Premenstrueel syndroom (PMS): Een adaptatie van de Duodecim richtlijn naar Belgische zorgcontext

Masterproef huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2015 – 2017

Nathalie Theunissen, Katholieke Universiteit Leuven
Promotor: Prof. Dr. Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen
Praktijkopleider: Dr. Bart Van Balen, Berchem

ABSTRACT

Premenstrueel syndroom: Een adaptatie van de Duodecim richtlijn naar Belgische zorgcontext

Nathalie Theunissen, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen

Context

In deze masterproef wordt de Finse Duodecim richtlijn 'Premenstrual syndrome' aangepast aan de Belgische zorgcontext met behulp van EBMPracticeNet. Na deze adaptatie wordt het geïmplementeerd in de huisartsenpraktijk.

Onderzoeksvragen

In het project van adaptatie van de Duodecim richtlijn werden twee huisartsen-in-opleiding aangesteld. Er werden vier klinische vragen geformuleerd waarbij aan de hand van het PIPOH-model (Patient population Intervention Professionals Outcome Healthcare setting) antwoorden werden gezocht. Deze masterproef geeft antwoord op de volgende klinische vragen: 'Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?' en 'Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?'. De masterproef van Helen van der Valk buigt zich over de overige twee klinische vragen, met name 'Welke levensstijlaanpassingen en/of voedingssupplementen zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?' en 'Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandelingen van premenstruele aandoeningen?'

Methode

Beide onderzoekers deden onafhankelijk van elkaar een literatuurstudie met nationale en internationale bronnen van EBMPracticeNet werden geraadpleegd. Deze gaven antwoord op de klinische vragen (stap 1 – 2). Uit de gevonden literatuur werden twee richtlijnen weerhouden die de beide onderzoekers evalueerden door middel van de AGREE II tool (stap 3 – 4.1). Hierna werden de richtlijnen gewaardeerd op de inhoud, de courantheid, de samenhang en de toepasbaarheid (stap 4.2 – 4.5). Dan werden er samen beslissingen genomen betreffende de noodzaak om de oorspronkelijke richtlijn te adapteren (stap 5). Na deze stappen werd het geheel nagelezen door de leescommissie van EBMPracticeNet (stap 6). Daarna volgde het adaptatieproces van de aanbeveling waarbij er ook een GRADE (graad van aanbeveling) werd toegekend (stap 7). Hierna was het implementatieproces waarbij de richtlijn voorgesteld werd aan Belgische huisartsen door middel van een PowerPoint. Tijdens deze peer review werd er ook getoetst naar haalbaarheid en toepasbaarheid van de richtlijn. Als laatste werd er een praktijkconsensus geformuleerd in de opleidingspraktijk.

Resultaten

Er werden aanbevelingen geformuleerd die antwoord geven op de klinische vragen. Deze richtlijn zal worden gepubliceerd op EBMPracticeNet na goedkeuring. Hierdoor wordt deze informatie beschikbaar voor Belgische huisartsen die werken met een elektronisch medisch dossier.

Conclusies

Als kernaanbeveling betreffende diagnostiek van premenstrueel syndroom wordt aangegeven dat de patiënte minstens één psychische en één lichamelijke symptoom moet hebben tijdens vijf dagen

voor de menstruatie. De symptomen moeten verdwijnen binnen drie à vier dagen na de start van de menstruaties en niet vroeger dan dag 13 van de menstruele cyclus terugkomen. Verder kan een klachtendagboek worden bijgehouden door de patiënte gedurende twee opeenvolgende menstruele cycli. Dit is de meest betrouwbare manier om de symptomen en hun verhouding met de menstruele cyclus te beoordelen. Als laatste criterium moeten de symptomen interfereren met het normale leven.

Als behandeling kan men ovulatieremming opteren. Gecombineerde orale anticonceptie (OAC) inhibeert de ovulatie waardoor de symptomen kunnen verminderen bij sommige patiënten. Gecombineerde OAC met drospirenon verlicht ernstige symptomen van PMS . Hierbij is er een vier dagen in plaats van zeven dagen hormoonvrij interval. In de tweede lijn kan GnRH analogen worden overwogen. Ze onderdrukken de ovariële functie wat resulteert in een postmenopauzale status waarbij PMS symptomen verminderen. Als gevolg ontstaan ook andere menopauzale symptomen en het risico op osteoporose. Deze kunnen verminderd worden door oestrogenen/progestagenen toe te voegen aan de behandeling (hormonal add-back therapy).

Trefwoorden
ICPC2: X09 Niet gespecificeerde premenstruele symptomen
ICD10: N94.9 Niet gespecificeerde premenstruele symptomen

Contact
nathalie_theunissen@hotmail.com

DANKWOORD

Ik zou graag onze promoter, prof. Dr. Paul Van Royen, bedanken voor zijn steun, zijn inbreng, zijn begeleiding van deze masterproef huisartsgeneeskunde.

Ook geef ik dank aan de leden van EBMPracticeNet (ik denk vooral aan dr. Nicolas Delvaux, Martine Goossens) voor de verduidelijking van het handboek met workshops, voor de constructieve feedback tijdens de overlegmomenten en voor jullie inspanning om dit proces goed te begeleiden.

Verder bedankt ik graag mijn praktijkopleider, Dr. Bart Van Balen, voor al zijn steun tijdens dit proces, voor zijn aanwezigheid als ik hem nodig had. Ook dank aan de LOK-groep LOUISA te Deurne en de seminarie-groep van Dr. Frieda Mast en Dr. Marie-Ann Van Bogaert te Hoboken voor jullie tijd en inbreng tijdens de peer-review. De artsen van de opleidingspraktijk Fruithof verdienen ook zeker een vermelding in mijn dankwoord omwille van hun bijdrage en inspanning voor het realiseren van dit werk.

Als laatste bedankt ik graag mijn collega Helen van der Valk voor de aangename en productieve samenwerking.

INHOUDSTABEL

Abstract 1
Dankwoord 3
1. Inleiding 6
1.1. Keuze van de masterproef 6
1.2. Toelichting van het onderwerp en epidemiologie 6
1.3. Kernproblemen 7
1.4. Doelstellingen 7
2. Methodologie 7
2.1. Screeningsfase 7
2.1.1.Definiëring van de klinische vragen 7
2.1.2.Literatuurstudie 8
2.1.3.Screening van de gevonden richtlijnen 9
2.1.4.Waardering van de geselecteerde richtlijnen 9
2.1.5.Selectie van de aanbevelingen 10
2.1.6.Nazicht door leescommissie 10
2.2. Adaptatiefase 10
2.3. Implementatiefase 10
2.3.1. Peer-review 10
2.3.2.Praktijkconsensus 11
3. Resultaten 11
3.1. Ontwikkeling van de geadapteerde richtlijn 11
3.1.1.Literatuurstudie 11
3.1.2.ADAPTE-procedure tot een eerste versie van de aanbeveling 12
3.1.3.Implementatie: Peer review 12
3.1.4.Finale versie aanbeveling, de geadapteerde richtlijn voor EBMPracticeNet 15
3.2. Implementatiefase: Formuleren van een praktijkconsensus 16
3.2.1.Voorbereiding 16
3.2.2.Aflijnen van het onderwerp 16
3.2.3.Beschrijving van de dagelijkse praktijk in een casus 16
3.2.4.Analyse van het kwaliteitsprobleem 17
3.2.5.Formuleren van de praktijkconsensus 17
4. Discussie 18
4.1. Inzichten 18
4.2. Sterktes en beperkingen 18
4.2.1.Sterktes 18
4.2.2.Beperkingen 19
5. Besluit 19
6. Referenties 20

Bijlage 1: De geadapteerde richtlijn 21
1. Klinische vragen 21
2. Kernboodschap 21
2.1. Aanbevelingen 21
2.2. Sterkte van aanbeveling in vorm van GRADE 21
3. Toelichting tot de aanbeveling 22
3.1. Klinische vraag 1 22
3.1.1. Praktische toelichting tot de kernboodschappen 22
3.1.2. Kritische opmerking met betrekking tot implementatie 23
3.2. Klinische vraag 2 23
3.2.1. Praktische toelichting tot de kernboodschappen 23
3.2.2. Kritische opmerking met betrekking tot implementatie 24
4. Basis voor aanbeveling 25
4.1. Klinische vraag 1 25
4.1.1. Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid 25
4.1.2. Beschrijving van aanvullende informatie 25
4.1.3. Beschrijving van consensus procedures om tot besluit te komen 25
4.2. Klinische vraag 2 26
4.2.1. Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid 26
4.2.2. Beschrijving van aanvullende informatie 26
4.2.3. Beschrijving van consensus procedures om tot besluit te komen 26
5. Peer-review proces 27
6. Planning voor update 28
7. Referenties 28
8. Lijst van auteurs en belangenvermengingen 29

Bijlage 2: Resultaten van AGREE II 30

Bijlage 3: PowerPoint presentatie voor de peer review 33

Bijlage 4: Protocol Ethische Commissie 41

Bijlage 5: Goedkeuring Ethische Commissie 43

1. INLEIDING

1.1. Keuze van het onderwerp

Bij de specialisatie huisartsgeneeskunde dient er een masterproef gemaakt te worden. Hierbij hadden we de keuze zelf een onderwerp te zoeken en daarover iets te maken. Een andere mogelijkheid was om deel te nemen aan het project van de adaptatie van een Duodecim richtlijn. Ik had hierover gesproken met de andere HAIO in de praktijk die gekozen had voor het Duodecim project. Hij sprak over de voordelen van gecontroleerd werken met deadlines en samenwerken met andere HAIO naar keuze. Het gestructureerde proces met de matrix, stappenplan en deadlines vond ik boeiend aangezien je perfect wist wat er van u verwacht werd op elke moment in het proces. Het was voor mij ook een manier om ook tijdens de drukke winterperiodes bezig te blijven met de masterproef. Verder sprak het samenwerken met een collega HAIO naar keuze me ook enorm aan. Zo kan je elkaar inspireren en motiveren om er een mooi werkstuk van te maken. Verder kan er ook feedback gegeven worden aan elkaar aangezien je in dezelfde fase van hetzelfde proces zit. Tijdens de informatieve sessie over Duodecim project werd het ook duidelijk dat je bijdraagt aan de database van EBMPracticeNet. Dit alles sprak mij enorm aan. Je zou deel uit maken van een groot project waarbij alle huisartsen toegang hebben tot een richtlijn die jij hebt aangepast aan actuele Belgische zorgcontext. Verder vond ik het interessant om te weten te komen hoe het in zijn werk gaat om een richtlijn te maken. Dit proces leren kennen was voor mij ook een grote meerwaarde. Op basis van deze argumenten ging ik het engagement aan om deel te nemen aan het Duodecim project samen met een vriendin, collega HAIO, Helen van der Valk.

Na de inschrijving voor deelname aan dit project kregen we een lijst met onderwerpen waarvoor een adaptatie van de Duodecim richtlijn nodig was. Initieel werd er afzonderlijk naar deze lijst gekeken en maakten we elk onze top vijf. Dan legden we deze samen om te kijken welke onderwerpen we gemeenschappelijk hadden. Met deze lijst gingen we naar onze opleidingspraktijken om na te gaan welk onderwerp zij het meest relevant/interessant vonden. Hieruit kwam onze top drie die we voorlegden aan Martine Goossens. Zij kende iedere groep van het Duodecim project een onderwerp toe rekening houdend met hun voorkeur. Wij kregen het onderwerp ‘Premenstrueel Syndroom’ wat inderdaad in onze top drie stond aangezien we beide wel voeling hebben met gynaecologische pathologie en deze topic ondersteund werd door de opleidingspraktijk.

1.2. Toelichting van het onderwerp en epidemiologie

Premenstrueel syndroom is een cluster van lichamelijke en psychische symptomen die optreden vijf dagen voorafgaand aan de menstruatie en duren tot drie à vier dagen na de start van de menstruaties. Epidemiologische studies schatten dat 5% van alle ovulatoire vrouwen te kampen hebben met ernstige premenstruele symptomen die kaderen in het premenstrueel syndroom. Nationaliteit en etniciteit zou geen invloed hebben op dit cijfer.

De hypothese achter dit syndroom is het volgende: er zou een abnormale neurotransmitter respons zijn waarbij onder andere het GABA -en serotoninerg systeem een rol spelen. Deze abnormale reactie is op een fysiologisch normaal hormonale schommeling tijdens de cyclus. Zo zou er bij PMS-

patiënten tijdens de luteale fase een lagere serotonine-serum-spiegel, lagere opname van serotonine in bloedplaatjes en hogere concentratie afbraakproduct van serotonine in liquor aanwezig zijn. De oorzaak van deze abnormale respons op een fysiologisch hormonale fluctuatie is ongekend. Er zou wel een belangrijke genetische component zijn.

