprofiel, zoals metabool syndroom en/of hypertensieve aandoeningen;
 - Het effect van lokale vaginale langdurige behandeling (>3 maanden) met oestrogeen bij urogenitale atrofie;
 - Irregulair bloedverlies bij peri- en postmenopauzale vrouwen onder behandeling van HST; • het effect van transdermaal estradiol bij patiënten met verhoogd tromboembolisch risicoprofiel, zoals een VTE in de voorgeschiedenis of in de familie, overgewicht of bewezen trombofilie;
 - Het effect van niet hormonale behandelingen op kwaliteit van leven bij patiënten met overgangsklachten;
- 50

- Veiligheid en effectiviteit van HST ten opzichte van OAC bij vrouwen boven de 45 jaar. In 2025 zal hier de volgende module aan worden toegevoegd:
- Veiligheid van LNG-IUD bij vrouwen in de postmenopauze bij HST ter voorkoming van endometriumcarcinoom en of hierbij sprake is van een verhoogd risico op mammacarcinoom

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is inzichtelijk voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor vrouwen met overgangsklachten.

Voor patiënten

Thuisartsinformatie:

- [Ik ben in de overgang](#)
- [Ik wil goed omgaan met klachten door de overgang](#)
- [Ik ben in de overgang en wil misschien hormonen gaan gebruiken tegen de klachten](#)
- [Ik ben in de overgang en gebruik hormonen tegen de klachten](#)

Definities en afkortingen

- BMI: body mass index (gewicht (in kilogram) gedeeld door het kwadraat van de lengte (in meter)).
- HST: hormonale suppletie therapie.
- LNG-IUD: levonorgestrel bevattend intra-uterine device (synoniem: hormoonspiraal en LNG IUS).
- LNG-IUS: levonorgestrel bevattend intra-uterien systeem.
- Menopauze: de laatste menstruatie in het leven van een vrouw. Deze wordt in retrospect (12 maanden na de laatste menstruatie) vastgesteld.
- OAC: orale anticonceptie.
- Overgang: periode van veranderend menstruatiepatroon en de daaropvolgende menstruatievrije jaren (synoniem: climacterium).
- Perimenopauze: de periode voor de menopauze, waarin de menstruaties veranderen, tot een jaar na de laatste menstruatie.
- POI: premature ovariële insufficiëntie, menopauze leeftijd

Literatuur

- 35 Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Alahdab F, Faubion S, Montori VM, Abu Dabrh AM, Zúñiga Hernández JA, Prokop LJ, Murad MH. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(11):4021-8'
- 40 Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2015;(3):CD002229.
- De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Maturitas 2016;91:153-5.
- 45 Geukes M, van Aalst MP, Robroek SJ, Laven JS, Oosterhof H. The impact of menopause on work ability. Menopause 2012 Mar; 19 (3): 278 b- 82
- Heineman e.a. (red). Obstetrie en gynaecologie. De voortplanting van de mens. Zevende, herziene druk, Reed Business, Amsterdam, 2012
- Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8):CD001500
- 50 NICE Guideline Menopause: Diagnosis and Management. 12 november 2015 [NG23] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>

Patiëntenfederatie Nederland 2016 Rapport 'Hormoonvervangende therapie bij overgangsklachten' Stichting Farmaceutische kerngetallen, 18 september 2014, Pharmaceutisch Weekblad, Jaargang 149 Nr. 38) GRADE Handbook 2013

Startpagina EUG en ZOL

Beoordeeld: volgt

Updates

- 5 In 2025 zal de volgende update worden gepubliceerd:
Hoofdstuk 6. Behandeling EUG: MTX (publicatie volgt)

Waar gaat deze richtlijn over?

10 Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor vrouwen met een tubaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) of Zwangerschap met Onbekende Locatie (ZOL). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De vragen die gesteld moeten worden tijdens de anamnese bij een jonge zwangerschap en bij een ZOL en/of verdenking op een EUG
- Diagnostiek, die bestaat uit de bepaling van het zwangerschapshormoon (hCG) in
15 het bloed en een echoscopie
- Plaats van de transvaginale echo bij de diagnostiek gedurende het eerste trimester van de zwangerschap voor het vaststellen van een EUG
- Waarde van verschillende laboratoriumbepalingen
- Verschillende behandelingsopties voor een EUG, namelijk een afwachtend beleid
20 (monitoren), een behandeling met methotrexaat of een operatie.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor vrouwen met een tubaire EUG of ZOL.

