Premenstrueel syndroom: adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context

Helen van der Valk, Katholieke Universiteit Leuven

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

Co-promotor: Dr. Nicolas Delvaux, Katholieke Universiteit Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Titel: Premenstrueel syndroom: adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context
HAIO: Helen van der Valk, Katholieke Universiteit Leuven
Promotor: Prof. Dr. Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen
Co-promotor: Dr. Nicolas Delvaux, Katholieke Universiteit Leuven
Praktijkopleider: Dr. Maaike Van Overloop, huisarts in Berendrecht
Contact: helen.vdvalk@gmail.com

Context: In deze masterproef werd de bestaande Finse Duodecim richtlijn over het premenstrueel syndroom geadapteerd aan de hand van de vergelijking met andere kwaliteitsvolle richtlijnen en de meest recente literatuur omtrent het onderwerp. Bovendien werd de richtlijn verder aangepast zodanig dat deze toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. De geadapteerde richtlijn werd vervolgens geïmplementeerd in de opleidingspraktijk.

Onderzoeksvragen: 1. Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld? 2. Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen? 3. Welke levensstijlaanpassingen en/of voedingssupplementen zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen? 4. Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, SNRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?
Onderzoeksvragen 3 en 4 worden in deze masterproef uitgewerkt. Onderzoeksvragen 1 en 2 worden besproken in de masterproef van Nathalie Theunissen.

Methode: In een systematische zoektocht werd gezocht naar al de bestaande richtlijnen en Belgische EBM informatie omtrent het onderwerp PMS. Hierbij werden de volgende databanken geraadpleegd: GIN, NGC, NICE, Trip Database, Guideline Central, Dynamed, WHO, Google, KCE, HGR, Minerva, Farmaka, RIZIV, BCFI en FOD volksgezondheid. De gevonden richtlijnen werden gescreend op relevantie en vervolgens werd de methodologische kwaliteit van de richtlijnen geëvalueerd d.m.v. het AGREEII-instrument. De weerhouden richtlijnen werden verder beoordeeld op courantheid, samenhang en toepasbaarheid. In een nieuwe literatuurstudie via Trip database, Cochrane library en Medline werd gezocht naar andere belangrijke recente evidence dat niet geciteerd werd in de weerhouden richtlijnen. Vervolgens werd besloten of de aanbevelingen al dan niet geadapteerd moesten worden op basis van de voorgaande stappen. Aansluitend werd een eerste versie van de geadapteerde richtlijn opgesteld. Elke aanbeveling kreeg een GRADE score toegewezen, welke informatie geeft over de kwaliteit van de evidentie en de sterkte van de aanbeveling. Na deze adaptatiefase, volgde de implementatiefase waarbij de geadapteerde richtlijn werd voorgelegd aan Belgische huisartsen en werd beoordeeld op zijn toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De bekomen opmerkingen werden geïntegreerd in de geadapteerde richtlijn. Er werd eveneens een praktijkconsensus opgesteld in de opleidingspraktijk. De finaal geadapteerde richtlijn werd voorgelegd aan de leescommissie ter goedkeuring. Bij goedkeuring zal de geadapteerde richtlijn gepubliceerd worden op EBM*Practice*Net en beschikbaar zijn voor de Belgische huisartsen.

Resultaten: Voor de klinische vragen die in deze masterproef werden uitgewerkt, werd besloten om de aanbevelingen van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn te behouden. Er werd daarenboven een nieuwe aanbeveling toegevoegd; cognitieve gedragstherapie kan namelijk eveneens als behandeling van PMS worden overwogen. Al de aanbevelingen hebben evenwel een lage GRADE-score toegekend gekregen. Na de implementatiefase werden de aanbevelingen niet verder aangepast.

Conclusies: Zowel levensstijladvies, SSRI's, als cognitieve gedragstherapie kunnen als behandeling van PMS overwogen worden. De keuze is afhankelijke van de ernst van de klachten, de voorkeur van de patiënte, ervaring van de arts, kosten en eventuele bijwerkingen. Over het algemeen zijn de aanbevelingen echter beperkt wetenschappelijk onderbouwd. Bijkomend onderzoek in de toekomst is zeker noodzakelijk om sterkere aanbevelingen te kunnen bekomen.

ICPC-code: X89 "Premenstrueel spanningssyndroom", X09 "Premenstruele symptomen/klachten"

Dankwoord

Op deze manier wil ik iedereen bedanken die mij heeft geholpen om dit werk te kunnen verwezenlijken.

Ik wil in eerste instantie mijn promotor, prof. dr. Paul Van Royen bedanken voor zijn begeleiding, adviezen en kritische blik doorheen dit proces, alsook voor het nalezen en becommentariëren van dit werk.

Evenzeer wil ik Dr. Nicolas Delvaux en Martine Goossens bedanken voor het opzetten en begeleiden van dit EBM*Practice*Net - project en het geven van feedback.

Daarnaast wil ik ook mijn HAIO-collega Nathalie Theunissen bedanken voor de aangename en vlotte samenwerking.

Ten slotte wil ik de artsen, verpleegkundigen en praktijkassistenten van mijn opleidingspraktijk bedanken voor het opzetten van een praktijkconsensus en in het bijzonder voor de morele steun die ze mij het voorbije jaar hebben gegeven.

Inhoud

Abstract 2

Dankwoord 3

1. Inleiding 7

1.1 Keuze van onderwerp 7

1.2 Achtergrondinformatie over het onderwerp 7

1.3 Stand van de literatuur 8

1.4 Kernproblemen 8

1.5 Doelstelling 8

2. Methodologie 8

2.1 Screeningsfase 9

2.1.1 Definiëren van de klinische vragen 9

2.1.2 Literatuurstudie 10

2.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen 10

2.1.4 Waardering van de gevonden richtlijnen 11

2.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor de verdere adaptatie 12

2.1.6 Nazicht door de leescommissie 12

2.2 Adaptatiefase 12

2.3 Implementatiefase 13

2.3.1 Peer review 13

2.3.2 Praktijkconsensus 13

3. Resultaten 14

3.1 De ontwikkeling van een geadapteerde richtlijn 14

3.1.1 De literatuurstudie 14

3.1.2 De ADAPTE-procedure tot een eerste versie van de aanbevelingen 14

3.1.3 De implementatie: peer review 14

3.1.4 De finale versie van de aanbevelingen en het schrijven van de richtlijn voor EBM*Practice*Net ... 16

3.2 De implementatiefase: formuleren van een praktijkconsensus ... 17

3.2.1 De voorbereiding ... 17

3.2.2 Aflijnen van het onderwerp ... 17

3.2.3 Beschrijving van de dagelijkse praktijk in casussen ... 17

3.2.4 Analyse van het kwaliteitsprobleem ... 18

3.2.5 Formuleren van de praktijkconsensus ... 19

4. Discussie ... 21

5. Besluit ... 23

6. Referenties ... 24

Bijlage 1: De finale geadapteerde richtlijn ... 25

1. Overzicht materiaal ... 25

1.1 Gestructureerd abstract ... 25

1.2 Auteurs ... 26

2. Doelgroep van de richtlijn ... 26

3. Patiëntenpopulatie ... 26

4. Klinische vragen ... 26

5. Kernboodschap ... 26

5.1 Aanbevelingen ... 26

5.2 Sterkte van aanbeveling in vorm van GRADE ... 27

6. Toelichting tot de aanbeveling ... 27

6.1 Klinische vraag 3: levensstijlaanpassingen ... 27

6.2 Klinische vraag 4: SSRI's ... 27

6.3 Klinische vraag 4: cognitieve gedragstherapie ... 28

7. Basis voor de aanbeveling ... 28

7.1 Klinische vraag 3: levensstijlaanpassingen 28
7.2 Klinische vraag 3: voedingssupplementen 29
7.3 Klinische vraag 4: SSRI's 31
7.4 Klinische vraag 4: cognitieve gedragstherapie 34
8. Peer review proces: opmerkingen 36
8.1 Klinische vraag 3: levensstijlaanpassingen 36
8.2 Klinische vraag 4: SSRI's 36
8.3 Klinische vraag 4: cognitieve gedragstherapie 37
9. Planning voor update 37
10. Referenties 38
11. Lijst van auteurs en belangenvermenging 40
Bijlage 2: Protocol Ethische Commissie 41
Bijlage 3: Goedkeuring Ethische Commissie 43
Bijlage 4: PowerPoint presentatie van de peer review 46

1. Inleiding

1.1 Keuze van onderwerp

Voor mijn masterproef heb ik gekozen voor het adapteren van een Duodecim richtlijn.