Dus enkel ovulerende vrouwen hebben deze normale hormonale fluctuaties waarop een abnormale respons ontstaat. Dus meisjes voor de menarche, vrouwen onder hormonale anticonceptie, zwangere vrouwen en postmenopauzale vrouwen kunnen geen premenstrueel syndroom hebben. Deze groep vrouwen omvat de meerderheid van alle vrouwen dus enkele de vrouwen die niet binnen deze groep vallen kunnen de diagnose PMS krijgen.

Doordat er bij premenstrueel syndroom zowel lichamelijk klachten (o.a. oedeem en mastalgie) als psychische klachten (o.a. stemmingswisselingen en concentratieverlies) zijn, voelen de patiënten zich snel onbegrepen. Om deze reden is het belangrijk dat de hulpverlener de klachten erkent als zijnde serieus en enorm belastend. Door erkenning te geven aan de lijdensdruk van de patiënten, kunnen zij beter omgaan met deze aandoening.

1.3. Kernproblemen

Premenstrueel syndroom heeft een uitgebreide lijst van differentiaal diagnoses aangezien zowel lichamelijke als psychische symptomen hieronder vallen. Vaak wordt niet ingegaan op het cyclisch patroon van de klachten waardoor de diagnose van premenstrueel syndroom gemist wordt en patiënten zich onbegrepen voelen.

Verder komen huisartsen niet meer vaak in contact met premenstruele symptomen aangezien het merendeel van de vruchtbare vrouwelijke bevolking onder hormonale anticonceptie staat. Door weinig patiënten te zien met premenstruele klachten, verdwijnt de diagnose PMS bij veel huisartsen van het diagnostisch landschap bij bijvoorbeeld surmenage klachten.

1.4. Doelstellingen

Het doel van deze masterproef is de Finse Duodecim richtlijn over premenstrueel syndroom aan te passen aan de huidige Belgische zorgcontext. Bij integratie in EBMPracticeNet van deze geadapteerde richtlijn wordt deze toegankelijk voor de huisartsen via de Evidence Linker in het elektronisch medische dossier. Op deze manier wordt de kennis betreffende dit onderwerp bijgebracht waardoor de kwaliteit van de huisartsgeneeskunde wordt verbeterd.

2. METHODOLOGIE

2.1. Screeningsfase

2.1.1.Definiëring van de klinische vragen

Om een efficiënte zoektocht naar goede literatuur te starten, stelden beide onderzoekers in samenspraak met de promotor vier klinische vragen op. In de literatuur gingen we op zoek naar de

antwoorden over diagnostiek, hormonale behandeling, psychische behandeling en nuttige levensstijlaanpassingen. Om dieper in te gaan op deze klinische vragen stelden we PIPOH's (Patient population, Intervention, Professionals, Outcome, Healthcare setting) op. Dit deden we bij iedere klinische vraag waardoor we onze literatuurstudie konden starten (stap 1).

Klinische vraag 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?
Patient/Population: vrouwen tijdens vruchtbare leeftijd
Interventions: symptomen / tekens / technisch onderzoek
Professionals: huisarts
Outcomes: diagnose van PMS
Healthcare Setting: eerste lijnszorg in België

Klinische vraag 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?
Patient/Population: vrouwen met PMS
Interventions: Ovulatieremming door middel van OAC, GnRH-analogen, progestagenen, oestrogenen, chirurgische verwijdering van ovaria
Professionals: huisarts
Outcomes: daling van aantal episodes van PMS
Healthcare Setting: eerste lijnszorg in België

Klinische vraag 3: Welke levensstijlaanpassingen en/of voedingssupplementen zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

Klinische vraag 4: Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandelingen van premenstruele aandoeningen?

De eerste twee klinische vragen worden verder uitgewerkt in deze thesis. Voor de laatste twee klinische vragen verwijs ik graag naar de masterproef van Helen van der Valk.

2.1.2.Literatuurstudie

Om antwoord te vinden op deze klinische vragen werden er zowel nationale als internationale bronnen bekeken. Voor de internationale literatuurstudie werd er gezocht op Guidelines International Network (GIN), Clinical Knowledge Summaries (CKS), National Institute fot Health and Care Excellence (NICE), Trip Database enzovoort. Als nationale databanken werden onder andere Federaal kenniscentrum voor gezondheidszorg (KCE), Minerva, Farmaka, Belgische Centrum voor Therapeutische Informatie (BCFI) geraadpleegd (stap 2).

Gezien de beperkte recente literatuur over het onderwerp premenstrueel syndroom werden er geen exclusie-criteria gebruikt buiten de voor de hand liggende zoals de exclusie van mannen en anovulatoire vrouwen (waardoor ook de leeftijd van de vrouwen meespeelt).

Als trefwoorden werden onder andere de volgende gebruikt 'premenstrual syndrome' 'premenstrual dysphoric disorder' 'PMS' 'PMDD' 'premenstrual syndrome diagnosis' 'premenstrual syndrome hormonal treatment' 'premenstrual syndrome GnRH analogues'. Met deze zoektocht die beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar deden, werden er slechts twee richtlijnen gevonden.

2.1.3.Screening van de gevonden richtlijnen

Onafhankelijk van elkaar werden de titels en de abstracts door beide onderzoekers gelezen. Er werd gecontroleerd of de gevonden richtlijnen antwoord gaven op de vier klinische vragen. In tweede tijd werden de richtlijnen gescreend op hun kwaliteit aan de hand van drie items van AGREE II (namelijk item 7, 9 en 23). Na deze screening (stap 3) konden de twee richtlijnen behouden worden om verder te gaan naar de volgende fase, namelijk waardering van de richtlijnen door middel van het AGREE II instrument.

2.1.4.Waardering van de geselecteerde richtlijnen

Beide onderzoekers doorliepen voor elke richtlijn het AGREE II instrument waarbij de richtlijn beoordeeld werd aan de hand van 23 items over 6 domeinen (stap 4.1). Deze domeinen ontfermen zich over "onderwerp en doel", "betrokkenheid van de belanghebbenden", "methodologie", "helderheid en presentatie", "toepassing" en "onafhankelijkheid van de opstellers". De 23 items zijn verdeeld over deze 6 domeinen en krijgen elk een score van 1 – 7 waarbij 1 het minste en 7 het meeste is. Na deze allemaal werden doorlopen, werd er een globale score toegekend aan de richtlijn. Nadien kwamen de twee onderzoekers samen om de scores te overlopen om bij een verschillende score tot een consensus te komen. Beide richtlijnen behaalden goede scores waardoor deze weerhouden werden in de verdere uiteenzetting van deze masterproef (zie bijlage 2).

Vervolgens namen we deze twee richtlijnen door om de antwoorden op de klinische vragen te vinden. Deze werden dan overgenomen in de matrix waarbij er ook de onderliggende evidentie, niveau van evidentie (level of evidence) en graad van aanbeveling (GRADE of recommendation) werden genoteerd als stap 4.2. De matrix dient als hulpmiddel om de stappen die werden doorlopen overzichtelijk weer te geven.

Tijdens de volgende stappen (4.3 – 4.5) werden de richtlijnen beoordeeld op hun courantheid, samenhang en toepasbaarheid. Bij stap 4.3 werd er verder gezocht naar recentere literatuur om de richtlijnen zo nodig te actualiseren en aan te vullen. Stap 4.4 ontfermt zich over de samenhang van de aanbeveling. Hierbij werd de zoekstrategie gebruikt voor opstelling van de richtlijn nagekeken. Verder werd er gekeken naar de manier waarop de schrijvers de evidentie hebben geïnterpreteerd. En als laatste onderdeel in deze stap werd er nagegaan of de interpretatie van de evidentie overeenkomt met de aanbeveling. In de volgende stap (4.5) beoordeelden we de toepasbaarheid van

de richtlijn in de eerstelijnszorg van België. Om toepasbaar beoordeeld te worden, werd er rekening gehouden met de voorkeuren en verwachtingen van de patiënten, met kosten-baat analyse met aandacht voor terugbetaling en met potentiële risico's of neveneffecten.

2.1.5.Selectie van de aanbevelingen

Tijdens stap 5 werden de verschillende beoordelingen overlopen en namen we de beslissing om de Duodecim richtlijn al dan niet aan te passen. Bij adaptatie werd er beslist welke richtlijnen/literatuur er gebruikt werd om de Duodecim richtlijn aan te passen. Hierbij kregen we hulp van onze promotor aangezien deze stap de belangrijkste stap in ons proces is. Van prof. Dr. Paul Van Royen kregen we het advies enkel te adapteren bij grootschalige incongruenties met de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. Kleine verschillen of nuances konden opgenomen worden in het uitschrijven van de geadapteerde richtlijn.

2.1.6.Nazicht door leescommissie

Na al deze stappen te hebben doorlopen, werd onze matrix opgestuurd naar EBMPracticeNet ter nalezing van het proces. Dit diende als tussentijdse evaluatie van de procedure.

2.2. Adaptatiefase

De aanbevelingen van de Duodecim richtlijn werden vergeleken met deze van de weerhouden richtlijnen waarvan er een uiteenzetting werd gemaakt in de matrix. Door met de matrix te werken werd deze vergelijking vergemakkelijkt. Hierbij werd er rekening gehouden met het niveau van bewijskracht ('level of evidence') en met de graad van aanbeveling ('GRADE of recommendation'). Hieruit kon de conclusie worden getrokken dat de oorspronkelijke Duodecim richtlijn correct maar onvolledig was. Hierdoor werd de beslissing genomen om de Duodecim richtlijn niet aan te passen maar aan te vullen.

2.3. Implementatiefase

2.3.1. Peer-review

Er werd een presentatie gehouden waarbij de aanbevelingen werden voorgesteld om de richtlijn te kunnen toetsen bij huisartsen. Dit deden we aan de hand van een PowerPoint presentatie waarbij er gepeild werd naar de voorkennis van de deelnemende huisartsen (in-opleiding) door middel van meerkeuzevragen. Verder werd er ruimte voorzien voor discussie waarbij bedenkingen en opmerkingen konden geuit worden. Deze werden nauwkeurig genoteerd om te kunnen meenemen in verdere evaluatie. Verder werd er per klinische vraag ook gepolst naar de toepasbaarheid van de aanbeveling door de deelnemers een Likert-schaal te laten invullen op een antwoordformulier. Hierbij hadden ze de optie om de aanbeveling te scoren als 'niet toepasbaar', 'minder toepasbaar', 'neutraal', 'toepasbaar' of 'makkelijk toepasbaar'.

De presentatie werd gegeven met collega Helen van der Valk aan één seminarie groep en aan één LOK groep.

Na deze twee presentaties werden alle ingevulde formulieren verzameld met de antwoorden op de voorkennisvragen, toepasbaarheid en bemerkingen. In deze tijd werden de notities van deze presentatie met de discussiepunten ook nauwkeurig bestudeerd. Deze blijven in bezit van de onderzoekers en kunnen indien gewenst opgevraagd worden.

2.3.2.Praktijkconsensus

De laatste fase van deze masterproef was het implementeren van de richtlijn in de opleidingspraktijk. Dit was in de groepspraktijk Fruithof waarbij er 9 huisartsen werken en één andere HAIO. Van de huisartsen zijn er zes mannelijk en drie vrouwelijk, ook de HAIO is vrouwelijk. Voor de leeftijd is er een distributie waarbij er drie artsen boven de 60 jaar zijn, één arts een 50-plusser is en vijf artsen in hun veertigerjaren zitten. Er werd gekozen om de aanbeveling rond diagnostiek te analyseren via het visgraatmodel. Op deze manier kon ik de problemen met implementatie van de richtlijn onderzoeken. Rechts van de visgraat werd het gevolg beschreven, namelijk het niet toepassen van de richtlijn. De problemen die hierbij werden ervaren, werden als links beschreven onder elk domein. De domeinen die een rol spelen bij het al dan niet toepassen van de richtlijn zijn de arts, de patiënt, de methode, het materiaal en externe factoren.

De onderdelen van het formuleren van een praktijkconsensus zijn de volgende:

- Voorbereiding
- Aflijning van het onderwerp
- Beschrijving van de dagelijkse praktijk in een casus
- Analyse van het kwaliteitsprobleem aan de hand van het visgraatmodel
- Formuleren van een praktijkconsensus

3. RESULTATEN

3.1. Ontwikkeling van de geadapteerde richtlijn

3.1.1.Literatuurstudie

We startten onze zoektocht naar richtlijnen over premenstrueel syndroom op diverse EBM-databanken zoals GIN, NICE en tripdatabase. Hierbij werden twee richtlijnen, twee clinical knowledge summary (CKS) en drie evidence summary gevonden. De twee gevonden richtlijnen waren:

1) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Green-top guideline number 48. Management of premenstrual syndrome. 2007
2) Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Richtlijn premenstrueel syndroom. 2011

Daarna werden de gevonden richtlijnen getoetst op basis van kwaliteit waardoor we de twee aanbevelingen konden weerhouden. Voor deze kwaliteitscontrole vulden we apart het online formulier van AGREE II in waarbij we de richtlijn op 23 criteria dienden te scoren. Beide richtlijnen behaalden een goede score waardoor ze verder gebruikt konden worden in onze masterproef om de Duodecim richtlijn over premenstrueel syndroom aan te passen.