25

Voor patiënten

Bij een normale zwangerschap nestelt de bevruchte eicel zich in de baarmoeder. De medische term voor een buitenbaarmoederlijke zwangerschap is extra-uteriene graviditeit (EUG). Bij een EUG nestelt de bevruchte eicel zich meestal in de eileiders (tubaire EUG),
30 maar kan ook in de eierstokken, baarmoederhals of buikholte zitten. Een patiënt met een EUG kan last hebben van buikpijn en/of bloedverlies bij een positieve zwangerschapstest. Soms zijn er bij echoscopisch onderzoek geen aanwijzingen voor een normale zwangerschap of een miskraam en onduidelijk of er een EUG is. Dan spreekt men van een zwangerschap van onbekende lokalisatie (ZOL).

35

Meer informatie over buitenbaarmoederlijke zwangerschap is te vinden op Thuisarts:

<https://www.thuisarts.nl/buitenbaarmoederlijke-zwangerschap>

40 Meer informatie over buitenbaarmoederlijke zwangerschap is te vinden op de website van Freya (vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen en kinderwens): [Buitenbaarmoederlijke Zwangerschap \(BBZ of EUG\) - Freya](#)

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De richtlijn is opgesteld door een werkgroep bestaande uit
45 gynaecologen. Het patiëntenperspectief is meegenomen door middel van een vragenlijstonderzoek onder patiënten, die is besproken in de richtlijncommissie. Bovendien is de conceptrichtlijn voorgelegd aan de patiëntenvereniging.

50 **Disclaimer**

In de richtlijn Tubaire Extra Uteriene Graviditeit (EUG) en Zwangerschap met Onbekende Locatie (ZOL) is MTX (methotrexaat) geïndiceerd bij een patiënte zonder of met milde klachten, een echobeeld passend bij een EUG en hCG < 5000 IU/L (en hoger dan 1500 IU/L). Tevens kan bij een patiënte met persisterend hCG en een ZOL MTX worden voorgeschreven (hCG > 2000 IU/L).

5

De diagnostiek EUG dient voorafgaand aan behandeling met MTX een (vitale) IUG uit te sluiten. Onverhoopt is gebleken dat bij het strikt volgen van de betreffende stroomdiagrammen, behorende bij de richtlijn men direct van een echografisch verdenking EUG ([fig. 1](#)) naar behandeling EUG ([fig. 3](#)) wordt verwezen. Hierdoor wordt diagnostiek middels herhaalde hCG en echo overgeslagen ([fig. 2](#)).

10

In de tekst van de richtlijn wordt wel aangegeven dat behandeling met MTX alleen kan worden aangeboden na het uitsluiten van een vitale intra-uteriene graviditeit: “voorafgaand aan MTX dient een vitale IUG te worden uitgesloten middels tenminste 2 seriële hCG-bepalingen en herhaalde TVE”.

15

Besloten is dit toe te voegen vooraf aan de start met MTX in de huidige flowdiagrammen. Er zal berichtgeving volgen zodra de betreffende stroomdiagrammen in de richtlijn EUG/ZOL zijn aangepast. Nadere informatie, e-mail: kwaliteit@nvog.nl

Startpagina Premenstrueel Syndroom (PMS)

Beoordeeld: volgt

Updates

5 In 2025 zal de volgende update worden gepubliceerd:

- Module 4.7 Leefstijlaanpassing als behandeling van PMS (publicatie volgt)

In 2020-2023 zijn de volgende updates gepubliceerd:

- 10 • [Hoofdstuk 3 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom](#) (publicatie 14-07-2023)
- [Module 4.1 Ovulatieregming door OAC bij vrouwen met PMS](#) (publicatie 13-11-2023)
- [Module 4.2 Ovulatieregming door GnRH bij vrouwen met PMS](#) (publicatie 14-07-2023)
- 15 • [Module 4.5 Ovulatieregming door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS](#) (publicatie 13-11-2023)
- [Module 4.6 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS](#) (publicatie 13-11-2023)
- [Module 4.8 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS](#) (publicatie 14-07-2023)

20 Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor vrouwen met PMS. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De definitie van PMS
- Op welke manier de diagnose PMS kan worden gesteld
- 25 • De medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen van patiënten met PMS

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

30 Deze richtlijn is primair bedoeld voor gynaecologen. Daarnaast kan de richtlijn ook worden geraadpleegd door huisartsen en andere zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg van vrouwen met PMS.