EBM*Practice*Net, een samenwerking tussen verschillende Belgische organisaties die begaan zijn met evidence based medicine, voorziet een elektronisch platform waarop deelnemende organisaties hun EBM materiaal beschikbaar kunnen maken voor Belgische (huis)artsen, verpleegkundigen en kinesitherapeuten. Op dit platform kan men eveneens gratis de richtlijnen van de Finse artsenvereniging Duodecim raadplegen. De Duodecim richtlijnen zijn internationaal geaccrediteerd maar ze zijn niet aangepast aan de Belgische zorgcontext. Daarenboven zijn in sommige gevallen de aanbevelingen onjuist en is een herziening van de richtlijn noodzakelijk. Als huisarts-in-opleiding hebben wij de mogelijkheid om dit te doen.
Aangezien ik zelf veel belang hecht aan evidence based medicine en heel graag gebruik maak van EBM*Practice*Net, vond ik het zeker interessant om voor mijn masterproef dit project te kiezen. Bovendien kan ik op deze manier een werk afleveren die praktisch toepasbaar is voor de andere huisartsen in België.
EBM*Practice*Net heeft een lijst voorzien van geselecteerde richtlijnen waar herziening noodzakelijk is. Samen met mijn HAIO-collega, Nathalie Theunissen, hebben we de richtlijn "Premenstrueel syndroom" gekozen om te adapteren. We hebben specifiek voor dit onderwerp gekozen, aangezien het een niet zeldzame pathologie betreft onder de populatie vruchtbare vrouwen dat niet altijd tijdig wordt gediagnosticeerd. Als arts moet je zowel rekening houden met het somatische als met het psychische, wat dit onderwerp juist zo interessant maakt. Bovendien zijn er veel verschillende opties van behandelingen waar nog veel onduidelijkheid over bestaat.

1.2 Achtergrondinformatie over het onderwerp

PMS is het optreden van zowel lichamelijke als psychische klachten in de tweede helft van de menstruatiecyclus die weer verdwijnen bij het begin van de menstruatie. Na een periode van minimaal een week zonder klachten komen de klachten weer terug. Door de steeds terugkerende klachten verstoort PMS het normale leefpatroon van vrouwen. Er worden veel verschillende symptomen bij PMS beschreven. De meest voorkomende zijn: pijnlijke borsten, opgeblazen gevoel, prikkelbaarheid, wisselende stemmingen, gespannen zijn en depressie. PMS komt voornamelijk voor bij vrouwen tussen de 35 en 45 jaar. Voor de puberteit, bij zwangerschap en na de menopauze komt PMS niet voor.
Over heel de wereld zijn er veel vrouwen die last hebben van premenstruele symptomen. Ongeveer 80% van de vrouwen zou minstens één fysisch of psychisch symptoom rapporteren tijdens de luteale fase van hun cyclus. De meeste vrouwen ondervinden echter geen significante beperking in hun dagelijks leven.[1] Er bestaat een brede variatie aan inschattingen van de prevalentie van PMS, zo wordt er geschat dat ongeveer 15% tot 20% van de vrouwen op reproductieve leeftijd PMS zouden hebben dat een significante beperking in functioneren teweegbrengt.[2] De incidentie van PMS in de Nederlandse huisartsenpraktijk is 1 tot 1,7 per 1000 vrouwen per jaar.[3]

De etiologie van PMS is nog niet bekend. Er bestaan veel verschillende theorieën, waarvan geen enkel bewezen is. Hoewel de hormonale veranderingen tijdens de cyclus per definitie een voorwaarde moet zijn voor het ontstaan van PMS, heeft men nooit een hormonale oorzaak voor PMS kunnen aantonen. Het vinden van een definitief antwoord op de vraag wat PMS veroorzaakt, blijft moeilijk door de steeds wisselende interactie van alle mogelijke biopsychosociale factoren.[4]

1.3 Stand van de literatuur

De laatste update van de Engelstalige Duodecim richtlijn dateert van 22 maart 2013.[5]

1.4 Kernproblemen

Het is belangrijk dat huisartsen PMS kunnen diagnosticeren en behandelen, aangezien de klachten een grote impact kunnen hebben op het dagelijks leven van de patiënte.

Er bestaan momenteel geen testen waarmee de diagnose van PMS gesteld kan worden. Doordat objectieve parameters missen, moet de arts zich baseren op het verhaal van de patiënte. Bovendien is de differentieel diagnose met andere aandoeningen die een cyclische toename van klachten vertonen zeer moeilijk. Hierdoor is het heel belangrijk dat de juiste tools worden gebruikt om de diagnose van PMS te kunnen stellen.

Er worden momenteel veel verschillende behandelingsopties voorgesteld voor PMS. De vraag is of ze wel allemaal effectief of toepasbaar zijn.

1.5 Doelstelling

Het doel van deze masterproef is het ontwerpen van een praktische en correcte richtlijn over het premenstrueel syndroom voor de Belgische huisartsen. De bestaande Finse Duodecim richtlijn werd vergeleken met de meest recente aanbevelingen rond PMS en werd zo nodig aangepast. Vervolgens werd bekeken of de geadapteerde richtlijn toepasbaar is in de Belgische zorgcontext aan de hand van een peer review en werd de richtlijn wederom aangepast indien dit noodzakelijk was. Ik en een HAIO-collega hebben samengewerkt om dit werk te realiseren. Mijn collega ontfermde zich over de diagnose en hormonale behandeling van PMS, terwijl ik mij focuste op de andere behandelingsmogelijkheden van PMS.

2. Methodologie

Het handboek voor HAIO's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be werd gevolgd.[6]
Al de stappen van het proces om tot een geadapteerde richtlijn te komen, werden in detail uitgewerkt in een matrix.[7]

2.1 Screeningsfase

Het doel van deze eerste fase is het aanpassen van de huidige Duodecim richtlijn op basis van andere relevante richtlijnen en Belgische EBM-informatie.

Deze fase bestaat uit 5 stappen:

- Definiëren van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en het opstellen van klinische vragen aan de hand van PIPOH-elementen
- Ondernemen van een systematische zoektocht naar de relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM-informatie
- Screenen van de gevonden richtlijnen
- Waarderen van de gevonden richtlijnen
- Beslissen of de aanbeveling dient te worden geadapteerd

2.1.1 Definiëren van de klinische vragen

Elke HAIO selecteerde 2 subthema's waarvoor het zinvol was om een vergelijking te maken met andere richtlijnen. Deze subthema's werden vervolgens in een PIPOH vertaald:

- P: patient population / disease characteristics
- I: intervention(s) of interest
- P: professionals targeted by the guideline
- O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
- H: healthcare setting and context

De volgende PIPOH's werden door ons opgesteld:

1. Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld?
   P: vrouwen tijdens vruchtbare leeftijd
   I: symptomen / tekens / technisch onderzoek
   P: huisarts
   O: diagnose van PMS
   H: eerste lijn

2. Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?
   P: vrouwen met PMS
   I: OAC, GnRH-analogen, progestagenen, oestrogenen, chirurgische verwijdering van ovaria
   P: huisarts
   O: daling van aantal episodes van PMS
   H: eerste lijn

3. Welke levensstijlaanpassingen en/of voedingssupplementen zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?
   P: vrouwen met PMS
   I: voeding, lichaamsbeweging, stressmanagement, voedingssupplementen
   P: huisarts

O: daling van aantal episodes van PMS
H: eerste lijn

4. Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, SNRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?
P: vrouwen met PMS
I: SSRI's, SNRI's, cognitieve gedragstherapie
P: huisarts
O: daling van aantal episodes van PMS
H: eerste lijn

De eerste twee klinische vragen worden verder uitgewerkt door mijn collega Nathalie Theunissen. De laatste twee klinische vragen worden verder uitgewerkt in deze masterproef.