3.1.2.ADAPTE-procedure tot een eerste versie van de aanbeveling

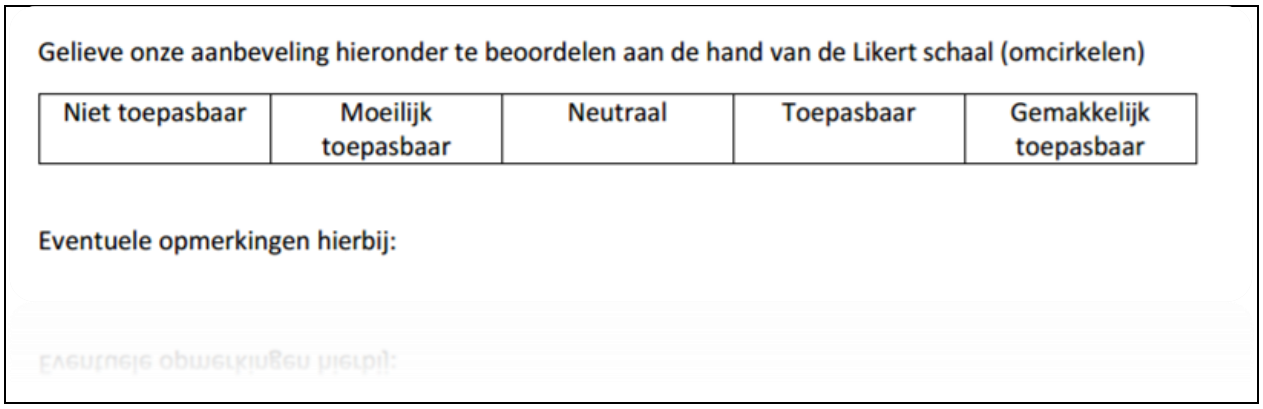
In de matrix, namelijk van stap 4.2 tem 4.5, werd de volledige ADAPTE-procedure in detail gewerkt. Deze uiteenzetting werd voor elke klinische vraag gedaan door de verantwoordelijke onderzoeker. Deze stappen werden doorlopen voor de twee weerhouden richtlijnen en voor de Duodecim richtlijn. Als eerste stap van de ADAPTE-procedure inventariseerden we de inhoud van de aanbevelingen. Daarna werden de aanbevelingen gewaardeerd op hun courantheid en dan op hun samenhang. In de laatste stap werden de aanbevelingen beoordeeld op hun toepasbaarheid. Zo nodig werd er bijkomende informatie toegevoegd aan iedere stap. Finaal werd er voor de geadapteerde richtlijn een beschrijving toegevoegd van de gebruikte evidentie, van eventuele bijkomende informatie en van de consensus procedure voor iedere klinische vraag.

3.1.3.Implementatie: Peer review

Als eerste mochten we onze masterproef toetsen aan de seminariegroep van beide onderzoekers (Helen van der Valk en Nathalie Theunissen) op dinsdag 13/12/2016 te Hoboken. Hierbij waren er 9 huisartsen-in-opleiding (HAIO's) aanwezig en 1 stage-coördinator (STACO). De volgende maand vond onze tweede peer review plaats in de lokale kwaliteitsgroep (LOK) Louisa op woensdag 18/01/2017 te Deurne. Tijdens deze voorstelling waren er 13 huisartsen aanwezig. Voor deze stap in het proces werd er een PowerPoint presentatie gemaakt die door beide onderzoekers werd voorgesteld. Op deze manier konden alle vier de klinische vragen gebracht worden door de verantwoordelijke onderzoeker waardoor het publiek een volledige richtlijn aangeboden kregen. De onderzoeker die niet aan het woord was, maakte notities van het deel van de collega.

Tijdens de presentatie bouwden we na iedere klinische vraag tijd in om discussie toe te laten. Deze kwam in beide groepen snel tot stand. De discussies gingen onder andere over prevalentie van PMS, de wijze en tijdspanne van diagnostiek, kostprijs van medicatie, toepasbaarheid van medicatie in eerste lijn enzovoort.

Vooral de toepasbaarheid van de geadapteerde richtlijn wilden we toetsen tijdens de peer reviews. Hierbij maakten we gebruik van de Likert-schaal. Bij iedere aanbeveling vroegen we aan de artsen om deze in te vullen met de mogelijkheid hun opmerkingen erbij te noteren.



Gelieve onze aanbeveling hieronder te beoordelen aan de hand van de Likert schaal (omcirkelen)

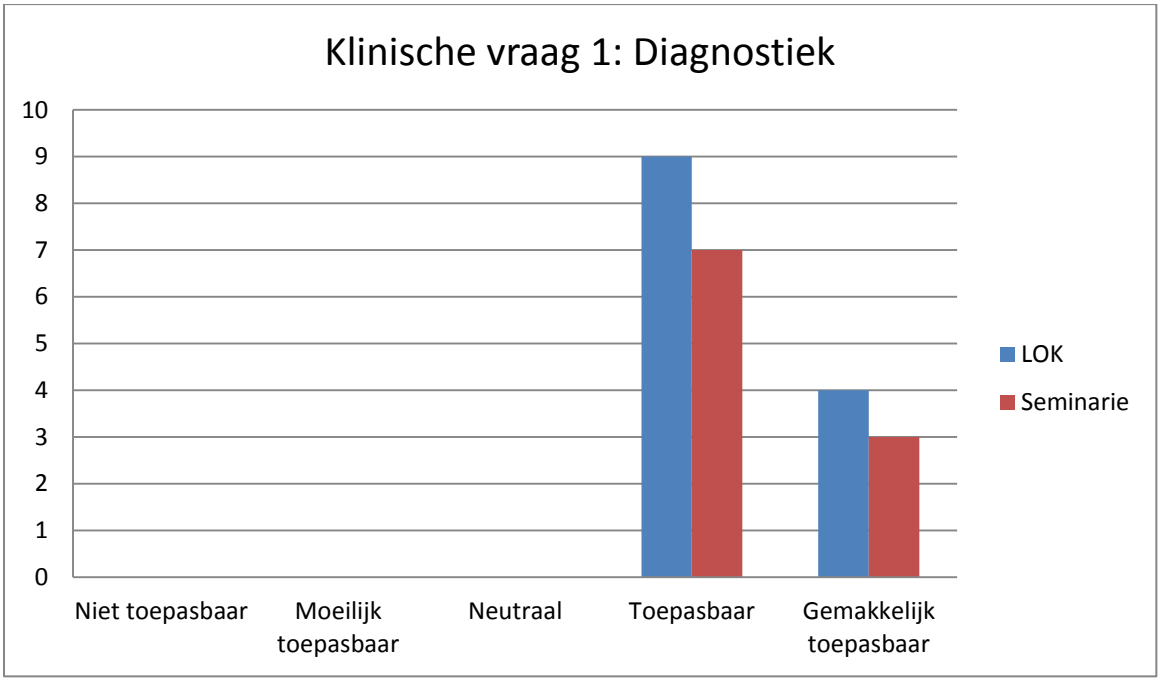
Niet toepasbaar	Moeilijk toepasbaar	Neutraal	Toepasbaar	Gemakkelijk toepasbaar

Eventuele opmerkingen hierbij:

Hieronder volgen de resultaten van de toepasbaarheid van de aanbevelingen per klinische vraag volgens de LOK groep en volgens de seminariegroep:

Klinische vraag 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?

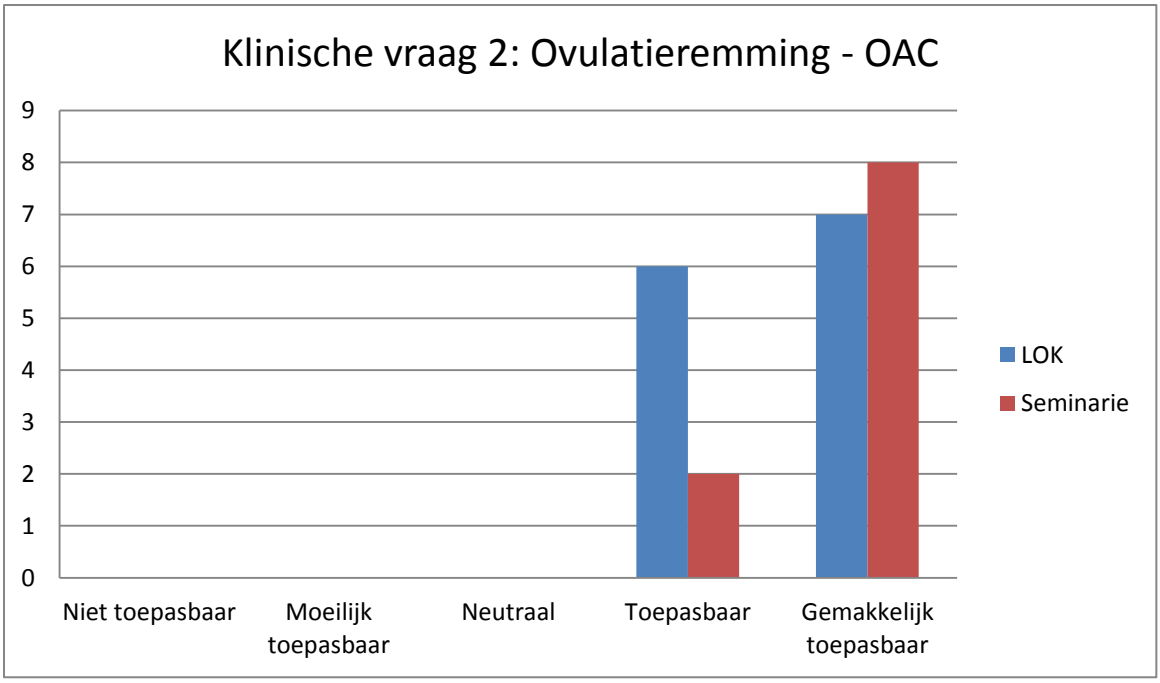
1) De patiënte moet minstens één psychische en één lichamelijke symptoom hebben tijdens vijf dagen voor de menstruatie. (1C)
2) De symptomen moeten verdwijnen binnen drie à vier dagen na de start van de menstruaties en niet vroeger dan dag 13 van de menstruele cyclus terugkomen. (1C)
3) Een klachtendagboek die wordt bijgehouden door de patiënte gedurende twee opeenvolgende menstruele cycli is de meest betrouwbare manier om de symptomen en hun verhouding met de menstruele cyclus te beoordelen. (1C)
4) Symptomen moeten interfereren met het normale leven. (1C)



Tabel 1: Toepasbaarheid klinische vraag 1

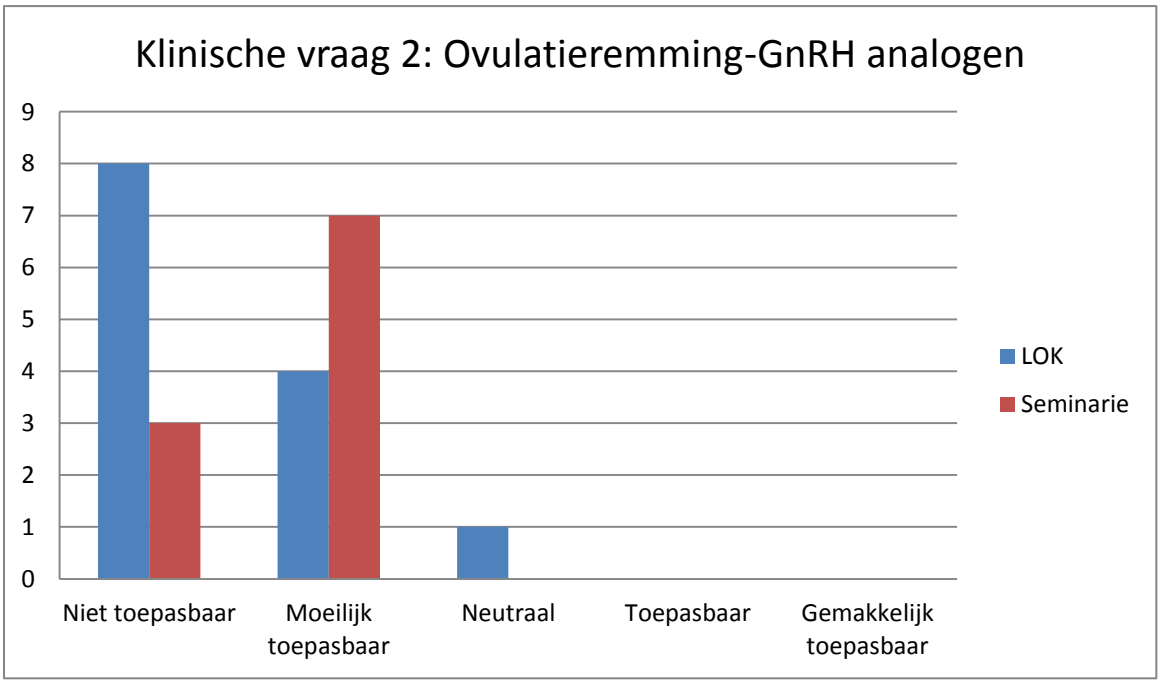
Klinische vraag 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