Voor patiënten

35 Veel vrouwen hebben last van milde klachten voorafgaand aan de menstruatie. Wanneer deze klachten zo hevig zijn dat ze het dagelijks leven belemmeren, kan er sprake zijn van het premenstrueel syndroom (PMS). Hierbij ontstaan lichamelijk en/of psychische klachten in de tweede helft van de menstruatiecycclus. Deze nemen weer af vanaf het begin van de menstruatie. Vele klachten zijn bij PMS beschreven, zoals pijnlijke borsten, een opgeblazen gevoel, prikkelbaarheid of wisselende stemmingen. Naar schatting heeft ongeveer vijf
40 procent van alle vrouwen tussen de 15 en 45 jaar last van PMS.

Meer informatie over PMS is te vinden op Thuisarts:

<http://www.thuisarts.nl/premenstrueel-syndroom/ik-heb-premenstrueel-syndroom>

45 Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de gynaecologen en gezondheidspsychologen. In de beginfase van de richtlijnontwikkeling is een groepsinterview gehouden met een groep patiënten met
50 het premenstrueel syndroom. Het doel was om in kaart te brengen op welke manier de zorg aan deze vrouwen patiëntgericht kan worden gemaakt.

Verantwoording

Algemene gegevens

5 Leeswijzer

De verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elke geprioriteerde richtlijnmodule die is ontwikkeld binnen dit cluster worden geplaatst. De betrokken expertiseleden, de kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de (Wkkgz) en de autoriserende partijen kunnen variëren per richtlijnmodule.

10

Autorisatie en geldigheid

Autorisatiedatum: zie tabel startpagina
 Laatste beoordeeld: zie tabel startpagina
 Geplande herbeoordeling: zie tabel startpagina
 15 Initiatief: Cluster Benigne Gynaecologie

Initiatief en autorisatie

Tabel 1. Initiatief en autorisatie

	Module	Richtlijn	Commentaarfase (voorstel)	Autorisatiefase (voorstel)
1	Herziening: Behandeling EUG: MTX	EUG en ZOL	NVOG, NVZA, Freya + (standaard) externe stakeholders	NVOG, Freya
2	Herziening: HMB: Beeldvormende diagnostiek Alleen update van overwegingen en aanbevelingen.	HMB	NVOG, NVvR, BB4All + (standaard) externe stakeholders	NVOG, NVvR, BB4All
3	Herziening: HMB: Therapeutische hysteroscopie Bevat 2 PICO's.	HMB	NVOG, BB4All + (standaard) externe stakeholders	NVOG, BB4All
4	Nieuw: LNG-IUD in de postmenopauze	MrM	NVOG, PFN en Vuurvrouw + (standaard) externe stakeholders	NVOG, PFN en evt. Vuurvrouw
5	Herziening: Leefstijl aanpassing als behandeling van PMS <i>Multidisciplinaire module met grote groep meelezers van verschillende disciplines. Bevat 3 PICO's. Complexe</i>	PMS	NVOG, NVFB via KNGF, VvOCM, NVD, NIP, NVvP, Endometriose Stichting, PMDD Nederland en NHG + (standaard) externe stakeholders	NVOG, NVFB via KNGF, VvOCM, NVD, NIP, NVvP, Endometriose Stichting en evt. PMDD Nederland

	<i>search. Module wordt in cyclus 3 opgeleverd.</i>			
--	---	--	--	--

Ondersteuning

De ontwikkeling van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling van het cluster

Voor het ontwikkelen van Benigne Gynaecologie cyclus 2 is in 2023 een multidisciplinaire cluster ingesteld. Dit cluster bestaat uit vertegenwoordigers van alle relevante organisaties die betrekking hebben op de zorg voor patiënten met hevig menstrueel bloedverlies, patiënten in de menopauze en patiënten met PMS.

Het cluster Benigne Gynaecologie bestaat uit meerdere richtlijnen, zie [hier](#) voor de actuele clusterindeling. De stuurgroep bewaakt het proces van modulair onderhoud binnen het cluster. De expertisegroepsleden worden indien nodig gevraagd om hun expertise in te zetten voor een specifieke richtlijnmodule.