2.1.2 Literatuurstudie

De zoektocht vond plaats in december 2015. De volgende zoektermen werden gebruikt: 'premenstrual syndrome' en 'premenstrueel syndroom'. Deze zoektocht werd door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar uitgevoerd.

Er werd gezocht naar al de bestaande richtlijnen omtrent het onderwerp PMS in de volgende databanken: Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Trip Database, Guideline Central, Dynamed, World Health Organization (WHO) en Google. Enkel richtlijnen werden geïncludeerd. Een 'clinical knowledge summary' of een 'evidence based synopes' werd geëxcludeerd. Enkel de Engelstalige, Nederlandstalige en publicaties die minder dan 10 jaar oud waren, werden geselecteerd.

Er werd eveneens gezocht naar EBM publicaties met dezelfde zoektermen op de volgende relevante Belgische sites: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), Hoge Gezondheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Therapeutisch Informatie (BCFI) en Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (FOD) volksgezondheid. Ook hier werden enkel de publicaties die minder dan 10 jaar oud waren geselecteerd.

2.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen

Tijdens deze stap werd bekeken of de gevonden richtlijnen een antwoord kunnen bieden op onze klinische vragen.
De richtlijnen werden eveneens snel getoetst aan de items 7,9 en 23 van het AGREE II-instrument[8] om te beoordelen of ze van goede kwaliteit zijn. Het AGREE II-instrument is een algemeen hulpmiddel om de methodologische kwaliteit van richtlijnen te beoordelen.
Het instrument bestaat uit 23 items verdeeld over zes domeinen gevolgd door twee globale scoringsitems. Elk domein beslaat een aparte dimensie van de kwaliteit van richtlijnen:

- Domein 1: Onderwerp en doel
- Domein 2: Betrokkenheid van belanghebbenden
- Domein 3: Methodologie
- Domein 4: Helderheid en presentatie
- Domein 5: Toepassing
- Domein 6: Onafhankelijkheid van de opstellers

Indien de richtlijn onvoldoende scoorde, werd de richtlijn niet weerhouden voor de volgende fase. Dit proces werd wederom door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar uitgevoerd.

2.1.4 Waardering van de gevonden richtlijnen

Vervolgens werden de weerhouden richtlijnen uitgebreid geëvalueerd aan de hand van het AGREEII-instrument[8], opnieuw door beide onderzoekers onafhankelijk van elkaar (zie matrix stap 4.1). Hierbij werden alle items van het AGREE II-instrument overlopen.
Bij afwijkende scores tussen beide onderzoekers kon de score aangepast worden door consensus.

Vervolgens werd per weerhouden richtlijn, inclusief de Duodecim richtlijn, alle aanbevelingen per klinische vraag opgesomd in de matrix. Per aanbeveling werd het 'niveau van evidentie' en 'grade of recommendation' dat vermeld werd in de bronrichtlijn genoteerd (zie matrix stap 4.2). Aangezien de scoresystemen voor deze parameters verschilden tussen de verschillende richtlijnen, werd de legende van het scoresysteem per richtlijn eveneens toegevoegd in de matrix. Op deze manier konden de verschillende richtlijnen gemakkelijker met elkaar vergeleken worden.

Daarna werd elke aanbeveling beoordeeld of deze nog courant is (zie matrix stap 4.3). Hierbij werd er in een nieuwe literatuurstudie gezocht naar belangrijke recente 'evidence' dat niet geciteerd wordt in de richtlijn. Er werd een PICO per aanbeveling opgesteld:

- Patient: definitie van de patiënten populatie
- Intervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- Comparison: waarmee wordt vergeleken
- Outcome: omvat patiënt outcomes (vb. genezing) zowel als system outcomes (vb. praktijkverschillen) en gezondheidszorg outcomes (daling in ziekte incidentie)

De literatuurstudie werd uitgevoerd volgens het watervalprincipe. Eerst werd gezocht naar relevante systematic reviews in de Cochrane database, daarna werd verder gezocht via Trip database en Medline (Pubmed). Enkel systematic reviews en meta-analyses werden geselecteerd en genoteerd in de matrix. Dit proces gebeurde in mei 2016.

Nadien werd elke aanbeveling gewaardeerd op samenhang van de aanbeveling (zie matrix stap 4.4). Dit gebeurde in 3 stappen: nazicht van de zoekstrategie en de focus van de klinische vraag, evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd en evaluatie van de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling.

Tot slot werd elke aanbeveling gewaardeerd op toepasbaarheid in de Belgische context (zie matrix stap 4.5). Verschillende zaken werden hierbij in rekening gehouden: wijze waarop de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van patiënten, toepasbaarheid van de richtlijn in de Belgische praktijk (nodige expertise, organisatie van de praktijk, terugbetaling, ondersteuning) en mogelijke conflicten die de implementatie van de aanbeveling kunnen bemoeilijken.

Stap 4.2 t.e.m. 4.5 voerde elke onderzoeker apart uit voor zijn eigen klinische vragen. Alle stappen die hierna nog volgen, werden eveneens apart uitgevoerd.

2.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor de verdere adaptatie

Tijdens deze stap werd besloten of de aanbevelingen al dan niet geadapteerd moesten worden op basis van de voorgaande stappen (zie matrix stap 5). Indien de aanbeveling moest aangepast worden, werd bekeken op welke richtlijn en/of nieuwe evidentie de nieuwe aanbeveling gebaseerd moest worden. Elke beslissing werd nauwkeurig beargumenteerd en gedocumenteerd in de matrix.

2.1.6 Nazicht door de leescommissie

Tenslotte werd de matrix van stap 1 t.e.m. stap 5 voorgelegd aan de leescommissie van EBM*Practice*Net. Dit diende als tussentijdse controle op het werkproces.

2.2 Adaptatiefase

Tijdens deze fase werd de eerste versie van de geadapteerde richtlijn opgesteld. Voor elke aanbeveling werd de oorspronkelijke Duodecim richtlijn vergeleken met de weerhouden richtlijn en/of nieuwe evidentie. Indien de aanbevelingen te verschillend waren, werd de Duodecim aanbeveling aangepast.
De aanbevelingen van de nieuwe richtlijn kregen aanvullend een GRADE score toegekend (zie matrix stap 7). Met deze codering wordt er informatie gegeven over de kwaliteit van de evidentie en de sterkte van de aanbeveling. De kwaliteit van de evidentie wordt aangegeven met een lettercode, de graad van aanbeveling met een cijfer.

GRADE kan als het volgt worden samengevat (zoals vermeld in de handleiding[6]):

GRAAD VAN AANBEVELING (≈ strength of recommendation)
Sterke aanbeveling (“1”):

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs
- Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn

=> Formulering: “ we bevelen aan of we raden af”

Zwakke aanbeveling (“2”)

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs
- Als artsen geloven dat:
  Voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar
  Een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen

=> Formulering: “ we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen “

KWALITEIT VAN HET BEWIJS (≈ Niveaus van bewijskracht, evidentie niveaus)
Hoog = verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen = letter **A**
Matig = verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen = letter **B**

Laag en zeer laag = verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker = letter **C**

Indien er geen evidentie beschikbaar is, maar de aanbeveling wel wordt aanbevolen op basis van een consensus waarbij een nauwkeurige afweging wordt gemaakt tussen voor- en nadelen, spreekt men van een 'good practice point' = **GPP**

De geadapteerde richtlijn werd vervolgens opgesteld volgens een formaat dat opgemaakt is door EBM*Practice*Net.