1) Gecombineerde OAC inhibeert de ovulatie en kan de symptomen verminderen bij sommige patiënten. (2A)
   Gecombineerde OAC met drospirenon verlicht ernstige symptomen van PMS . Hierbij is er een vier dagen in plaats van zeven dagen hormoonvrij interval. (2A)



Tabel 2: Toepasbaarheid klinische vraag 2, aanbeveling over OAC

2) In speciale gevallen kan GnRH analogen worden overwogen. Ze onderdrukken de ovariële functie wat resulteert in een postmenopauzale status waarbij PMS symptomen verminderen. Als gevolg ontstaan ook andere menopauzale symptomen en risico op osteoporose die kunnen verminderd worden door oestrogenen/progestagenen toe te voegen aan de behandeling (hormonal add-back therapy). (2C)



Tabel 3: Toepasbaarheid klinische vraag 2, aanbeveling over GnRH analogen

Als besluit uit deze peer review over de toepasbaarheid van de aanbevelingen kunnen we stellen dat de aanbeveling over diagnostiek (klinische vraag 1) gemiddeld toepasbaar is, de aanbeveling over orale anticonceptie (klinische vraag 2, aanbeveling 1) gemakkelijk toepasbaar is en de aanbeveling over GnRH analogen (klinische vraag 2, aanbeveling 2) niet toepasbaar is.

3.1.4.Finale versie van de aanbeveling, de geadapteerde richtlijn voor EBMPracticeNet

Na de twee peer reviews werden de aanbevelingen opnieuw kritisch bekeken. De opmerkingen en de discussiepunten tijdens deze uiteenzettingen werden genoteerd in de geadapteerde richtlijn (zie bijlage 1 onder het '5. peer review proces > 5.1. Opmerkingen en eventuele aanpassingen na de peer review').

De eerste klinische vraag, namelijk "Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?" kan worden beantwoord als volgt: De patiënte moet minstens één psychische en één lichamelijke symptoom hebben tijdens vijf dagen voor de menstruatie. De symptomen moeten verdwijnen binnen drie à vier dagen na de start van de menstruaties en niet vroeger dan dag 13 van de menstruele cyclus terugkomen. Deze symptomen moeten interfereren met het normale leven. Een klachtendagboek die wordt bijgehouden door de patiënte gedurende twee opeenvolgende menstruele cycli is de meest betrouwbare manier om de symptomen en hun verhouding met de menstruele cyclus te beoordelen. (GRADE 1C)

Het antwoord op de tweede klinische vraag, namelijk "Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?" is de volgende: Gecombineerde OAC inhibeert de ovulatie en kan de symptomen verminderen bij sommige patiënten. Gecombineerde OAC met drospirenon verlicht ernstige symptomen van PMS. Hierbij is er een 4 dagen in plaats van 7 dagen hormoonvrij interval. (GRADE 2A) Behandeling met GnRH analogen worden niet overwogen in eerste lijn, wel in tweede lijn. Ze onderdrukken de ovariële functie wat resulteert in een postmenopauzale status waarbij PMS symptomen verminderen. Als gevolg ontstaan ook andere menopauzale symptomen en risico op osteoporose die kunnen verminderd worden door oestrogenen/progestagenen toe te voegen aan de behandeling (hormonal add-back therapy). (GRADE 2C)

De derde klinische vraag "Welke levensstijlaanpassingen en/of voedingssupplementen zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?" heeft als antwoord: Vermijden van koffie, alcohol en stress, en het verhogen van de hoeveelheid lichaamsbeweging, kan de symptomen verminderen. (GRADE 1D).

De laatste klinische vraag luidt als volgt "Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandelingen van premenstruele aandoeningen?". Deze vraag heeft het volgende antwoord: Selectieve serotonineheropname-remmers (SSRI) hebben bewezen effectief te zijn zowel continu als cyclisch toegediend, en er dient gestart te worden halverwege de cyclus tot het begin van de menstruatie. Een dosis kleiner dan bij de behandeling van depressie is meestal voldoende (bijvoorbeeld fluoxetine

20 mg/dag of citalopram 10-30 mg/dag). (GRADE 2B) Cognitieve gedragstherapie kan als behandeling van PMS worden overwogen. (GRADE 2C).

De twee laatste klinische vragen worden verder behandeld in de masterproef van collega, Helen van der Valk.

De aangepaste aanbeveling wordt voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet ter goedkeuring voor publicatie. Op deze manier kan deze richtlijn beschikbaar worden voor alle huisartsen via EBMPracticeNet.

3.2. Implementatiefase: Formuleren van een praktijkconsensus

3.2.1.Voorbereiding

In overleg met promotor prof. Dr. Paul Van Royen en met collega onderzoeker Helen van der Valk werd een korte uiteenzetting van de aanbeveling gekozen als praktijkconsensus. Tijdens de wekelijkse vergadering in de opleidingspraktijk werd dit idee voorgesteld, goedgekeurd en een datum voor gevonden. Dit was op een bijscholingsmoment van de artsen van de praktijk waardoor een formele bijeenkomst verwezenlijkt werd.

3.2.2.Aflijnen van het onderwerp

De klinische vragen waarover deze masterproef zich buigt zijn 'Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?' en 'Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?'. Tijdens de wekelijkse vergadering stelde ik ook de vraag aan de artsen van de opleidingspraktijk rond welk van deze twee klinische vragen zij graag een praktijkconsensus hadden. Aangezien weinig artsen zich patiënten met premenstrueel syndroom voor de ogen konden halen en ze aangaven deze pathologie weinig te zien, rees de vraag of deze diagnose niet vaak gemist werd. Om deze reden werd er geopteerd om de uiteenzetting over diagnostiek te doen.

3.2.3.Beschrijving van de dagelijkse praktijk in een casus

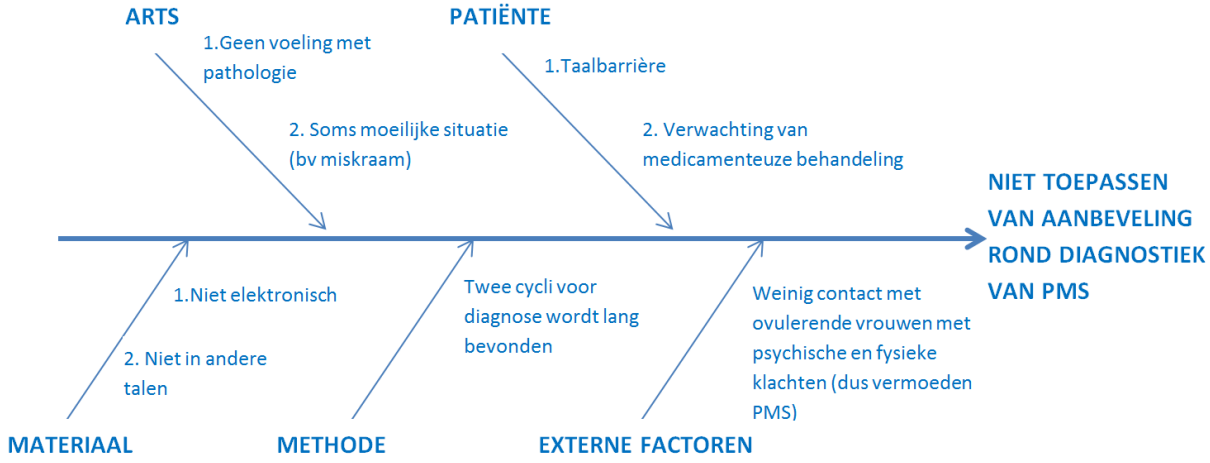
Zoals reeds gezegd wordt premenstrueel syndroom niet vaak gezien in de huisartsenpraktijk aangezien er weinig ovulatoire vrouwen zijn in de Belgische samenleving. Dit vermoeden werd bevestigd doordat ik gedurende de 18 maanden dat ik met deze masterproef bezig ben, nog maar één duidelijke casus van premenstrueel syndroom heb meegemaakt. Deze wordt hier beschreven.

"Het gaat om een jonge vrouw van 20 jaar die in oktober 2016 op consultatie kwam met haar moeder. Ze beschrijft haar toestand als zeer emotioneel, ongelukkig voelen zonder dat ze hier een reden voor heeft, haar gemoedstoestand is zeer wisselend wat voor haar vermoeiend is. Ze kan dit moeilijk plaatsen omdat ze geen oorzaak ziet voor deze gevoelens en dus ook niet weet hoe ze dit kan aanpakken. Wat haar wel opviel is dat deze sombere emoties lijken samen te gaan met haar menstruaties. Op deze momenten heeft ze ook hoofdpijn en gespannen borsten. Haar menstruaties zijn niet perfect regelmatig. Ze neemt geen hormonale anticonceptie in aangezien ze geen relatie heeft en nog maagd is. Haar moeder denkt dat ze een partner en fysiek contact mist en dat daar de

bron van het probleem ligt. Na het verhaal anamnestisch uit te klaren, legde ik een mogelijk hormonale basis van deze gevoelens uit. Ik stelde voor om gedurende twee maanden een klachtendagboek in te vullen om mijn vermoeden te bevestigen. In december 2016 kwamen ze terug op raadpleging met dit dagboek. Hierop was het cyclisch patroon van de klachten gespannen borsten, prikkelbaarheid, gespannenheid, somberheid en extra stress op school zichtbaar. Op basis van deze bevindingen stelde ik de diagnose van premenstrueel syndroom. Ik gaf grondige uitleg over deze aandoening en stelde orale anticonceptie voor als behandelingsoptie. Zowel de patiënte als de moeder vonden dit een goed idee. Aangezien de patiënte in januari 2017 voor drie maanden naar Uganda vertrok voor buitenlandse stage, startte ik meteen met een OAC die drospirenon bevatte, namelijk Yadere 0.02mg/3mg. Juist voor ze vertrok naar Uganda heb ik haar laten terugkomen om het effect van deze behandeling te bespreken. Ze voelde zich hier goed mee, ondertussen was er wel nog maar één cyclus gepasseerd."

3.2.4.Analyse van het kwaliteitsprobleem aan de hand van het visgraatmodel

Initieel werd er gekeken welke onderdelen van de richtlijn niet gevolgd werden. Deze struikelblokken werden vervolgens onderzocht volgens het visgraatdiagram. Hierin werd het probleem geanalyseerd vanuit barrière van de arts, barrière van de patiënt, probleem van materialen, moeilijkheden met methode en externe factoren. Hieronder bevindt zich een overzicht in het visgraatdiagram.



3.2.5.Formuleren van de praktijkconsensus

Aan de hand van deze analyse met behulp van het visgraatdiagram werd de richtlijn vertaald naar een praktijkconsensus. Het verschil tussen de voorgestelde richtlijn en de praktijkconsensus bevindt zich in het maken van een elektronische versie die men kan vertalen indien gewenst. Deze versie zal terug te vinden zijn op intranet van de website van groepspraktijk Fruithof. Verder werd de PMS kalendertest als zeer gebruiksvriendelijk aanschouwd, zowel voor de arts als voor de patiënte. Vandaar dat er geen inhoudelijke wijzigingen zullen doorgevoerd worden.

4. DISCUSSIE

4.1. Inzichten

Ik vond het enorm leerrijk om het proces van het opstellen van een richtlijn te leren kennen en uit te voeren. Aangezien elke stap zeer gedetailleerd beschreven diende te worden werd er veel tijd gestoken in het aanvullen van de matrix en het opstellen van de geadapteerde richtlijn. Door de methodologie parallel met een collega te kunnen uitvoeren, werd er een veiligheid ingebouwd. Ook de regelmatige begeleidingsmomenten met dr. Delvaux waren een controle dat het proces correct werd uitgevoerd. Dit alles verhoogt de betrouwbaarheid van het ontwikkelingsproces.

Er werden weinig recente onderzoeken en richtlijnen gevonden over premenstrueel syndroom waardoor de bronnen beperkt waren om de Duodecim richtlijn kritisch te bekijken. De aanbevelingen werden niet aangepast maar aangevuld en genuanceerd met de weerhouden richtlijnen en andere actuele evidence-based bronnen.