Het cluster Benigne Gynaecologie cyclus 2 bestaat uit de onderstaande personen. Voor een overzicht per module, zie [Samenstelling van de werkgroep](#). Sommige werkgroepsleden zijn schrijver en mee-lezer bij meerdere modules.

Clusterstuurgroep

(Voorzitter) Timmermans, Mevr. dr. A. (Anne), gynaecoloog, AmsterdamUMC, Amsterdam, NVOG

Breijer, Mevr. dr. M.C. (Merel), gynaecoloog, ADRZ, Goes en Vlissingen, NVOG

Lips, Dhr. dr. D.J. (Daan), gastrointestinaal/oncologisch chirurg met HPB specialisatie, MST, Enschede, NVvH

Radder, Mevr. Dr. C.M. (Celine), gynaecoloog, OLVG, Amsterdam, NVOG

Clusterexpertisegroep

Balk, Mevr. L. (Linda), patiëntenvertegenwoordiger, Stichting PMDD Nederland

Blauw-Hofman, MSc. Mevr. M. (Mayke) de, bekkenfysiotherapeut, Fysio-manuele therapie Overhees, Soest, KNGF-NVFB

Bosch, Mevr. M. (Marlies), patiëntenvertegenwoordiger, Stichting Bekkenbodembodem4All

Bruijn, Mevr. drs. A.M. (Annefleur) de, gynaecoloog i.o. (aios), Spaarne Gasthuis, Haarlem, NVOG

Crul, Mevr. M. (Mirjam), ziekenhuisapotheker, AmsterdamUMC, NVZA

De Bie, Mevr. B.L.F. (Bianca), patiëntenvertegenwoordiger, Endometriose Stichting

Dijken, Mevr. Drs. D. (Dorenda) van, gynaecoloog, OLVG, Amsterdam, NVOG

Dijkstra, Dhr. drs. J. (Jeroen), gynaecoloog, MSB Isala, Zwolle, Meppel, Steenwijk, Kampen en Heerde, NVOG.

Driessen, Mevr. Dr. S.R.C. (Sara), gynaecoloog, Haaglanden Medisch Centrum (HMC), Den Haag, NVOG

Ee, Mevr. I. (Ilse) van, patiëntvertegenwoordiger, adviseur patiëntbelang, Patiëntenfederatie Nederland

Geomini, Mevr. dr. P.M.A.J. (Peggy), gynaecoloog, MaximaMC (MMC), Eindhoven en Veldhoven, NVOG

- Hout, MSc. Mevr. A. (Anja) van den, bekkenoefentherapeut, oefentherapie Cesar Zeist, VvOCM
- Janse, Mevr. Dr. F. (Femi), gynaecoloog, Rijnstate, Arnhem, NVOG
- Janssen, Mevr. dr. C.A.H. (Ineke), gynaecoloog, Groene Hart Ziekenhuis (GHZ), Gouda, NVOG
- 5 Kaijser, Dhr. drs. J. (Jeroen), gynaecoloog, Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam, NVOG
- Knijnenburg, Mevr. J.M.L. (José), patiëntenvertegenwoordiger, Freya
- Kramer, MSc. Mevr. J.A. (Josée), physician assistant gynaecologie, AmsterdamUMC, NAPA
- Lemmers, Mevr. Dr. M. (Marike), gynaecoloog, Jonkerbosch MSB, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ), Nijmegen, NVOG
- 10 Louwers, Mevr. Dr. Y.V. (Yvonne, gynaecoloog, ErasmusMC, Rotterdam, NVOG
- Mello, Mevr. N.M. (Norah) van, gynaecoloog, AmsterdamUMC, NVOG
- Nieuwenhuis, dr. L.L. (Lotte), gynaecoloog, Hagaziekenhuis, Den Haag, NVOG
- Samuels, Mevr. dr. S. (Sanne), gynaecoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch, NVOG
- 15 Schoot, Mevr. Drs. K. (Kim) van der, gz-psycholoog, UMCG, Groningen, NIP
- Schrojenstein Lantman, Mevr. Ir. E.S. (Esther) van, klinisch fysicus, Albert Schweitzer ziekenhuis (ASz), Dordrecht, Zwijndrecht en Sliedrecht en Beatrix Ziekenhuis, Gorinchem, NVKF
- Venmans, Dhr. Dr A. (Alexander), interventieradioloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis
- 20 (ETZ), Tilburg, NVvR
- Vergroesen, Mevr. dr. I.C.M. (Isabelle), gynaecoloog, Medische Kliniek Velsen (MKV), NVOG
- Versluis, MD Dhr. M.A.C. (Marco), gynaecoloog, UMC Groningen, NVOG
- Versteegen, Mr. Dr. G.J. (Gerbrig), klinisch psycholoog en psychotherapeut, UMCG, Groningen, NIP
- 25 Vogel, BSc. A.L. (Aileen) de, diëtist, Diëtistenpraktijk Aileen de Vogel, Dordrecht, NVD
- Vree, Mevr. Drs F.E.M. (Florentien), gynaecoloog, Bergman Clinics, Amsterdam
- Wiersma, dr. T.J. (Tjerk), huisarts en senior wetenschappelijk medewerker NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Utrecht, NHG
- Wilms, Mevr. Dr. F. (Femke), gynaecoloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis (ETZ), Tilburg,
- 30 NVOG