2.3 Implementatiefase

Tijdens de implementatiefase wordt bekeken of de geadapteerde richtlijn toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. We gaan na of de Belgische huisartsen deze richtlijn toepasbaar vinden. Indien nodig zal de richtlijn verder aangepast worden.

2.3.1 Peer review

Tijdens een peer review stellen we onze geadapteerde richtlijn voor aan Belgische huisartsen. Allereerst wilden we een ruw beeld krijgen van de voorkennis van de deelnemers omtrent dit onderwerp. Dit deden we aan de hand van drie meerkeuzevragen welke de deelnemers konden beantwoorden op een antwoordblad. Vervolgens presenteerden we elke aanbeveling van onze geadapteerde richtlijn. Per aanbeveling kon de deelnemer een Likertschaal invullen op een beoordelingsformulier. De volgende antwoorden waren mogelijk: niet toepasbaar - moeilijk toepasbaar – neutraal – toepasbaar – gemakkelijk toepasbaar. Na elke aanbeveling was er ook ruimte voor discussie. De bekomen discussiepunten werden door ons genoteerd tijdens de peer review. Achteraf werden de beoordelingsformulieren en de genoteerde discussiepunten grondig bestudeerd en werd aan de hand van deze gegevens beslist of de aanbevelingen al dan niet verder geadapteerd moesten worden.
De eerste peer review hebben we uitgevoerd op 13 december 2016 in de seminariegroep waar zowel ik als mijn HAIO-collega Nathalie Theunissen lid van zijn. Enkele HAIO's werken in de stad Antwerpen, de andere werken in de gemeentes Hoboken, Hemiksem, Berchem en Berendrecht. Er waren 3 mannelijke HAIO's, 7 vrouwelijke HAIO's en 1 vrouwelijke STACO aanwezig tijdens deze peer review.
De tweede peer review vond plaats in een LOK-groep op 18 januari 2017. Er waren 13 vrouwelijke huisartsen uit de regio Hoboken/Deurne/Merksem/Schoten/Schilde/Ekeren aanwezig op deze LOK-bijeenkomst. De leeftijd van deze huisartsen ligt tussen de 30 en 60 jaar.

2.3.2 Praktijkconsensus

Tijdens deze laatste stap gebeurt de toetsing van de richtlijn in de opleidingspraktijk. Het doel is om een praktijkconsensus te bekomen rond het gebruik van de geadapteerde richtlijn. Hierbij worden alweer verschillende stappen gevolgd:

1. De voorbereiding van een praktijkconsensus: er wordt in de praktijk informatie verstrekt rond het doel en de praktische uitvoering van de praktijkconsensus.
2. Het onderwerp aflijnen: de praktijkconsensus wordt beperkt tot één haalbaar aspect.

3. Aan de hand van een casus wordt beschreven hoe er nu wordt gehandeld in de praktijk.
4. Analyse van het kwaliteitsprobleem: aan de hand van de richtlijn, worden de afwijkingen op de richtlijn genoteerd en wordt beargumenteerd waarom.
5. Er wordt een consensus met de collega's gemaakt en gerapporteerd.

3. Resultaten

3.1 De ontwikkeling van een geadapteerde richtlijn

3.1.1 De literatuurstudie

Al de gevonden resultaten werden genoteerd in een Excel matrix (zie matrix stap 2 en 3).

Er werden uiteindelijke 2 richtlijnen en 5 Belgische EBM publicaties weerhouden:

- NVOG: Richtlijn Premenstrueel syndroom[4]
- RCOG: Management of premenstrual syndrome (Green-top Guideline No. 48)[9]
- KCE: stand van zaken van de homeopathie in België[10]
- Minerva: Progesteron voor de behandeling van het premenstrueel syndroom[11]
- BCFI repertorium: progestagenen[12]
- BCFI repertorium: antidepressiva[13]
- BCFI folia: Vitex agnus castus [14]

Uiteindelijk werd geen enkele Belgische EBM publicatie weerhouden, aangezien ofwel de referenties meer dan 10 jaar oud waren ofwel er geen referentie werd gemaakt (zie matrix stap 4.6).

De richtlijnen van NVOG en RCOG werden vervolgens gescreend (zie matrix stap 3). In consensus werd besloten om beide richtlijnen te weerhouden voor de volgende fase.
Beide richtlijnen werden eveneens in detail geëvalueerd aan de hand van het AGREEII-instrument (zie matrix stap 4.1). Uit de algemene evaluatie bleek dat zowel ik als mijn collega Nathalie Theunissen beide richtlijnen sterk zouden aanbevelen. Zowel de richtlijn van RCOG als de richtlijn van NVOG werden aldus weerhouden voor de volgende fase.

3.1.2 De ADAPTE-procedure tot een eerste versie van de aanbevelingen

Stap 4 t.e.m. stap 5 werden grondig uitgeschreven in de matrix. Elke onderzoeker deed dit voor zijn eigen klinische vragen. De bekomen gegevens zijn eveneens per klinische vraag terug te vinden in de finale geadapteerde richtlijn (zie bijlage 1 onder punt 7 "basis voor de aanbevelingen").

3.1.3 De implementatie: peer review

Tijdens de peer review werd gestart met een voorkennistest. De deelnemers kregen één vraag die mijn klinische vragen behandelt: "Welke van de volgende behandelingen zijn zinvol bij PMS?". Hierbij konden meerdere antwoorden aangeduid worden. De mogelijke antwoorden die betrekking hebben tot mijn klinische vragen waren: levensstijladvies (vermijden koffie, alcohol en stress en verhogen

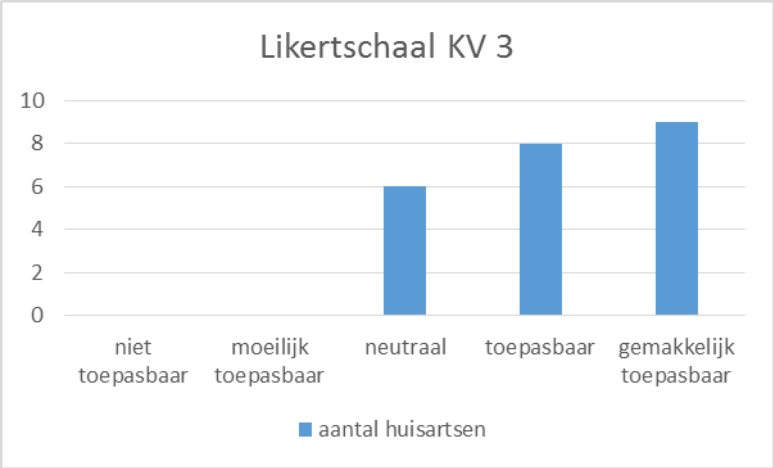
van de hoeveelheid lichaamsbeweging), vitamine D supplement, sint-janskruid, vitex agnus-castus, cognitieve gedragstherapie en SSRI's. Alle deelnemers van de seminariegroep duidden levensstijladvies aan, terwijl in de LOKgroep negen van de dertien deelnemers dit antwoord aanduidden. Vijf van de tien deelnemers van de seminariegroep duidden cognitieve gedragstherapie aan en zeven deelnemers duidden SSRI's aan. In de LOKgroep duidden zes deelnemers zowel SSRI's als cognitieve gedragstherapie aan. Geen enkele deelnemer van de seminariegroep en LOK-groep duidde vitamine D supplement of vitex agnus-castus aan. Eén huisarts van de LOK-groep duidde sint-janskruid aan.