De belangrijkste lessen die we konden trekken uit de peer reviews waren dat huisartsen tot hier toe de diagnose van premenstrueel syndroom stelden op basis van een eenmalige anamnese. Niemand van de deelnemende huisartsen had al ooit een klachtendagboek gebruikt bij deze pathologie. Enkele hadden zelfs nog nooit de diagnose gesteld bij een patiënt. Voor enkelen was deze aandoening een blinde vlek in het diagnostisch redeneren. Het bevragen van het cyclisch voorkomen bij psychische klachten werd meegenomen als leerpunt. Verder waren er meerdere bedenkingen bij het gebruik van het klachtendagboek zoals welke meerwaarde? Waarom twee cycli? Is twee cycli te veel of te weinig? De Likert-schaal toonde wel over het algemeen dat de aanbeveling rond diagnostiek toepasbaar is.

Quasi alle deelnemende huisartsen van de peer reviews konden zich terugvinden in het gebruik van orale anticonceptiva als behandelingsoptie bij premenstrueel syndroom. Deze aanbeveling werd dan ook als gemakkelijk toepasbaar beoordeeld. Het gebruik van GnRH analogen schrikten de huisartsen af aangezien ze deze producten niet kennen en er dus geen ervaring ermee hebben. De score die hieraan toegekend werd, was eerder niet toepasbaar. Dit was ook de bedenking die ikzelf formuleerde in de matrix. Daarom werd deze behandelingsoptie in de geadapteerde richtlijn naar de tweede lijn verplaatst.

4.2. Sterktes en beperkingen

4.2.1.Sterktes

Één van de grootste sterktes en ook één van de redenen waarom ik gekozen heb om deel te nemen aan dit project is dat de gemaakte richtlijn beschikbaar is voor alle Belgische huisartsen via EBMPracticeNet. Op deze manier kunnen de huisartsen via de evidence linker in het elektronisch medisch dossier onmiddellijk toegang krijgen tot deze actuele richtlijn met informatie over premenstrueel syndroom. Uit de peer review bleek dat huisartsen niet enorm vertrouwd zijn met deze aandoening dus des te belangrijker is gemakkelijk toegankelijke correcte informatie hierover.

Heel het proces werd gestuurd via het stappenplan gekend als de ADAPTE-procedure. Dit verzekerde het gebruik van evidence-based bronnen waardoor de richtlijn wetenschappelijk correct werd opgesteld. De implementatiefase was interessant om nationaal te kijken hoe deze aandoening werd gepercipieerd aangezien er geen relevante Belgische literatuur werd gevonden. Uit de peer reviews kwamen interessante bedenkingen die meegenomen werden in de evaluatie. Verder waren deze nuttig om de toepasbaarheid in Belgische zorgcontext te toetsen aan de hand van de Likert-schaal die ingevuld werd door de deelnemende huisartsen van de peer reviews. In deze masterproef werden enkele grafieken gebruikt om de toepasbaarheid van de aanbevelingen te visualiseren.

4.2.2.Beperkingen

Het gebrek aan volledigheid van de geformuleerde richtlijn over premenstrueel syndroom is in mijn ogen de belangrijkste beperking. Zo wordt er onder andere niet gesproken over de epidemiologie en de differentiaal diagnose. Dit komt doordat we specifieke klinische vragen hebben opgesteld in het begin van het proces waardoor niet alle aspecten van de aandoening aan bod konden komen. Het is natuurlijk wel spijtig dat de Belgische huisartsen deze informatie dan niet kunnen terugvinden in dit werk.

Een andere beperking is dat er in dit proces geen tijd is voorzien voor een groot praktijkverbeterend project. Om deze reden heeft mijn opleidingspraktijk weinig baat gehad bij mijn keuze om aan dit project deel te nemen. Uiteraard kunnen zij zoals elke Belgische huisarts na goedkeuring van EBMPracticeNet de geadapteerde richtlijn over PMS raadplegen.

5. BESLUIT

De aangepaste richtlijn over premenstrueel syndroom is het resultaat van een goede samenwerking tussen beide onderzoekers, de promotor, het begeleidingsteam van het project ‘Adaptatie duodecim richtlijnen’, de artsen van de opleidingspraktijk met in bijzonder de praktijkopleider en de huisartsen die deelnamen aan de peer review. Via de klinische vragen die bij het begin van het proces werden opgesteld en verdeeld onder de twee onderzoekers, werd er in deze masterproef antwoord gegeven op vragen over de diagnostische criteria van premenstrueel syndroom en het gebruik van ovulatieremmers als behandelingsoptie.

Het proces werd gestuurd door middel van de stappen die beschreven staan in de ADAPTE-procedure. Deze werden toegepast onder de vorm van een matrix waarbij iedere stap in detail werd ingevuld. Verder waren de peer reviews van groot belang om de toepasbaarheid in Belgische zorgcontext na te gaan. Deze richtlijn zal na goedkeuring voor iedere Belgische huisarts beschikbaar zijn op EBMPracticeNet of via de evidence linker in het elektronisch medisch dossier. Hierdoor kunnen Belgische huisartsen hun kennis over premenstrueel syndroom vergroten wat de patiënt dan weer ten goede komt.

6. REFERENTIES

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of premenstrual syndrome. (2007)
2. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn premenstrueel syndroom. (2011)
3. Duodecim. EBM Guidelines. Premenstrual Syndrom. 2013. Beschikbaar via: http://www.ebm-guidelines.com. Geraadpleegd december 2015.
4. Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen versie 4, oktober 2015.
5. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation.
6. The AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009. Beschikbaar via: http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations. Geraadpleegd maart 2016.
7. Helen van der Valk en Nathalie Theunissen. Matrix Premenstrueel Syndroom. Augustus 2015.

BIJLAGE 1: GEADAPTEERDE RICHTLIJN

1. Klinische vragen

Klinische vraag 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?

Klinische vraag 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

Voor klinische vraag 3 en 4: zie masterproef Helen van der Valk

2. Kernboodschappen

2.1. Aanbevelingen

2.1.1.Klinische vraag 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?

- De patiënte moet minstens één psychische en één lichamelijke symptoom hebben tijdens vijf dagen voor de menstruatie. (1C)
- De symptomen moeten verdwijnen binnen drie à vier dagen na de start van de menstruaties en niet vroeger dan dag 13 van de menstruele cyclus terugkomen. (1C)
- De verhouding van de symptomen met de menstruele cyclus kan het best beoordeeld worden aan de hand van een klachtendagboek dat gedurende twee opeenvolgende maanden door de patiënte wordt bijgehouden. (1C)
- Symptomen moeten interfereren met het normale leven. (1C)

2.1.2.Klinische vraag 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

- Gecombineerde orale anticonceptie (OAC) inhibeert de ovulatie en kan de symptomen verminderen bij sommige patiënten. (2A)
- Gecombineerde OAC met drospirenon verlicht ernstige symptomen van PMS. Hierbij is er een vier dagen in plaats van zeven dagen hormoonvrij interval. (2A)
- GnRH analogen worden niet overwogen in de eerste lijn, eventueel wel in de tweede lijn. Ze onderdrukken de ovariële functie wat resulteert in een postmenopauzale status waarbij PMS symptomen verminderen. Als gevolg ontstaan ook andere menopauzale symptomen en risico op osteoporose die kunnen verminderd worden door oestrogenen/progestagenen toe te voegen aan de behandeling (hormonal add-back therapy). (2C)

2.2. Sterkte van de aanbeveling in vorm van GRADE

Elke aanbeveling krijgt een sterkte van aanbeveling. Deze werden opgesteld door middel van GRADE (Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluations). Hierbij wordt het niveau van bewijskracht weergegeven met een lettercode (A = hoog, B = matig, C = laag) en de graad van aanbeveling met een cijfercode (1 = sterke aanbeveling, 2 = zwakke aanbeveling). Achter elke aanbeveling vindt u de toegekende GRADE terug.

Overzicht:

Graden van aanbeveling		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

3. Toelichting tot de aanbeveling

3.1. Klinische vraag 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?

3.1.1.Praktische toelichting tot de kernboodschap

Onder het premenstrueel syndroom vallen zowel psychische als lichamelijke klachten. De patiënte moet dus minstens één psychische en één lichamelijke symptoom hebben om de diagnose PMS te kunnen stellen. (1C) Onder de lichamelijke klachten vallen onder andere spierpijn, gevoelige borsten, toegenomen buikomvang, gewichtstoename, hoofdpijn, huidaandoeningen, zwelling in extremiteiten. Verandering in eetlust, vermoeidheid, stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, slaapstoornissen, concentratieverlies, anhedonie, eenzaamheid, angst, neerslachtigheid, verwardheid enzovoort behoren tot de psychische klachten die kunnen voorkomen bij PMS.[2]

Verder is er een duidelijk verband met een periode van de cyclus. De klachten moeten namelijk aanwezig zijn vijf dagen voor de menstruatie, moeten verdwijnen binnen drie à vier dagen na de start van de menstruaties en niet vroeger dan dag 13 van de menstruele cyclus terugkomen. (1C)

Een klachtendagboek die wordt bijgehouden door de patiënte gedurende twee opeenvolgende menstruele cycli is de meest betrouwbare manier om de symptomen en hun verhouding met de menstruele cyclus te beoordelen. (1C) Het dagboek dient prospectief te worden ingevuld aangezien er uit een studie[8] is gebleken dat retrospectieve inschatting van klachten beperkte waarde hebben. Een voorbeeld van een prospectief klachtendagboek is het Daily Record of Severity of Problems[13] die wereldwijd vaak gebruikt wordt en goed wetenschappelijk onderbouwd is. Echter deze blijkt in de praktijk niet zo gebruiksvriendelijk te zijn. Een andere, meer gebruiksvriendelijke klachtendagboek is de prospectieve PMS kalendertest waarbij er dagelijks vijf psychische en twee fysische symptomen worden beoordeeld door middel van een score.[2]

Symptomen moeten interfereren met het normale leven. (1C) Bij PMS is er sprake van lijden, dat wil zeggen dat de klachten voorkomen dat dagelijkse activiteiten op een normale manier verlopen. Verder zorgen de klachten voor een significante vermindering van de levenskwaliteit van de patiënt.[2]

3.1.2.Kritische bemerking met betrekking tot implementatie

Bij bevraging van mijn opleidingspraktijk over hun ervaringen en patiënten met PMS bleek hier dat de huisartsen dit zeer weinig tegen kwamen. Het is echter wel een courante pathologie vandaar mijn kritisch vraag 'Wordt PMS dan niet vaak gemist?'. Om hier een antwoord op te vinden wordt er gekozen om de implementatie te richten op de diagnostiek van PMS. Aangezien er geen testen bestaan om PMS te bevestigen is het prospectieve klachtendagboek de tool om het klinisch beeld objectief te maken en zo de diagnose te stellen. In de huisartsenpraktijk is gebruiksvriendelijkheid een belangrijk gegeven en om die reden wordt er geopteerd voor de PMS kalendertest als diagnostisch instrument.

Aangezien het hier gaat om een prospectieve klachtendagboek duurt het twee maanden voor de diagnose gesteld is. In tussentijd is behandeling uit den boze omdat deze de waarde van het dagboek beïnvloeden. Dus bij de aanmeldingsklacht waarbij de arts het vermoeden van PMS heeft, wordt het klachtendagboek voorgesteld en wordt er uitgelegd dat pas na twee maanden een behandeling kan gestart worden. Dit is geen evidente boodschap om mee te delen aan de patiënt met zowel lichamelijke als psychische klachten. Dit kan een valkuil zijn voor artsen om toch al een behandeling op te starten en de diagnostiek niet verder na te gaan.