Met ondersteuning van

- Dederen, MSc. dhr. T.A. (Thibaut), junior adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, FMS
- 35 Labeur, MSc. Y.J. (Yvonne), adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, FMS
- Tuijelaars, dr. J. (Jana), adviseur bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, FMS
- Van der Lee, PhD. Mevr. J.H. (Hanneke), senior adviseur bij het Kennisinstituut van de
- 40 Federatie Medisch Specialisten, Utrecht, FMS

Belangenverklaringen

- De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle clusterstuurgroepleden en actief betrokken expertisegroepsleden (fungerend als schrijver en/of meeleezer bij tenminste één van de geprioriteerde richtlijnmodules)
- 5 hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een richtlijnmodule worden
- 10 wijzigingen in belangen aan de projectleider doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van de clusterleden en betrokken expertisegroepsleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Clusterstuurgroep

Tabel 2. Gemelde (neven)functies en belangen stuurgroep

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Timmermans*	Gynaecoloog; Amsterdam UMC; 0.8 fte	Lid commissie kwaliteitsdocumenten NVOG (onbetaald); projectgroep Gynae Goes Green NVOG (onbetaald)	Geen	Geen restricties
Breijer	Gynaecoloog Admiraal De Ruyter Ziekenhuis	Lid commissie kwaliteitsdocumenten NVOG namens pijler gynaecologie, onbetaald	Geen	Geen restricties
Lips	Chirurg, Chirurgencoöperatie Oost-Nederland Enschede, Medisch Spectrum Twente	Medisch Manager, afdeling chirurgie. Medisch voorzitter, Chirurgencoöperatie ChirCON	Proctor, Intuitive Surgical	Geen restricties
Radder	Gynaecoloog te OLVG in Amsterdam, 1.0 fte	Registratiecommissie Obstetrie en Gynaecologie van NVOG, onbetaald Clusterstuurgroep koploperproject richtlijnen 2.0 FMS, betaald	Geen	Geen restricties

*Voorzitter cluster Benigne Gynaecologie

Clusterexpertisegroep

Tabel 3. Gemelde (neven)functies en belangen expertisegroep

Clusterlid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Balk	Bestuurslid Stichting PMDD Nederland (vrijwillig) Ondersteuner Onderzoek bij Gemeente Helmond (24 uur per week).	Freelance online marketeer, Forest Side Concepts	Lotgenoten Stichting PMDD Nederland Vrijwillig onderzoeksmedewerker Erasmuc MC - PERIOD studie (niet gefinancierd)	Geen restricties
Blauw-Hofman, de	Bekkenfysiotherapie werkzaam bij Fysio-manuele therapie Overhees te Soest	Voor de NVFB Sponsorcommissie Huisartsennascholing	Geen	Geen restricties