Een belangrijk deel van onze peer review bestond uit het navragen van de toepasbaarheid van onze aanbevelingen. Hierbij hebben we per aanbeveling een Likertschaal laten invullen door de deelnemers. Zo hebben we een gemiddelde score per aanbeveling kunnen verkrijgen van in totaal 23 artsen. Hieronder de resultaten:

Klinische vraag 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. (GPP)**

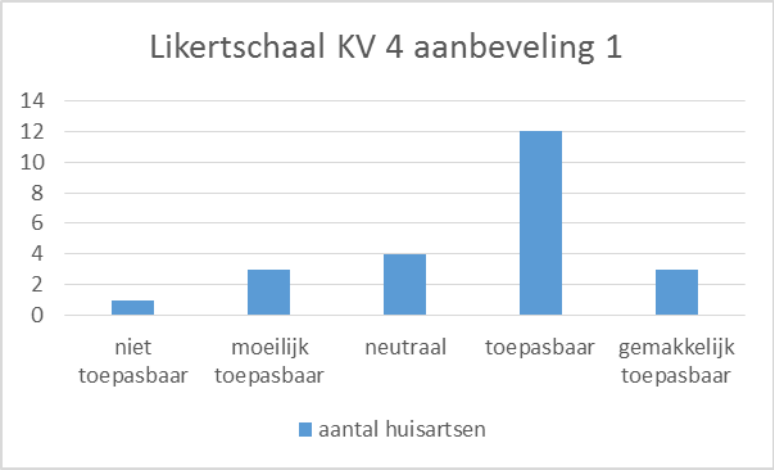


Gemiddelde score: toepasbaar

Klinische vraag 4:

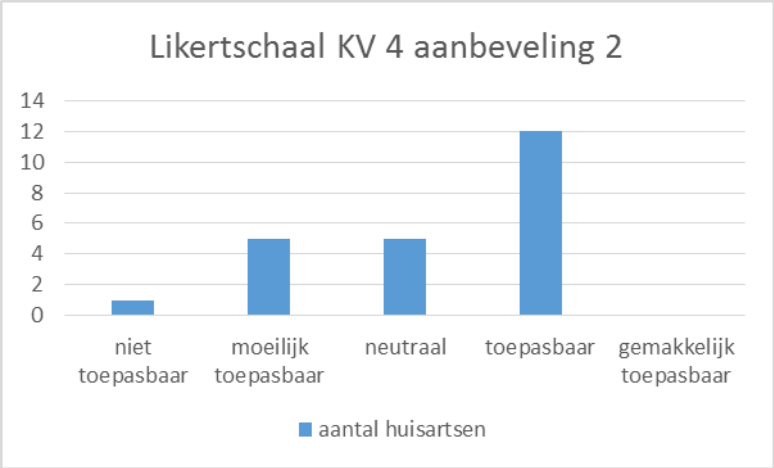
Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?

- **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). (2C)**



Gemiddelde score: neutraal tot toepasbaar

- **Cognitieve gedragstherapie kan als behandeling van PMS worden overwogen. (2C)**



Gemiddelde score: neutraal

3.1.4 De finale versie van de aanbevelingen en het schrijven van de richtlijn voor EBM*Practice*Net

Na het uitvoeren van de peer reviews werden de aanbevelingen opnieuw geëvalueerd. Er werd besloten om de aanbevelingen niet verder aan te passen. De discussiepunten die bekomen werden tijdens de peer reviews komen zo goed als overeen met de toelichtingen die reeds bij de aanbevelingen vermeld waren. De discussiepunten worden apart uitgeschreven in bijlage 1 onder punt 8 “Peer review proces: opmerkingen”.
De finale versie van de geadapteerde richtlijn staat volledig uitgeschreven onder bijlage 1.

De richtlijn zal voor een laatste keer voorgelegd worden aan de leescommissie van EBM*Practice*Net. Bij goedkeuring zal de richtlijn vervolgens gepubliceerd worden op de database van EBM*Practice*Net zodat de richtlijn toegankelijk wordt voor alle huisartsen.

3.2 De implementatiefase: formuleren van een praktijkconsensus

3.2.1 De voorbereiding

Er werd gekozen om op woensdag 15 maart tijdens het middagoverleg samen te zitten om de praktijkconsensus te realiseren. Mijn praktijkopleider, één andere huisarts en één verpleegkundige van de praktijk namen deel aan dit gesprek. De verpleegkundige is eveneens een vroedvrouw in bijberoep. In de praktijk is er tevens een tweede verpleegkundige die op dit moment niet aanwezig kon zijn.

3.2.2 Aflijnen van het onderwerp

De praktijkconsensus gaat over de behandeling van PMS. Er werden verschillende casussen voorgesteld waarbij telkens een ander beleid nodig is. Hierbij werd de focus gelegd op de specifieke behandelingen die in deze masterproef worden besproken.
Voor de analyse van het kwaliteitsprobleem werd specifiek gefocust op de aanbeveling rond SSRI's.

3.2.3 Beschrijving van de dagelijkse praktijk in casussen

Aangezien er de afgelopen tijd nagenoeg geen patiënten zijn geweest in de praktijk die omwille van PMS klachten op consultatie zijn gekomen, werden er fictieve casussen opgesteld en voorgelegd aan de huisartsen en verpleegkundige van de praktijk.

De volgende casus werd voorgesteld:
Vrouw, 25 jaar, kinderwens.
Sinds het stoppen van de pil heeft de patiënte last van de volgende klachten:
- Prikkelbaarheid
- Gebrek aan energie
- Slecht slapen
- Gespannen borsten
- Opgeblazen buik

Haar klachten zijn aanwezig tijdens de meeste menstruele cycli, beginnen in de week voor de menstruatie en verdwijnen weer bij de start van de menstruatie.
De vrouw kan nog gaan werken met deze klachten. Thuis treden tijdens deze periode echter meer conflicten op met haar partner. Bovendien heeft de vrouw in deze periode absoluut geen zin in sociale activiteiten.
Je stelt de diagnose van premenstrueel syndroom. Welk beleid voer je uit?

De twee huisartsen en de verpleegkundige kwamen overeen dat ze eerst uitleg zouden geven over het syndroom. Ze zijn ervan overtuigd dat dit reeds een grote opluchting kan betekenen voor de patiënte aangezien de verzameling van klachten een naam krijgt. Daarenboven zouden ze adviezen geven om het stressniveau bij de patiënte zoveel mogelijk te verlagen: mindfulness, slaaphygiëne, gezonde voedingsadviezen en bewegingsadvies. De twee huisartsen en de verpleegkundige zijn van mening dat dit beleid voldoende is om de aandoening hanteerbaar te maken.

Dit beleid komt overeen met de aanbeveling van de geadapteerde richtlijn omtrent het geven van levensstijladviezen. In de oorspronkelijke Duodecim richtlijn[5] staat eveneens een andere aanbeveling die met het geopteerde beleid overeenkomt: “Uitleg over het syndroom, en haar relatie tot normaal hormonaal functioneren, is vaak de enige behandeling die nodig is.”.

Er werd vervolgens een nieuwe fictieve casus voorgelegd:
Vrouw, 35 jaar, recent de pil gestopt aangezien man zich heeft laten steriliseren.
Sinds stoppen van de pil last van de volgende klachten:
- Prikkelbaarheid
- Gebrek aan energie
- Slecht slapen
- Gespannen borsten
- Opgeblazen buik

Haar klachten zijn aanwezig tijdens de meeste menstruele cycli, beginnen in de week voor de menstruatie en verdwijnen weer bij de start van de menstruatie.
Haar klachten zijn zo invaliderend dat ze bijna maandelijks op consult komt om een briefje voor arbeidsongeschiktheid te vragen. Voorlichting en levensstijlaanpassingen hadden bij deze vrouw geen effect.
Je stelt de diagnose van premenstrueel syndroom, welk beleid voer je uit?