3.2. Klinische vraag 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

3.2.1.Praktische toelichting tot de kernboodschap

Zoals bij de eerste klinische vraag reeds werd gesteld is er bij PMS een sterk verband met de menstruele cyclus. Van daaruit is de theorie ontstaan dat hormoonschommelingen van oestrogenen en progesteron tijdens de cyclus aan de basis van PMS liggen. Deze fluctuaties brengen namelijk

veranderingen teweeg in het opioïde, het GABA -en het serotoninerge systeem.[4] Individuele gevoeligheid voor deze hormoonfluctuaties kan ervoor zorgen dat een of meer van deze systemen geprikkeld wordt. Dit kan de symptomen van PMS verklaren.[2] Dus aan de basis van het ontstaan van premenstrueel syndroom liggen de hormonale schommelingen tijdens de cyclus. Deze kunnen geïnhibeerd worden door een gecombineerde OAC waardoor dus de symptomen van PMS kunnen afnemen. Op basis van deze theorie komt de eerste aanbeveling tot stand dat gecombineerde OAC de ovulatie inhibeert en zo de symptomen bij sommige patiënten verminderen. (2A)

In een placebogecontroleerde studie[17] werd gedurende drie maanden het effect van het gebruik van een gecombineerde OAC met drospirenon en ethyl estradiol (EE) bestudeerd. De actieve pil werd gedurende 24 dagen ingenomen waarna vier dagen met een placebopil volgden. In de drospirenon-groep hadden vrouwen na drie maanden minder ernstige premenstruele symptomen in vergelijking met de placebogroep en werd er een grotere afname van beperking in productiviteit, in sociale activiteiten en in relaties vastgesteld.[2] Hieruit konden we de tweede aanbeveling opstellen waarin gesteld wordt dat gecombineerde OAC met drospirenon ernstige symptomen van PMS verlicht. Hierbij is er een vier dagen in plaats van zeven dagen hormoonvrij interval. (2A)

Zoals de reeds aangehaald theorie dat de basis van PMS ligt bij de schommelingen van oestrogenen en progestagenen in de menstruele cyclus, kan gesteld worden dat onderdrukking van de productie van deze hormonen effectief zal zijn. Dit kan bewerkstelligd worden door GnRH analogen die de ovariële functie inhiberen waardoor er een postmenopauzale status ontstaat. Hierdoor verminderen de PMS symptomen. Door deze postmenopauzale status ontstaan er ook andere menopauzale symptomen en is er risico op osteoporose. Deze kunnen verminderd worden door oestrogenen/progestagenen toe te voegen aan de behandeling (hormonal add-back therapy). (2C) Een studie van Wyatt et all (2004) toont aan dat een laag gedoseerde hormonal add-back therapy de effectiviteit van GnRH analogen niet beïnvloedt (level A1). Verder wordt Tibilon naar voren geschoven als de meest geschikte add-back therapy aangezien deze de minste bijwerkingen zou geven.[2]

3.2.2.Kritische bemerking met betrekking tot implementatie

In de richtlijn van NVOG werd het volgende aangehaald als bemerking bij deze klinische vraag: “OAC gebruik onderdrukt de ovulatie effectief maar de ervaring leert (O'Brien, Rapkin, Dennerstein, & Nevatte, 2011) dat de exogene cyclus, die geïntroduceerd wordt, vaak de symptomen van PMS opnieuw oproept. Verondersteld wordt dat dit vooral komt door de progestagene component in orale anticonceptiva. Metabolieten van progestativa hebben een effect op GABA-A-receptoren en kunnen zo PMS klachten oproepen bij hiervoor gevoelige vrouwen (Andreen et al., 2009; Klatzkin, Morrow, Light, Pedersen, & Girdler, 2006; Rapkin, 2003).”

NVOG maakte ook de volgende bemerking: “Het is niet onderzocht of drospirenon bevattende combinatiepillen effectiever zijn dan andere OAC bij de behandeling van premenstruele aandoeningen. Ook is onbekend of het effect van drospirenon bevattende OAC’s na drie maanden

aanhoudt (Foidart, Wuttke, Bouw, Gerlinger, & Heithecker, 2000; Sangthawan & Taneepanichskul, 2005)."

Het besluit van NVOG richtlijn hierover was als volgt: "Vanwege hun bijwerkingen (gerelateerd aan de geïnduceerde menopauze) en hoge kosten zijn GnRH analogen geen middelen die in de regel in aanmerking komen om langdurig voorgeschreven te worden bij PMS. Ook dient men zich te realiseren dat een analoog geen adequate vorm van anticonceptie biedt."

4. Basis voor aanbeveling

4.1. Klinische vraag 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?

4.1.1.Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid

In de originele richtlijn van Duodecim is er geen level of evidence toegekend aan de aanbeveling. Bij de verdere literatuurstudie (zoals beschreven in stap 7 van de matrix) kwamen grosso modo dezelfde aanbevelingen naar boven. In alle literatuur werd ook de nadruk gelegd op de combinatie van lichamelijke en psychische symptomen, het cyclisch voorkomen van de klachten én de interferentie met het dagelijks leven. Verder kwam er in enkele studies en richtlijnen ook het prospectieve klachtendagboek naar voren als zijnde de beste diagnostische tool om PMS te bevestigen. Echter ook in de literatuurstudie werd er geen level of evidence toegekend maar bevestigden ze wel de oorspronkelijke richtlijn van Duodecim. De aanbeveling van deze klinische vraag werd dus gescoord met een laag niveau van bewijskracht (GRADE C).

4.1.2.Beschrijving van aanvullende informatie

In de NVOG richtlijn worden twee klachtendagboeken beschreven. Het eerste is de Daily Record of Severity of Problems (DRSP) wat een wereldwijd veel gebruikte en gevalideerde methode is een score toe te kennen aan de klachten op een prospectieve manier.[8] Bij deze kaart ligt voornamelijk de focus op de psychologische symptomen en minder op de fysieke. Hierbij vult de patiënte elke dag in wat haar klachten zijn op welk moment van de cyclus en kent hierbij een graad toe van ernst. Dit doet ze dagelijks zelf gedurende twee opeenvolgende cycli.[2]

Een ander beschreven klachtendagboek in de NVOG richtlijn is de PMS kalendertest. Deze test beoordeelt vijf psychische en twee fysische symptomen. Ook deze test dient dagelijks en gedurende twee opeenvolgende cycli ingevuld te worden door de patiënte. Het voordeel van te werken met een klachtendagboek is dat er meteen kan beoordeeld worden of de klachten een premenstrueel patroon hebben en of de symptoomvrije periode aanwezig is die vereist is voor de diagnose van PMS.[2]

4.1.3.Beschrijving van consensus procedures om tot een bepaald besluit te komen

Aangezien de NVOG richtlijn meer up-to-date is dan de RCOG richtlijn werd er geopteerd om voornamelijk ons hierop te baseren bij het uitschrijven van de geadapteerde richtlijn. Aangezien het klachtendagboek een risicoloze diagnostische test met een zeer laag kostenplaatje werd er niveau 1 toegekend voor de sterkte van aanbeveling (GRADE 1).

4.2. Klinische vraag 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

4.2.1.Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid

Literatuurstudie toonde enkele Cochrane reviews (onder andere van Ford et al (2012) en van Lopez et al (2012)) die van significante studiegrootte waren met een nauw betrouwbaarheidsinterval. Hierin werden de aanbevelingen van Duodecim bevestigd en meer toegelicht. Voornamelijk de NVOG richtlijn over premenstrueel syndroom was zeer volledig en goed onderbouwd. Om deze reden werd dit de basis voor het uitschrijven van de geadapteerde richtlijn bij deze klinische vraag. De NVOG aanbeveling over het gebruik van gecombineerde OAC bij PMS baseerde zich op een Cochrane review (2009) waarin vijf RCT's werden geïncludeerd. Dit gedeelte kreeg een level A1 dus niveau 1 van aanbeveling. De NVOG aanbeveling over het gebruik van GnRH analogen baseerde zich op een meta-analyse (2004) waarin ook vijf RCT's werden geïncludeerd. Ook dit gedeelte kreeg een level A1 dus niveau 1 van aanbeveling. Door deze verdere literatuurstudie met evidence level A1 werd aan de geadapteerde richtlijn een GRADE A toegekend.

4.2.2.Beschrijving van aanvullende informatie

De Cochrane review waarop de NVOG richtlijn zich baseert, vermeldt bij het hoofdstuk over gecombineerde OAC als behandeling bij PMS het volgende "Het is niet bekend of het effect van drospirenon-houdende OAC aanhoudt na drie maanden." Deze onzekerheid wordt ook bij de overwegingen van de NVOG richtlijn geuit als volgende "Er zijn geen studies die de effectiviteit van OAC bij de behandeling van premenstruele aandoeningen over langere perioden hebben onderzocht. Ook het continue doorslikken van een OAC is niet onderzocht." Dus de voordelen zijn twijfelachtig gezien korte studieperiode (drie maanden). Verder worden er geen nadelen van de drospirenon-houdende OAC beschreven als er rekening wordt gehouden met de contra-indicatie van OAC in het algemeen.

Waar er geen nadelen werden gevonden bij gecombineerde OAC, zijn deze wel duidelijk aanwezig bij GnRH analogen aangezien er een postmenopauzale status wordt gecreëerd. Het volgende wordt vermeld in de NVOG richtlijn "Het is aangetoond (Wyatt et al., 2004) dat PMS vrouwen die GnRH analogen krijgen een drie maal verhoogde kans hebben op bijwerkingen als: opvliegers, pijnen, nachtzweten, misselijkheid en hoofdpijn." "Vanwege hun bijwerkingen (gerelateerd aan de geïnduceerde menopauze) en hoge kosten zijn het geen middelen die in de regel in aanmerking komen om langdurig voorgeschreven te worden bij PMS." Dit zijn bevindingen die belangrijk zijn om mee te nemen in de geadapteerde richtlijn over PMS.

4.2.3.Beschrijving van consensus procedures om tot een bepaald besluit te komen

Aangezien NVOG richtlijn een hoog evidence level heeft betreffende deze klinische vraag (namelijk level A1 dus niveau 1) en zich baseerde op een goed onderbouwde studie werd er geopteerd deze richtlijn als basis te gebruiken voor de geadapteerde richtlijn. Echter deze kwam grotendeels overeen met de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. De aanvullingen die nuttig geacht werden, werden beschreven in 3.2.2.

5. Peer review proces

De eerste versie van de aangepaste aanbeveling werd voorgesteld aan een seminariegroep (met 9 HAIO's en 1 STACO) en aan een LOK (met 13 huisartsen). Samen met collega Helen van der Valk werd de geadapteerde richtlijn voorgesteld aan de hand van een PowerPoint presentatie. Hierbij werd er getoetst naar de voorkennis van de deelnemers en de toepasbaarheid van de aanbevelingen. Ook werd er tijd voorzien om discussie toe te laten. De opmerkingen en bedenkingen die geuit werden tijdens deze uiteenzetting worden hieronder per klinische vraag geformuleerd.

<u>Klinische vraag 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?</u>

Er werd de opmerking gemaakt dat de klinische vraag polst achter de criteria van PMS en niet de diagnostische test zoals het klachtendagboek. Er werd voorgesteld een andere formulering voor het deel van het klachtendagboek te gebruiken, namelijk "De verhouding van de symptomen met de menstruele cyclus kan het best beoordeeld worden aan de hand van een klachtendagboek dat gedurende twee opeenvolgende cycli door de patiënte wordt bijgehouden" in plaats van "Een klachtendagboek die wordt bijgehouden door de patiënte gedurende twee opeenvolgende cycli is de meest betrouwbare manier om de symptomen en hun verhouding met de menstruele cyclus te beoordelen". Door de formulering te veranderen, wordt er van dit onderdeel van de aanbeveling een criterium gemaakt in plaats van een diagnostische test. Hierbij is het criterium 'de verhouding van de symptomen met de menstruele cyclus'

Verder werd het non-invasieve karakter om een diagnose te stellen als groot voordeel beschouwd waardoor het als gemakkelijk toepasbaar werd aanschouwd door enkele deelnemers (7 van de 22 artsen).

Er werd gezegd dat men vertrouwd is met een klachtendagboek bij andere aandoeningen (o.a. hoofdpijn, voedingsallergie) dus dat ze deze diagnostische test kennen en gebruiken. Er was wel discussie over de duur van deze methode. Het duurt twee cycli vooraleer er een diagnose kan gesteld worden. Dit maakt dat patiënten nog twee cycli onbehandeld verder moeten gaan met deze klachten. Dat wringt bij sommigen. Anderen vinden dan weer twee cycli kort om representatief resultaat te zien.

Als laatste was er discussie over de duur van arbeidsongeschiktheid bij deze patiënten aangezien de symptomen moeten interfereren met het dagelijkse leven. Hierbij viel het op dat sommige artsen het moeilijk hebben om bij vage klachten zonder diagnose, patiënten arbeidsongeschikt te schrijven. In deze perceptie vinden ze allemaal de twee cycli vooraleer er een diagnose is lang.

<u>Klinische vraag 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?</u>

Het voorschrijven van een hormonale combinatiepil als behandeling van PMS wordt beschouwd als een gemakkelijk toepasbare aanbeveling (15 van de 22 artsen). Merendeel is wel van mening om eerst een standaardpil (zoals Deso) te starten en pas in tweede tijd een pil met drospirenon in (zoals Yadere) gezien de kostprijs.

GnRH analogen worden door deelnemende huisartsen dan weer als niet toepasbaar beschouwd als behandelingsoptie bij PMS (11 van de 22 artsen). Dit door de kostprijs, door gebrek aan ervaring in eerste lijn en de belangrijke neveneffecten die gepaard gaan met de geïnduceerde menopauze, zoals bijvoorbeeld het risico op osteoporose.