	ik vervul deze functie namens het KNGF-NVFB (beroepsvereniging Bekkenfysiotherapie)			
Bosch	Stichting Bekkenbodem4All: PR en Belangenbehartiging	'Fotograaf en journalist voor diverse kerkelijke bladen. Soms betaald, meestal niet.	We hebben een informatieve functie als belangenbehartiger voor het welzijn van patiënten met bekkenbodemplachten in het algemeen.	Geen restricties
Bruijn, de	Aios gynaecologie	Geen	Geen	Geen restricties
Crul	Ziekenhuisapotheker Amsterdam UMC	Soncos, Nederlands Platform voor Oncologie, gemandateerd lid namens NVZA (Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers) European Society of Oncology Pharmacy, vice-voorzitter European Cancer Community Foundation, board member University of Tartu, gastdocent palliatieve zorg University of Porto, scientific advisor occupational safety for healthcare workers who handle hazardous medicinal products PAO farmacie docent palliatieve zorg en medicatiebegeleiding European Medicines Agency (EMA) - healthcare professional working party namens ESOP	Geen	Geen restricties
De Bie	Voorzitter en projectleider bij Endometriose Stichting	Geen	In loondienst als projectleider van de Endometriose Stichting Een nieuwe up to date richtlijn voor endometriose zou voor ons als	Geen restricties

			patientenorganisatie van grote toegevoegde waarde zijn voor de verbetering van de behandeling van die patientengroep	
Dijken, van	Gynaecoloog	Onbezoldigd:voorzitter Dutch menopause Society (tot jan 2024);voorzitter Stuurgroep Women's Health NVOG; Lid Projectgroep Vrouwspecifieke aandoeningen NVOG; lid Projectgroep Keuzehulpen menopauze Thuisarts.nl; Bestuurslid European menopause and andropause Society; CAMS bestuur International Menopause Society; mede oprichter netwerk H# (hoofd Hart Hormonen) Lid Raad van Advies Cycle Care; Lid medische Adviesraad Zus en Zorg; docent husiartsenopleiders; Redactieraad website ww.vrouwenindeovergangs.nl ;Bezoldigd: 1x/jaar 3 uur docent verpleegkundig overgangsconsulenten Breederode Hogeschool Mede oprichter H3-Netwerk Hoofd Hart Hormonen voor betere netwerkzorg NL, onbezoldigd.	NWA-ORC Menopause Consortium studie. Is NWO beurs, dus van daaruit gefinancierd	Geen restricties
Dijkstra	Gynaecoloog via MSB Isala	Geen	Mychoiche trial (https://my-choice.eu/en/the-study/) profound, Isala wetenschapsfonds vergelijkende studie tussen verschillende behandelingen voor vrouwen met uterus myomatosis	Geen restricties

Driessen	Gynaecoloog HMC ziekenhuis	Tot december 2024: chef de clinique HMC ziekenhuis Vanaf januari 2025: gynaecoloog HMC ziekenhuis	Geen	Geen restricties
Ee, van	Patientenfederatie Nederland - adviseur patientbelang(fulltime)	Psoriasispatiënten Nederland - coördinator Patiëntenparticipatie en onderzoek(onbezoldigd) - lid centrale redactie(onbezoldigd) - patient-partner(onbezoldigd). Eupati NL - Eupati-fellow en mentor(onbezoldigd) IFPA - patientvertegenwoordiger(onbezoldigd)	Geen	Geen restricties
Geomini	Peggy Geomini, gynaecoloog Maxima MC	Geen	Live demonstratie Novasure endometriumablatie onder lokaal anesthesie voor binnenlandse en buitenlandse collega's die door Hologic worden uitgenodigd. Voor deze werkzaamheden ontvang ik een financiële vergoeding van Hologic ACCEPT studie: kwaliteit van leven onderzoek naar vrouwen met ovariumcyste ZonMW Kwaliteit van leven onderzoek naar vrouwen met ovariumcyste	Geen restricties
Hout, van den	Bekkenoefentherapeut (met afgeronde Master bekkenfysiotherapie) Maatschap Cesar Zeist, praktijk voor Bekken, Bodem en Beweging	Voorzitter platform bekkenoefentherapie VvOCM (vergoeding)	Geen	Geen restricties