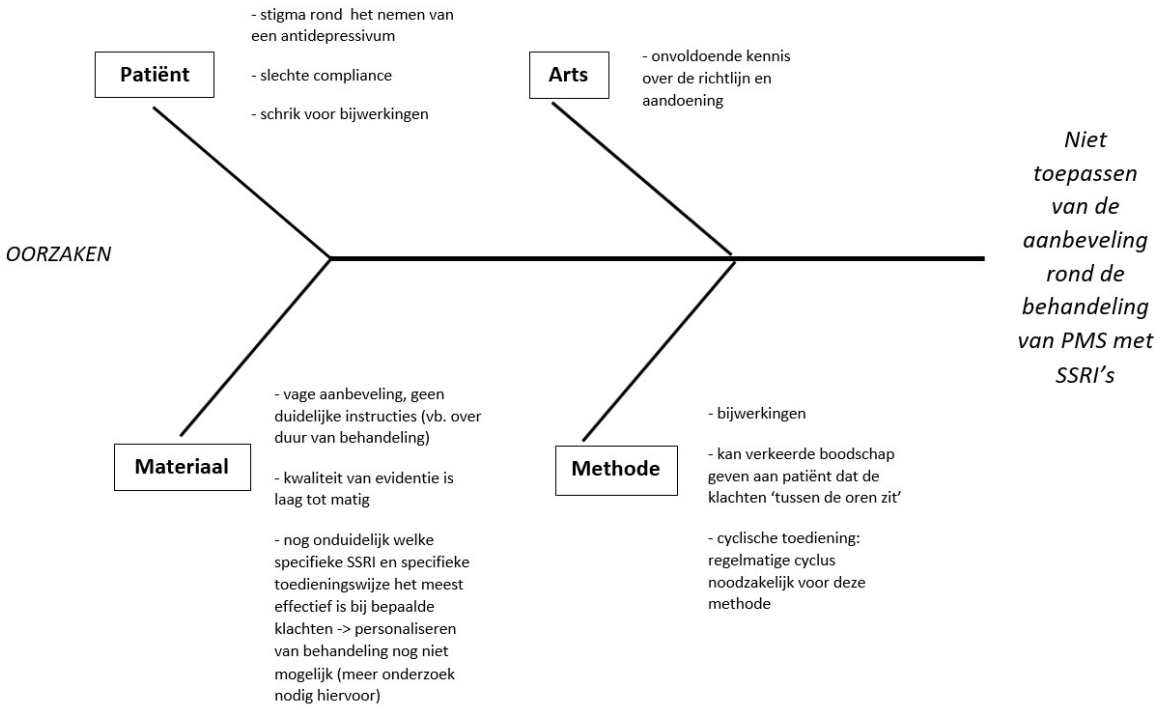
De twee huisartsen en de verpleegkundige kwamen overeen dat, indien er geen contra-indicaties zijn, ze het heropstarten van een orale anticonceptivum zouden voorstellen als behandeling.

Vervolgens werd dezelfde casus voorgelegd, de patiënte wenst deze keer echter geen hormonale behandeling.
Bij deze casus gaven de artsen en verpleegkundige aan dat ze niet weten of er nog andere behandelingsopties mogelijk zijn.

3.2.4 Analyse van het kwaliteitsprobleem

De geadapteerde richtlijn werd vervolgens voorgesteld aan de artsen en de verpleegkundige. Er werd aansluitend bekeken waar er werd afgeweken van de richtlijn in de praktijk.
Voor de analyse van het kwaliteitsprobleem werd specifiek gefocust op de aanbeveling rond SSRI’s. Er werd gezocht naar barrières die maken dat er niet voor een SSRI werd geopteerd bij de laatste voorgestelde casus.

Hierbij werd gebruik gemaakt van een visgraatdiagram:



In de praktijk was voornamelijk het probleem dat de artsen en verpleegkundige onvoldoende kennis hadden over de richtlijn. In het visgraatdiagram werden eveneens factoren genoteerd waarvan de artsen en verpleegkundige vonden dat ze extra barrières zouden kunnen zijn voor het toepassen van deze aanbeveling.

3.2.5 Formuleren van de praktijkconsensus

In mijn opleidingspraktijk heerst er een sterke samenwerking tussen de artsen en de verpleegkundigen. De verpleegkundigen vervullen een groot aantal taken in de praktijk. Eén daarvan is het uitvoeren van de preventieconsulten en het geven van levensstijladviezen. Daarom werd er overeengekomen dat de verpleegkundigen de ideale persoon zijn om voorlichting omtrent het premenstrueel syndroom te geven en bijkomend levensstijladviezen te geven. Hierbij zouden ze gebruik maken van thuisarts.nl. Op deze website staat correcte en duidelijke informatie over het premenstrueel syndroom. Indien deze maatregelen onvoldoende beterschap zouden geven, zal de verpleegkundige de patiënte doorverwijzen naar één van de huisartsen. De huisarts zal zowel een gecombineerd oraal anticonceptivum als een SSRI als behandelingsoptie aan de patiënte voorstellen. Hierbij zullen de verschillende voor- en nadelen worden besproken. Uiteraard zal er ook rekening worden gehouden met eventuele contra-indicaties. Op die manier zal in samenspraak met de patiënte geopteerd worden voor de meest aangewezen behandeling voor die patiënte.

Bovendien werd er nog een andere consensus gemaakt rond het voorschrijven van Donnafyta Premens® (= Vitex agnus-castus droog extract). Nog niet zo lang geleden had een

vertegenwoordigster dit product komen voorstellen. Aangezien er geen aanbeveling rond voedingssupplementen of plantenextracten als behandeling van PMS werd toegevoegd aan de geadapteerde richtlijn, omwille van redenen die in deze masterproef worden besproken, werd besloten dat we in onze praktijk geen Donnafyta Premens® gaan voorschrijven voor PMS-klachten.

4. Discussie

De eerste aanbeveling van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn die onder de loep werd genomen is de volgende: “Vermijden van koffie, alcohol en stress, en het verhogen van de hoeveelheid lichaamsbeweging, kan de symptomen verminderen.”
Er is zeer weinig evidentie te vinden over levensstijlaanpassingen en PMS. Er zijn meer RCT’s van hoge kwaliteit nodig om correcte conclusies te kunnen trekken. Echter elk gevonden richtlijn en reviewartikel over de behandeling van PMS vermeldt dat levensstijladvies zou moeten gegeven worden vooraleer er met meer invasieve behandelingen wordt gestart. Bij veel vrouwen zou dit al voldoende effect hebben. Het wordt als een belangrijk principe geacht om zoveel mogelijk complexe gynaecologische en medicamenteuze interventies te vermijden. De deelnemende artsen van de peer reviews zijn het hiermee eens.
Bovendien zijn er veel andere voordelen aan deze gezonde levensstijlaanpassingen verbonden. Daarnaast is het goedkoop en bestaan er zo goed als geen nadelen. De Belgische huisarts zou in principe een expert moeten zijn in het geven van gezonde levensstijladviezen aangezien hij dit vaak moet doen in het kader van preventieve consulten (GMD plus).
Vandaar blijft de aanbeveling van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn behouden, gebaseerd op een ‘good practice point’. Aangezien er voor lichaamsbeweging wel evidentie is, echter van lage kwaliteit, krijgt de aanbeveling specifiek over lichaamsbeweging een GRADE 1C.

In de Duodecim richtlijn worden voedingssupplementen niet vermeld. Daarentegen wordt zowel in de RCOG richtlijn als de NVOG richtlijn gesproken over complementaire therapieën.
Op basis van de gevonden aanbevelingen en recente literatuur werd er besloten om geen aanbeveling rond voedingssupplementen/plantaardige extracten als behandeling van PMS toe te voegen aan de Duodecim richtlijn. De gevonden evidentie is namelijk te laag van kwaliteit. Bovendien kunnen deze producten mogelijks ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen teweegbrengen.