6. Planning voor update

Om deze richtlijn op te stellen werd er een literatuurstudie gedaan tot mei 2016. Daarna werd de opgestelde matrix doorgestuurd om nagelezen te worden door de leescommissie van EBMPracticeNet. Aangezien er slechts twee richtlijnen werden gevonden in onze literatuurstudie die niet zeer recent zijn (2007 en 2011) werd er aanvullende literatuur gezocht en gevonden die recenter was om de aanbeveling te kunnen schrijven. Er wordt weinig onderzoek gedaan naar premenstrueel syndroom waardoor deze update wellicht enkele jaren toepasbaar zal blijven. Het voorstel is om deze richtlijn om de vijf jaar te toetsen aan meer actuele studies.

7. Referenties

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of premenstrual syndrome. (2007)
2. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn premenstrueel syndroom. (2011)
3. National Association for Premenstrual Syndrome. Treatment guidelines for premenstrual syndrome (oktober 2010)
   (e-guideline
   http://www.guidelines.co.uk/obstetrics_gynaecology_urology_naps_pms#.VlCOefkveK4)
4. Premenstrual syndrome (fpnotebook.com/Gyn/Psych/PrmnstrlSyndrm.htm 2015)
5. BMJ Clinical Evidence. Kwam I, Onwude JL, et al. Premenstrual syndrome – systematic review 806, (augustus 2015)
6. BWJ Cochrane review. Ford O, Lethaby A, Roberts H et al. Progesterone for premenstrual syndrome (2012)
7. Cochrane review. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenon for premenstrual syndrome (2012)
8. PubMed. Steiner M., Macdougall M. et al. Premenstrual Screening Symptoms Tool (PSST) for clinicians. (2003)
9. Graham CA, Sherwin BB. A prospective treatment study of premenstrual symptoms using a triphasic oral contraceptive. (1992)
10. Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K, et al. PMS/PMDD Research Group. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. (2010)
11. BMJ Systematic review. Wyatt K, Dimmock P, Jones P, Obhrai M, O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome. (2001)
12. PubMed, Arch Womens Ment Health. Endicott, Nee, Harrison, et al.Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. (2006)
13. Magill PJ, Progesterone Study Group. Investigation of the efficacy of progesterone pessaries in the relief of symptoms of premenstrual syndrome. (1995)
14. Lancet. Mansel RE, Wisbey JR, Hughes LE. Controlled trial of the antigonadotropin danazol in painful nodular benign breast disease. (1982)

15. Watts JF, Butt WR, Logan Edwards R. A clinical trial using danazol for the treatment of premenstrual tension. (1987)
16. Cronje WH, Vashisht A, Studd JW, et al. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. (2005)
17. PubMed, Medline, Contraception. Pearlstein, Bachmann, Zacur & Yonkers. Treatment of premenstrual dysphoric disorders with a new drospirenon-containing oral contraceptive formulation. (2005)
18. Nappi RE, Wawra K, Schmitt S. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. (2006)
19. Studd JWW, Panay N. Hormones and depression in women. (2004)
20. Hernandez-Reif M, Martinez A, Field T, Quintero O, Hart S, Burman I. Premenstrual symptoms are relieved by massage therapy. (2000)

8. Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Deze aanbeveling over premenstrueel syndroom wordt gemaakt onder begeleiding van EBMPracticeNet. Deze kwam tot stand door onafhankelijk werk van beide onderzoekers. Verder was er geen invloed van eigen beleving, eigen voorkeuren, sponsering of andere financiële belangen. Ook de richtlijnen waarop deze aanbeveling is gebaseerd is vrij van belangenconflict. Dit werk is de masterproef die gemaakt werd in kader van de master-na-master opleiding huisartsgeneeskunde aan KULeuven.

Nathalie Theunissen, huisarts-in-opleiding in de groepspraktijk Fruithof (Berchem)
Helen van der Valk, huisarts-in-opleiding in Medisch Netwerk BeZaLiSt (Berendrecht)

Prof. Dr. Paul Van Royen, promotor van deze masterproef, verbonden aan universiteit Antwerpen (UAntwerpen) en huisarts in huisartsengroep Korte Klaren (Antwerpen)

BIJLAGE 2: RESULTATEN AGREE II

1. AGREE II toegepast op NVOG richtlijn

AGREE II

A critical appraisal of:
Richtlijn Premenstrueel Syndroom
using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Appraiser: Nathalie Theunissen

Date: 27 March 2016

Email: nathalie_theunissen@hotmail.com

URL of this appraisal: http://www.agreetrust.org/appraisal/28178

Guideline URL:

Overall Assessment

Title: Richtlijn Premenstrueel Syndroom

Overall quality of this guideline: 6/7

Guideline recommended for use? Yes.

Notes:

Zeer goede, volledige en overzichtelijke guideline die heel hoog scoort op AGREE!

Domain	Total
1. Scope and Purpose	20
2. Stakeholder Involvement	20
3. Rigour of Development	37
4. Clarity of Presentation	21
5. Applicability	9
6. Editorial Independence	12

1. Scope and Purpose

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

p10

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

Rating: 6

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Rating: 7

p16

2. Stakeholder Involvement

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

Rating: 7

p6 en p11

5. The views and preferences of the target population (patients, public,

etc.) have been sought.

Rating: 6

p12 en bijlage 1 (p51) Wel maar 5ptn in focusgroep waarvan er nog 3 hebben afgehaakt

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Rating: 7

p10 en p15

3. Rigour of Development

7. Systematic methods were used to search for evidence.

Rating: 7

p12 - 15 en bijlage 6 (p71)

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Rating: 1

Afwezig

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

Rating: 7

tabel 1 (p13) en tabel 2 (p14)

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

Rating: 4

p14

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

Rating: 6

Verspreid over de tichtlijn, niet on spot vindbaar

12. There is an explicit link between the recommendations and the

supporting evidence.

Rating: 7

Literatuurlijst en level of evidence

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Rating: 1

Afwezig

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Rating: 4

Wel beschrijven dat er een herziening moet/kan gedaan worden maar geen methodologie hiervan

4. Clarity of Presentation

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Rating: 7

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

Rating: 7

p27

17. Key recommendations are easily identifiable.

Rating: 7

Grijze tabel, onder 'Aanbevelingen'

5. Applicability

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

Rating: 2

p15 "Daarbij wordt uitdrukkelijk gelet op factoren di de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren" maar deze factoren worden nergens

beschreven

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

Rating: 4

Samenvatting vd richtlijn p3-10 Bijlage 3-4-5

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

Rating: 2

Enkel bij SSRI en GnRH analogen worden de bedenking over de kostprijs geformuleerd

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Rating: 1

Afwezig

---

6. Editorial Independence

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

Rating: 7

p1, p11 en bijlage 7

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Rating: 5

p11 en bijlage 7 maar 1 auteur wordt gefinancieerd door een firma (Bayer)

Created online at www.agreetrust.org 27 March 2016

2. AGREE II toegepast op RCOG richtlijn

AGREE II

A critical appraisal of: Managment of premenstrual syndrome using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Appraiser: Nathalie Theunissen

Date: 23 February 2016

Email: nathalie_theunissen@hotmail.com

URL of this appraisal: http://www.agreetrust.org/appraisal/27745

Guideline URL:

Overall Assessment

Title: Managment of premenstrual syndrome

Overall quality of this guideline: 6/7

Guideline recommended for use? Yes.

Notes:

Agree-punten die ik al belangrijkste acht (bv agree 3 en 7) scoren hoog

Domain	Total
1. Scope and Purpose	19
2. Stakeholder Involvement	16
3. Rigour of Development	45
4. Clarity of Presentation	19
5. Applicability	5
6. Editorial Independence	14

---

1. Scope and Purpose

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

Rating: 6

Voordeel onduidelijk

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Rating: 6

op p2 kan je wel vanuit gaan wat de comorbiditeiten zijn en welke populaties niet geincludeerd zijn (bv pre-puberteit)

---

2. Stakeholder Involvement

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

Rating: 4

Slechts 1 auteur met naam vermeld, verder geen opsomming van de 'developpers group'

5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.

Rating: 6

Patiënten (RCOG Women's Network) zitten id GC (p4 bijgevoegd doc) en id peer review (p8 bijgevoegd doc) maar de specifieke inbreng vd patiënten wordt niet beschreven

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Rating: 6

1 zinnetje op het aftitelingsblad vh artikel (p16)

---

3. Rigour of Development

7. Systematic methods were used to search for evidence.

Rating: 7

zowel ih artikel (p2) als in het bijgevoegde doc (p 19-20 punt 3)

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Rating: 1

Ih bijgevoegd doc staat wel beschreven dat er inclusie -en exclusiecriteria zijn (p19 punt 2.5) maar deze worden niet toegepast ih artikel (geen beschrijving)

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

Rating: 6

Alles wordt gecodeerd volgens evidencetabellen (p 15 appendix 2) maar vaak obv ervaring (vinkje)

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

Rating: 7

In bijgevoegd doc beschreven (p5 punt 2.1, p6 fig1, p16 punt 1.1 en p23 punt5)

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

Rating: 5

Nadelen (NE en risico) en efficiëntie wordt beschreven per beleid maar geen overzicht

waardoor bv de nadelen na instant terug te vinden zijn. Staan verspreid over het artikel

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Rating: 6

p15 appendix 2

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Rating: 6

peer review (bijgevoegd doc p 8) maar de resultaten vh peer review worden nergens beschreven

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Rating: 7

bijgevoegd doc p 16 punt 1.2

---

4. Clarity of Presentation

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Rating: 6

Geen overzicht/samenvattende tabel. Verder alles aanwezig

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

Rating: 6

Geen overzicht/samenvattende tabel. Verder wel duidelijke opsomming vd beleidsopties

17. Key recommendations are easily identifiable.

Rating: 7

---

5. Applicability

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

Rating: 1

Afwezig

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

Rating: 2

Een voorbeeld op p3 fig 1

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

Rating: 1

Afwezig

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Rating: 1

In bijgevoegd doc p 25 punt 6 staat wel dat er een audit kan/is gedaan maar hier staat geen toegepaste audit (geen beschrijving) voor het artikel. Niet terugvindbaar ih artikel

---

6. Editorial Independence

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

Rating: 7

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Rating: 7

Created online at www.agreetrust.org 23 February 2016

BIJLAGE 3: POWERPOINT PRESENTATIE VOOR PEER REVIEW

Premenstrueel syndroom: adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context

Masterproef Huisartsgeneeskunde, academiejaar 2015-2017
Helen van der Valk en Nathalie Theunissen

Inleiding

- Duodecim richtlijn
- EBMPracticeNet

Fase I: screeningsfase

- Stap 1: selectie van klinische vragen
- Stap 2: ondernemen van een systematische zoektocht naar de relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM- informatie
- Stap 3: screenen van de gevonden richtlijnen
- Stap 4: waarderen van geselecteerde richtlijnen (ahv AGREE II)
- Stap 5: beslissen of de aanbeveling dient te worden geadapteerd
- Stap 6: nazicht door leescomissie

Fase II: adaptiefase

- Stap 7: eerste versie opmaken
  - Toekennen van GRADE
    - GRAAD VAN AANBEVELING (≈ strength of recommendation) -> cijfer
    - KWALITEIT VAN HET BEWIJS (≈ evidentie niveaus) -> letter

Graden van aanbeveling		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

Fase II: implementatiefase

- PEER REVIEW: toetsen van geadapteerde richtlijn
  - Seminariegroep
  - LOK-groep

Voorkennis vraag: Welke symptomen passen bij PMS?

(meerdere antwoorden mogelijk)

- Prikkelbaarheid
- Mastalgie
- Stemmingswisselingen
- Verschillende soorten pijn
- Slaapstoornissen
- Opgeblazen buik
- Zwelling in extremiteiten
- Verwardheid
- Angst
- Gewichtstoename

Voorkennisvraag: Welke diagnostische testen zijn nuttig bij PMS?

(meerdere antwoorden mogelijk)

- BN naar hormonaal profiel
- Transvaginale echo
- Prospectief klachtendagboek
- Retrospectief klachtendagboek

KV 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?

- De patiënte moet minstens 1 psychische en 1 lichamelijke symptoom hebben tijdens 5 dagen voor de menstruatie. (1C)
- De symptomen moeten verdwijnen binnen 3-4 dagen na de start van de menstruaties en niet vroeger dan dag 13 van de menstruele cyclus terugkomen. (1C)
- Een klachtendagboek die wordt bijgehouden door de patiënte gedurende 2 opeenvolgende menstruele cycli is de meest betrouwbare manier om de symptomen en hun verhouding met de menstruele cyclus te beoordelen. (1C)
- Symptomen moeten interfereren met het normale leven. (1C)

- *Gelieve de Likert-schaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

DISCUSSIE



Voorkennisvraag: Welke van de volgende behandelingen zijn zinvol bij PMS ?