Janse	Gynaecoloog Rijnstate Arnhem	Bestuurslid Dutch Menopause Society (onbetaald)	Bestuurslid dutch menopause society	Geen restricties
Janssen	Gynaecoloog GHZ Gouda	Lid externe klachtencommissie HMC, vacatievergoeding	Consortiumstudie Myomex-2, geen projectleider	Geen restricties
Kaijser	Gynaecoloog Ikazia Ziekenhuis, Rotterdam	Cursusinstructeur Echografie van het vergroete ovarium: Nederlandse IOTA cursus. Jaarlijkse eendaagse cursus. Accreditatie via NVOG Kleine financiële vergoeding.	Geen	Geen restricties
Knijnenburg	Directeur bij Freya, vereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen - 32u p/wk - betaald Medewerker communicatie en marketing bij van der Pol- consulting b.v. - 8u p/wk - betaald	Geen	Dienstverband bij de (onafhankelijke) landelijke patiëntenvereniging voor mensen met vruchtbaarheidsproblemen. ZonMW betrokken als patientvertegenwoordiger bij alle studies op gebied fertiliteit RadboudUMC/Goodlife Summer studie - voedingssupplement man Amsterdam UMC Andes studie - PCOS angst, depressie, lichaamsbeeld RadboudUMC/MUMC HMove - sporten en afweersysteem bij miskramen MUMC Murim - herhaalde miskramen en RIF Belangenbehartiger bij patiëntenorganisatie	Geen restricties
Kramer	Physician Assistant benigne gynaecologie AmsterdamUMC	Werkzaam als ZZPer bij zelfstandig behandelcentrum Curilion, 8 uur per 2 weken	Geen	Geen restricties

	8 uur per week detachering OLVG west, menopauze			
Lemmers	Gynaecoloog Jonkerbosch MSB, canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen	Belangenverklarkng tbv module MTX richtlijn EUG Nevenwerkzaamheden: Richtlijn hyperemesis Richtlijn zwangerschapsafbreking 2e trim Richtlijn zwangerschapsafbreking 1e trim Voor de richtlijnen is er een vacatie vergoeding Bestuur Werkgroep Gynaecologische Endoscopie (onbetaald)	Geen	Geen restricties
Louwers	Gynaecoloog Erasmus MC	Geen	Synergy Grant Erasmus MC - PCOS (interne grant) Unrestricted grant Ferring - genetic factors PCOS (geen projectleider) Unrestricted grant MERck - genetic factors POI NWO - MenoPauze consortium (geen projectleider) Ferring genetic factors PCOS Merck genetic factors POI Erasmus MC PCOS clustering NWO MenoPause Consortium	Geen restricties
Mello	Gynaecoloog, Amsterdam UMC	Geen	Geen	Geen restricties
Nieuwenhuis	Gynaecoloog, Hagaziekenhuis	Lid NVOG commissie Echo onderwijs Lid NVOG commissie Preventie	Geen	Geen restricties
Samuels	Gynaecoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis (loondienst)	Geen	Geen	Geen restricties
Schoot	GZ-psycholoog en UMCG	Onderwijs en onderzoek	Boegbeeldfunctie binnen de patiëntendoelgroep	Geen restricties

Schrojenstein Lantman	Klinisch Fysicus, Albert Schweitzer Ziekenhuis	Klinisch fysicus, Rivas Zorggroep	Geen	Geen restricties
Venmans	Interventieradioloog, 1 fte, vakgroep radiologie ETZ ziekenhuis te Tilburg	Wetenschappelijke Commissie Interventie Radiologie (WCIR) Examencommissie NVvR Koploperproject benigne gynaecologie, module embolisatie versus chirurgie bij myomen	Geen	Geen restricties
Vergroesen	Gynaecoloog Medische Kliniek Velsen	Tot maart 2024: Gynaecoloog AUMC, gedetacheerd naar Fondashion Mariadal Bonaire tm maart 2024 Vanaf april 2024: Gynaecoloog medische kliniek Velsen	Geen	Geen restricties
Versluis	Gynaecoloog, UMC Groningen	Geen	Geen	Geen restricties
Versteegen	Klinisch psycholoog-psychotherapeut, UMC Groningen	Hoofdopleider GZ- en Psychotherapie opleiding Postmasteropleidingen Psychologie en Orthopedagogie (PPO) Rijksuniversiteit Groningen	Geen	Geen restricties
Vogel, de	Geregistreerd diëtist en eigenaar Diëtistenpraktijk Aileen de Vogel	Bestuurslid Vrouw en Vruchtbaarheid met daaronder door NVD erkende Kennisnetwerk PCOS, tevens bestuurslid door NVD erkende kennisnetwerk Endometriose. Onbetaald	Werkzaam met de patiëntenpopulatie Erkenning expertise door bijdrage aan de richtlijn	Geen restricties
Vree	Gynaecoloog Bergman Clinics	Geen	Geen	Geen restricties
Wiersma	Senior wetenschappelijk medewerker Nederlands Huisartsen Genootschap. Betaald	Geen	Geen	Geen restricties
Wilms	Gynaecoloog, Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis	Geen	Geen	Geen restricties

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door deelname van relevante patiëntenorganisaties aan de need-for-update, de prioritering en de ontwikkeling van modules. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De conceptrichtlijnmodule is tevens ter commentaar voorgelegd aan de relevante patiëntenorganisaties in de expertisegroep (zie 'Initiatief en autorisatie' onder 'Verantwoording'). De eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

- 10 **Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz**
Bij de richtlijnmodule is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijndatabase).