De tweede aanbeveling van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn dat bekeken werd is de volgende: “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)”.
Er werd besloten om deze aanbeveling van de Duodecim richtlijn niet aan te passen, aangezien recentere evidentie deze kernboodschap nogmaals bevestigt. Deze aanbeveling krijgt een GRADE 2C toegekend. De kwaliteit van evidentie is namelijk laag tot matig. Er zijn bovendien nadelen aan deze behandeling verbonden. Er zullen waarschijnlijk een aantal vrouwen zijn die niet graag psychofarmaca willen nemen, omwille van het stigma of omwille van de schrik voor eventuele nevenwerkingen. SSRI’s behoren daarentegen tot de groep van goedkope geneesmiddelen en Belgische huisartsen hebben normaal gezien genoeg expertise in het voorschrijven van antidepressiva.
Uit de literatuurstudie is gebleken dat al de verschillende geteste SSRI’s effect hebben op de klachten. Er bestaat consistente evidentie dat lage doses SSRI’s reeds effectief zijn, hoewel matige

doses over het algemeen geassocieerd zijn met een groter effect en een hoger responsgraad. Er zijn te weinig studies van specifieke SSRI's om te bepalen of een bepaalde SSRI meer effectief blijkt te zijn dan een andere. Hier zou dus meer onderzoek naar moeten gebeuren.
Er zou eveneens meer onderzoek moeten gebeuren naar het effect van SNRI's op PMS zodat SNRI's met SSRI's vergeleken kunnen worden.
Uit de literatuurstudie is bovendien gebleken dat SSRI's zowel effectief zijn bij continue inname als bij inname tijdens de luteale fase, zonder duidelijke evidentie van verschil in effectiviteit tussen de verschillende toedieningswijzen.
Er zijn enkele studies die het effect van continue en luteale toediening op een directe manier met elkaar vergelijken. Er wordt gesuggereerd dat een intermittente toediening even effectief is als een continue toediening in het verminderen van stemmingssymptomen, maar minder doeltreffend zou zijn voor somatische symptomen. Er is echter meer evidentie nodig om hierover een conclusie te kunnen trekken. Bijkomend onderzoek naar de reactie op de verschillende klachten bij verschillende toedieningswijzen en bij verschillende SSRI's zou een meerwaarde kunnen bieden. Op die manier zou de behandeling gepersonaliseerd kunnen worden op basis van de type klachten.
De deelnemers van de peer reviews kwamen unaniem overeen dat ze pas voor een SSRI zouden opteren als behandeling indien de klachten een grote beperking geven in het dagelijks functioneren van de patiënte, levensstijladvies onvoldoende beterschap geeft, de patiënte geen hormonale anticonceptie wenst en vooral psychische klachten op de voorgrond staan.

Er werd besloten om een aanbeveling omtrent cognitieve gedragstherapie toe te voegen aan de Duodecim richtlijn: "Cognitieve gedragstherapie kan als behandeling van PMS worden overwogen." Zowel de RCOG als de NVOG richtlijn maken een gelijkaardige aanbeveling. Deze aanbeveling krijgt een GRADE 2C toegekend. De resultaten van effectiviteit zijn zeer wisselend en de kwaliteit van evidentie is zeer laag. Het is duidelijk dat verder onderzoek met een hogere methodologische kwaliteit nodig is om de rol van psychotherapie als behandeling van PMS verder te kunnen determineren.
Daarentegen brengt cognitieve gedragstherapie sowieso voordelen op voor de patiënte, aangezien deze therapie aanpassingen in de leefstijl en interventies gericht op het doorbreken van gevoelens van machteloosheid en depressie omvat. Bovendien gaan er geen bijwerkingen mee gepaard. Het nadeel is echter wel de kostprijs van de behandeling. Momenteel wordt de psychologische zorg in België niet terugbetaald, maar daar zal in de toekomst misschien verandering in komen. Een mogelijks bijkomende belemmerende factor is het stigma ten aanzien van psychische problemen, wat maakt dat niet alle vrouwen zullen openstaan voor deze behandeling. De deelnemers van de peer reviews voegen daaraan toe dat de lange wachttijd voor psychotherapie in België eveneens een belemmerende factor kan zijn. Een andere opmerking is dat je niet altijd goed zicht hebt op de kwaliteit van de psychotherapie die door een bepaalde psycholoog wordt gegeven.
Ook bij deze aanbeveling kwamen de deelnemers unaniem overeen dat ze pas een verwijzing naar de psycholoog als behandeling zouden overwegen, indien de klachten een grote beperking geven in het dagelijks functioneren van de patiënte, levensstijladvies onvoldoende beterschap geeft, de patiënte geen hormonale anticonceptie wenst en vooral psychische klachten op de voorgrond staan. De

meeste deelnemers zijn echter eerder geneigd om voor een SSRI te opteren omwille van het aantal belemmerende factoren van psychotherapie.

Er bestaan dus verschillende behandelmogelijkheden die overwegen kunnen worden. Er zijn geen studies teruggevonden die het effect van combinatietherapie vergelijkt. Er bestaan eveneens zeer weinig studies die de verschillende therapieën direct met elkaar vergelijken. Er is dus meer onderzoek hieromtrent nodig. Zo zouden er voorspellers van respons kunnen geëvalueerd worden. Op die manier zou de behandeling beter op maat van de patiënt gemaakt kunnen worden. De groep van patiënten die aan PMS lijden is namelijk zeer heterogeen. Omwille van het breed spectrum van mogelijke symptomen is het belangrijk dat de behandeling individueel bepaald wordt op basis van de noden van de patiënte. De huisarts is de ideale persoon om dit samen in overleg met de patiënte te bepalen.

5. Besluit

Aan de hand van deze masterproef is een deel van de Finse Duodecim richtlijn up-to-date gesteld en aangepast aan de Belgische zorgcontext. Deze masterproef betreft het effect van levensstijladvies, voedingssupplementen, SSRI's en cognitieve gedragstherapie als behandeling voor PMS-klachten.
Zowel levensstijladvies, SSRI's, als cognitieve gedragstherapie kunnen als behandeling van PMS overwogen worden. De keuze is afhankelijke van de ernst van de klachten, de voorkeur van de patiënte, ervaring van de arts, kosten en eventuele bijwerkingen. De huisarts is de ideale persoon om de juiste behandeling samen in overleg met de patiënte te bepalen.
Over het algemeen zijn de aanbevelingen echter beperkt wetenschappelijk onderbouwd. Bijkomend onderzoek in de toekomst is zeker noodzakelijk om sterkere aanbevelingen te kunnen bekomen.

6. Referenties

1. Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. Psychol Med 2002; 32(1): 119-132.

2. Pearlstein T, Steiner M. Premenstrual dysphoric disorder: burden of illness and treatment update. J Psychiatry Neurosci 2008 Jul; 33(4): 291–301.

3. Zondag-Coulier SBM, Eekhof JAH, Knuistingh Neven A. Premenstrueel syndroom. Huisarts & Wetenschap 2002 Okt; 45(11): 620-622.

4. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn Premenstrueel syndroom. NVOG online, 2012. Beschikbaar via: http://www.nvog-documenten.nl. Geraadpleegd mei 2016.

5. Duodecim Evidence-Based Medicine Guidelines. Premenstrual Syndrome. Duodecim EBM guidelines online, maart 2013. Beschikbaar via: http://www.ebm-guidelines.com. Geraadpleegd maart 2016.

6. Delvaux N, Vande Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Versie 4. EBMPracticeNet: 2015.

7. Matrix “Premenstrueel syndroom: adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context” beschikbaar via: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1VwXaI0lYG91VrCxk9WGVSpsh6RiKHrLl0rTGnHfnqyU/edit?usp=sharing

8. The AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. 2009. Beschikbaar via: http://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations.

9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome (Green-top Guideline No. 48). RCOG online, december 2007. Beschikbaar via: https://www.rcog.org.uk. Geraadpleegd mei 2016.

10. KCE Reports 154A. Stand van zaken van de homeopathie in België. KCE online, mei 2011. Beschikbaar via: https://kce.fgov.be/nl/publication/report. Geraadpleegd december 2015.

11. Vandevelde C. Bondige bespreking: Progesteron voor de behandeling van het premenstrueel syndroom. Minerva online, november 2012. Beschikbaar via: http://www.minerva-ebm.be. Geraadpleegd december 2015.

12. Belgisch centrum voor Farmacotherapeutische informatie (BCFI) Repertorium. Progestagenen: plaatsbepaling. BCFI online. Beschikbaar via: http://www.bcfi.be. Geraadpleegd december 2015.