(meerdere antwoorden mogelijk)

- Levensstijladvies: vermijden van koffie, alcohol en stress, en het verhogen van de hoeveelheid lichaamsbeweging
- Vitamine D supplement
- Orale combinatiepil
- GnRH-analogen
- Tranexaminezuur (Exacyl®)
- Sint-janskruid
- Vitex agnus-castus
- Cognitieve gedragstherapie
- SSRI

KV 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

- Gecombineerde OAC inhibeert de ovulatie en kan de symptomen verminderen bij sommige patiënten. (2C)
- Gecombineerde OAC met drospirenone verlicht ernstige symptomen van PMS . Hierbij is er een 4dagen ipv 7dagen hormoonvrij interval. (2C)

- *Gelieve de Likert-schaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

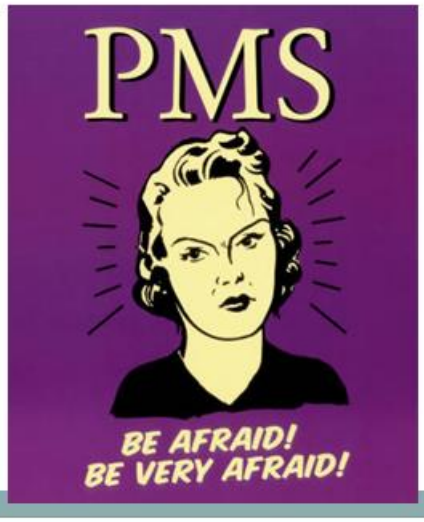
DISCUSSIE



KV 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

- In speciale gevallen kan GnRH analogen worden overwogen. Ze onderdrukken de ovariële functie wat resulteert in een postmenopauzale status waarbij PMS symptomen verminderen. Als gevolg ook andere menopauzale symptomen en risico op osteoporose die kunnen verminderd worden door oestrogenen/ progestagenen toe te voegen aan de behandeling (hormonal add-back therapy). (2A)
- *Gelieve de Likert-schaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

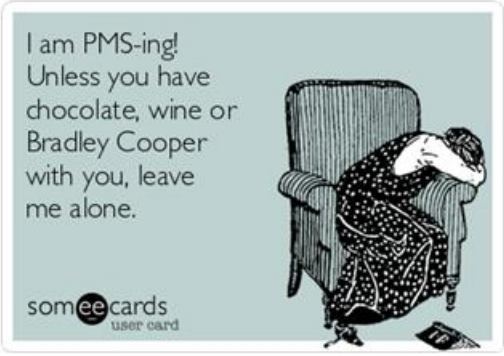
DISCUSSIE



KV 3: Welke levensstijlaanpassingen en/of voedingssupplementen zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

- Vermijden van koffie, alcohol en stress, en het verhogen van de hoeveelheid lichaamsbeweging, kan de symptomen verminderen. (1D)
- *Gelieve de Likert-schaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

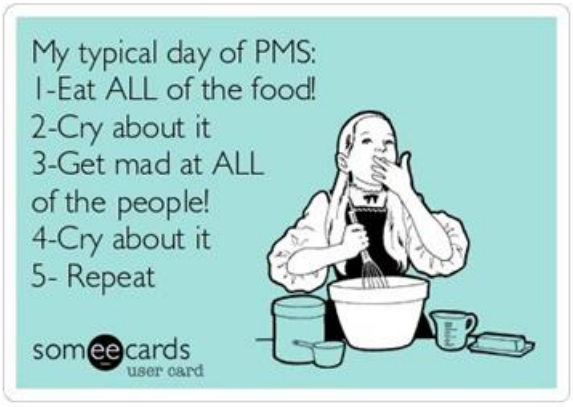
DISCUSSIE



KV 4: Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, CGT) zijn effectief bij de behandelingen van premenstruele aandoeningen?

- Selectieve serotonineheropname-remmers (SSRI) hebben bewezen effectief te zijn zowel continu als cyclisch toegediend, en er dient gestart te worden halverwege de cyclus tot het begin van de menstruatie. Een dosis kleiner dan bij de behandeling van depressie is meestal voldoende (bijvoorbeeld fluoxetine 20 mg/dag of citalopram 10-30 mg/dag). (2B)
- *Gelieve de Likert-schaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

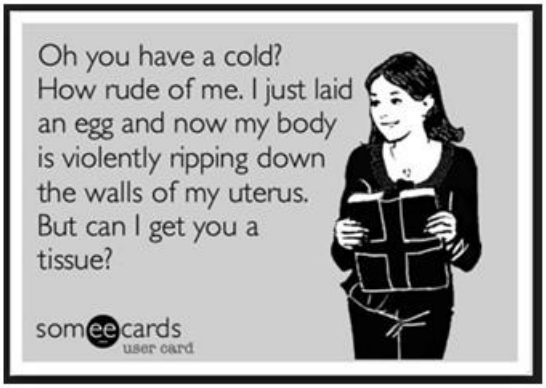
DISCUSSIE



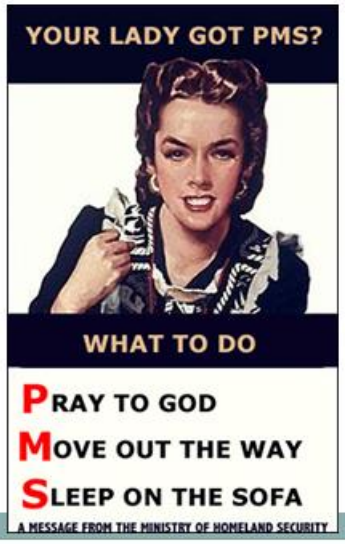
KV4: Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, CGT) zijn effectief bij de behandelingen van premenstruele aandoeningen?

- Cognitieve gedragstherapie kan als behandeling van PMS worden overwogen. (2C)
- *Gelieve de Likert-schaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

DISCUSSIE



Wij danken u voor uw aandacht en participatie!



BIJLAGE 4: PROTOCOL ETHISCHE COMMISSIE

PROTOCOL ETHISCHE COMMISSIE PROTOCOL MANAMA THESIS:

DUODECIM ADAPTATIE RICHTLIJN: PREMENSTRUEEL SYNDROOM

NATHALIE THEUNISSEN EN HELEN VAN DER VALK

ACADEMIEJAAR 2015 - 2017

Voor onze masterproef baseerden we ons op de Engelstalige Duodecim richtlijn 'Premenstrual syndrome'. Hierbij hebben we onze focus gelegd op de diagnostiek en uitwerking van verschillende beleidspistes.

We hebben dan samen gewerkt met onze promotor om vier relevante klinische vragen op te stellen en deze onder ons twee te verdelen.

Klinische vragen:
Klinische vraag 1: Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?
Klinische vraag 2: Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?
Klinische vraag 3: Welke levensstijlaanpassingen en/of voedingssupplementen zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?
Klinische vraag 4: Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandelingen van premenstruele aandoeningen?

Na het opstellen van onze klinische vragen hebben we een literatuurstudie gedaan waarbij we de stappen volgden die beschreven werden in het handboek "Adaptatie Duodecim Richtlijnen". De richtlijnen die voldeden aan de vereiste criteria hebben we weerhouden en vervolgens beoordeeld door middel van de AGREE II tool. Hierdoor konden we twee richtlijnen selecteren waarop we onze aanpassing konden baseren. Vervolgens toetsen we de antwoorden met recentere literatuur die we zochten via EBMPracticeNet. Heel dit proces werd in zomer 2016 kritisch bekeken door de leescommissie van EBMPracticeNet.

In het tweede jaar gaan we ons voornamelijk bezig houden met de implementatie van de geadapteerde richtlijn in de Belgische zorgcontext. Hiervoor gaan we een presentatie geven in onze seminariegroep (13/12/2016) en in een LOK-groep (18/01/2017). In de presentatie gaan we toetsen naar de voorkennis van premenstrueel syndroom bij de huisartsen, stellen we onze geadapteerde richtlijn voor en gaan we de toepasbaarheid in de Belgische huisartsenpraktijk na.

Het toetsen naar de voorkennis zal gebeuren door middel van multiple choice vragen per klinische onderzoeksvraag waarbij we aan de artsen vragen deze antwoordformulieren schriftelijk in te vullen. Vervolgens gaan we tijdens de powerpoint presentatie de geadapteerde richtlijn voorstellen. Als laatste vragen we aan de aanwezige artsen om de Likert schaal in te vullen om zo zicht te krijgen op de toepasbaarheid in Belgische context. Om af te sluiten zal er ruimte zijn voor discussie. Door deze feedback kunnen we onze geadapteerde richtlijn verder kritisch bekijken.

Voor de praktijkconsensus splitsen we ons op en gaat Nathalie Theunissen na hoe het klachtendagboek wordt ervaren als diagnostische tool en gaat Helen van der Valk na hoe het geven van levensstijladvies wordt toegepast in haar opleidingspraktijk. Allebei stellen we onze praktijkconsensus op op basis van het visgraatmodel. De besluiten die getrokken worden uit de praktijkconsensussen en uit de peer review worden meegenomen om zo de finale aanpassingen aan de geadapteerde richtlijn te maken. Hierna wordt deze richtlijn doorgestuurd naar de leescommissie van Duodecim om hun goedkeuring te verkrijgen.

BIJLAGE 5: GOEDKEURING VAN DE ETHISCHE COMMISSIE

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 05 20
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen
ETHISCH COMITE

Prof. dr. P. Van Royen
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 35 44

Premenstrueel syndroom: adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context (Manama huisartsgeneeskunde Nathalie Theunissen)

Belgisch Registratienummer: B300201730832

datum	ons kenmerk	contactpersoon
9/01/2017	16/50/540	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Marleen Bolens ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 9/01/2017.

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  Nathalie Theunissen
- Informatie- en toestemmingsformulier NL dd. 26/11/2016
  - Informatie voor de deelnemende huisarts (in opleiding), versie 1
  - Toestemmingsformulier, versie 1
- Protocol dd. 26/11/2016
  Versie 1
- Diverse dd. 26/11/2016
  - Afprint van de powerpointpresentatie, versie 1, d.d. 26/11/2016
  - Beoordeling toepasbaarheid van aanbeveling, versie 1, d.d. 26/11/2016
- Vragenlijst(en) dd. 26/11/2016
  Peer Review: vragenlijst voorkennis, versie 1

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 05 20
www.uza.be / BE0874 619 603

Universiteit Antwerpen

datum: 9/01/2017

ons kenmerk: 16/50/540

contactpersoon
Annelies Van Looy
Anniek Leeraert
Marleen Bolens
ethisch.comite@uza.be

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
- o Nooit opgestart
- o Vroegtijdig stopgezet
- o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. P. Cras
Voorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00 / Fax +32 3 829 05 20
www.uza.be / BE0874 619 603

Universiteit Antwerpen

Vervolg blz. 3 van het adviesformulier betreffende project EC UZA 16/50/540

datum	ons kenmerk	contactpersoon
9/01/2017	16/50/540	Annelies Van Looy Anniek Leeraert Marleen Bolens ethisch.comite@uza.be

Samenstelling Ethisch Comité sinds 1/01/2017.
Deze studie werd besproken op vergadering van 9/01/2017.

	Functie	M/V	Aanwezig
Voorzitter			
CRAS Patrick	Voorzitter/Neuroloog	M	+
Ondervoorzitter			
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Bioloog	V	+
Leden EC UZA			
BERVOETS An	Dermatoloog	V	-
BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	V	+
DE WINTER Benedicte	Farmacoloog	V	+
HUIZING Manon	Oncoloog	V	+
MICHIELS Barbara	Huisarts	V	-
SMETS Erika	Oftalmoloog	V	+
VAN BORTEL Paulus	Filosoof	M	-
VAN DE WIELE Miranda	Patiëntenbegeleiding	V	+
VAN DEN EEDE Filip	Psychiater	M	-
VANSWEEVELT Thierry	Jurist	M	-
VERLOOY Joris	Pediater	M	+
Toegevoegde leden UA			
DE MEESTER Ingrid	Farmacoloog / Onderzoeker UA	V	-
DECKERS Lara	Medewerkster Dep. Onderzoek	V	+
IDES Kris	Kinesitherapeut	M	+
MICHIELSEN Peter	Gastro-enteroloog	M	+
Uitgenodigde Experten			
GOETHALS Sofie	Biobank manager	V	+
HENS Kristien	Ethicus	V	-
LEMMENS Katrien	Farmacoloog	V	-
LUYTEN Leon	Arts in het beheer van gezondheidsgegevens	M	+
MAMPAEY Els	Psychologe	V	-
MICHIELSENS Inge	Jurist	V	-
NORGA Koenraad	Pediater	M	-
THEUNIS Bea	Apotheker	V	-
VAN BOGAERT Peter	Docent UA - verpleeg- en vroedkunde	M	+

The Ethics Committee states that no individual member of the Ethics Committee who may have an affiliation with the study or sponsor, has voted in the deliberations for this trial.

The Ethics Committee states that it is organised and operates according to the ICH/GCP guidelines, the applicable laws and regulations, and their own written operating procedures.