15

Tabel 4. Kwalitatieve raming

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module [naam]	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module [naam]	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module [naam]	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module [naam]	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

20

De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.

Werkwijze

AGREE

- 25 Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 3.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

30 Need-for-update, prioritering en uitgangsvragen

Tijdens de need-for-update fase (september-oktober, 2023) inventariseerde het cluster de geldigheid van de richtlijnmodules binnen het cluster. Ook was er de mogelijkheid om nieuwe onderwerpen aan te dragen die aansloten bij één (of meerdere) richtlijn(en) behorend tot het cluster. Naast de partijen die deelnemen aan de stuur- en expertisegroep zijn hier ook andere stakeholders voor benaderd.

35

Deze betrokken partijen betroffen:

Beroepsvereniging Verzorgenden Verpleegkundigen (V&VN)

Endometriose Stichting

- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)
- KBO-PCOB (samenwerkingsverband inmiddels opgeheven)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)
- 5 Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA)
- Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
- Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) via NIV
- 10 Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF)
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)
- 15 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)
- Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
- Nederlandse Vereniging voor Vulva Pathologie (NVvVP)
- Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging voor Seksuologie (NVVS)
- 20 Stichting Bekkenbodem4All (BB4All)
- Vereniging van Klinische Genetica Nederland (VKGN)
- Vereniging van Oefentherapeuten Cesar en Mensendieck (VvOCM)
- Vuurvrouw
- Werkgroep Psychosomatische Obstetrie en Gynaecologie (WPOG)
- 25 Zelfstandige Klinieken Nederland (ZKN)
- Zorginstituut Nederland (ZiNL)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

30 In de 1^e cyclus is per richtlijnmodule aangegeven of deze geldig is, herzien moet worden, kan vervallen of moet worden samengevoegd. In de 2^e cyclus is dit overzicht van cyclus 1 opnieuw beoordeeld door de stuurgroep. De richtlijnmodules die mogelijk herzien moesten worden, werden doorgezet naar de prioriteringsronde. Ook suggesties voor nieuwe richtlijnmodules (afkomstig van de uitvraag bij bovenstaande stakeholders en expertiseleden) werden doorgezet naar de prioriteringsronde.

35 De prioriteringsronde is uitgevoerd door de stuur- en expertisegroep, en gebundeld per vereniging. Daarna werd de RE-weighted Priority-Setting (REPS) – tool gebruikt, om tussen verenigingen te ranken. De uitkomst (ranklijst) van de schriftelijke prioritering werd gebruikt als uitgangspunt voor de discussie. De definitieve top-5 is afgestemd door de stuurgroep.

40 Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde het cluster welke uitkomstmaten relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd.

45 Het cluster waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde het cluster tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

50 Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren'. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd indien mogelijk gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding). GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

20

Tabel 5. Gradaties voor de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in een richtlijnmodule volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met

30

betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

5 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen 10 (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

15 Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door het cluster wordt toegekend aan de 20 overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. Het cluster heeft 25 bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of 30 conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd 35 van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

Tabel 6. Sterkte van de aanbevelingen

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.

Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.
--------------------	--	--

Organisatie van zorg

5 Bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur).
 10 Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de richtlijnmodule
 Organisatie van zorg.

Commentaar- en autorisatiefase

15 De conceptrichtlijnmodule werd voorgelegd aan alle partijen die beschreven zijn in Tabel 1. Initiatief en autorisatie (dit voorstel is vooraf met alle betrokken partijen afgestemd). De commentaren werden verzameld en besproken met het cluster. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door het cluster. De definitieve richtlijnmodule werd ter autorisatie of goedkeuring voorgelegd aan de partijen die beschreven staan bij 'Initiatief en autorisatie' onder 'Verantwoording'.

Literatuur

- 20 Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- 25 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- 30 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- 35 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- 40 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 45

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.

http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

5 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. J Clin Epidemiol. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.

10 Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/design/client/handbook/handbook.html.

15