13. Belgisch centrum voor Farmacotherapeutische informatie (BCFI) Repertorium. Antidepressiva: plaatsbepaling. BCFI online. Beschikbaar via: http://www.bcfi.be. Geraadpleegd december 2015.

14. Belgisch centrum voor Farmacotherapeutische informatie (BCFI) Folia. Vitex agnus castus. BCFI online, juni 2014. Beschikbaar via: http://www.bcfi.be. Geraadpleegd december 2015.

Bijlage 1: De finale geadapteerde richtlijn

1. Overzicht materiaal

1.1 Gestructureerd abstract

Titel: Premenstrueel syndroom: adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context
HAIO: Helen van der Valk, Katholieke Universiteit Leuven
Promotor: Prof. Dr. Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen
Co-promotor: Dr. Nicolas Delvaux, Katholieke Universiteit Leuven
Contact: helen.vdvalk@gmail.com

Context: In deze masterproef werd de bestaande Finse Duodecim richtlijn over het premenstrueel syndroom geadapteerd aan de hand van de vergelijking met andere kwaliteitsvolle richtlijnen en de meest recente literatuur omtrent het onderwerp. Bovendien werd de richtlijn verder aangepast zodanig dat deze toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. De geadapteerde richtlijn werd vervolgens geïmplementeerd in de opleidingspraktijk.

Onderzoeksvragen: 1. Op basis van welke criteria wordt de diagnose van PMS gesteld? 2. Welke methoden van ovulatieremming zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen? 3. Welke levensstijlaanpassingen en/of voedingssupplementen zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen? 4. Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, SNRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandeling van premenstruele aandoeningen?
Onderzoeksvragen 3 en 4 worden in deze masterproef uitgewerkt. Onderzoeksvragen 1 en 2 worden besproken in de masterproef van Nathalie Theunissen.

Methode: In een systematische zoektocht werd gezocht naar al de bestaande richtlijnen en Belgische EBM informatie omtrent het onderwerp PMS. Hierbij werden de volgende databanken geraadpleegd: GIN, NGC, NICE, Trip Database, Guideline Central, Dynamed, WHO, Google, KCE, HGR, Minerva, Farmaka, RIZIV, BCFI en FOD volksgezondheid. De gevonden richtlijnen werden gescreend op relevantie en vervolgens werd de methodologische kwaliteit van de richtlijnen geëvalueerd d.m.v. het AGREEII-instrument. De weerhouden richtlijnen werden verder beoordeeld op courantheid, samenhang en toepasbaarheid. In een nieuwe literatuurstudie via Trip database, Cochrane library en Medline werd gezocht naar andere belangrijke recente evidence dat niet geciteerd werd in de weerhouden richtlijnen. Vervolgens werd besloten of de aanbevelingen al dan niet geadapteerd moesten worden op basis van de voorgaande stappen. Aansluitend werd een eerste versie van de geadapteerde richtlijn opgesteld. Elke aanbeveling kreeg een GRADE score toegewezen, welke informatie geeft over de kwaliteit van de evidentie en de sterkte van de aanbeveling. Na deze adaptatiefase, volgde de implementatiefase waarbij de geadapteerde richtlijn werd voorgelegd aan Belgische huisartsen en werd beoordeeld op zijn toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De bekomen opmerkingen werden geïntegreerd in de geadapteerde richtlijn. Er werd eveneens een praktijkconsensus opgesteld in de opleidingspraktijk. De finaal geadapteerde richtlijn werd voorgelegd aan de leescommissie ter goedkeuring. Bij goedkeuring zal de geadapteerde richtlijn gepubliceerd worden op EBM*Practice*Net en beschikbaar zijn voor de Belgische huisartsen.

Resultaten: Voor de klinische vragen die in deze masterproef werden uitgewerkt, werd besloten om de aanbevelingen van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn te behouden. Er werd daarenboven een nieuwe aanbeveling toegevoegd; cognitieve gedragstherapie kan namelijk eveneens als behandeling van PMS worden overwogen. Al de aanbevelingen hebben evenwel een lage GRADE-score toegekend gekregen. Na de implementatiefase werden de aanbevelingen niet verder aangepast.

Conclusies: Zowel levensstijladvies, SSRI's, als cognitieve gedragstherapie kunnen als behandeling van PMS overwogen worden. De keuze is afhankelijke van de ernst van de klachten, de voorkeur van de patiënte, ervaring van de arts, kosten en eventuele bijwerkingen. Over het algemeen zijn de aanbevelingen echter beperkt wetenschappelijk onderbouwd. Bijkomend onderzoek in de toekomst is zeker noodzakelijk om sterkere aanbevelingen te kunnen bekomen.

ICPC-code: X89 "Premenstrueel spanningssyndroom", X09 "Premenstruele symptomen/klachten"

1.2 Auteurs

Helen van der Valk, Katholieke Universiteit Leuven
Promotor: Prof. Dr. Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen
Co-promotor: Dr. Nicolas Delvaux, Katholieke Universiteit Leuven

2. Doelgroep van de richtlijn

De Belgische huisartsen behoren tot de doelgroep voor deze richtlijn. Evenzeer andere eerstelijn-hulpverleners zouden gebruik kunnen maken van deze richtlijn.

3. Patiëntenpopulatie

Deze richtlijn heeft betrekking op vrouwen gediagnosticeerd met premenstrueel syndroom.

4. Klinische vragen

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 behandeling van premenstruele aandoeningen?

Klinische vraag 1 & 2: zie masterproef van Nathalie Theunissen

5. Kernboodschap

5.1 Aanbevelingen

Klinische vraag 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. (GPP)

Klinische vraag 4: Welke middelen of methoden die invloed hebben op de psyche van de patiënt (SSRI's, cognitieve gedragstherapie) zijn effectief bij de behandeling 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). (2C)
>
> Cognitieve gedragstherapie kan als behandeling van PMS worden overwogen. (2C)

5.2 Sterkte van aanbeveling in vorm van GRADE

Elke aanbeveling krijgt een GRADE toegekend. Met deze codering wordt er informatie gegeven over de kwaliteit van de evidentie en de sterkte van de aanbeveling. De kwaliteit van de evidentie wordt aangegeven met een lettercode, de graad van aanbeveling met een cijfer.

GRADE kan als het volgt worden samengevat:

GRAAD VAN AANBEVELING (≈ strength of recommendation)
Sterke aanbeveling ("**1**"):

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs
- Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn

=> Formulering: " we bevelen aan of we raden af"

Zwakke aanbeveling ("**2**")

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs
- Als artsen geloven dat:
  Voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar
  Een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen

=> Formulering: " we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen "

KWALITEIT VAN HET BEWIJS (≈ Niveaus van bewijskracht, evidentie niveaus)
Hoog = verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen = letter **A**
Matig = verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen = letter **B**
Laag en zeer laag = verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker = letter **C**

Indien er geen evidentie beschikbaar is, maar de aanbeveling wel wordt aanbevolen op basis van een consensus waarbij een nauwkeurige afweging wordt gemaakt tussen voor- en nadelen, spreekt men van een 'good practice point' = **GPP**

6. Toelichting tot de aanbeveling

6.1 Klinische vraag 3: levensstijlaanpassingen

Het is een belangrijk principe om de voorkeur te geven aan eenvoudige conservatieve gezonde levensstijladviezen vooraleer meer invasieve interventies te starten.

6.2 Klinische vraag 4: SSRI's

Bij matige tot ernstige PMS kan een behandeling met een SSRI overwogen worden. De keuze voor een bepaalde SSRI en de specifieke toedieningswijze kan meestal gebaseerd worden op de voorkeur van de patiënte, ervaring, kosten en eventuele bijwerkingen.
Er kan best met een zo laag mogelijke dosis gestart worden. Bij onvoldoende respons kan de dosis opgehoogd worden. Aan de patiënt moet duidelijk meegedeeld worden dat er mogelijks

nevenwerkingen kunnen optreden zoals misselijkheid, vermoeidheid, verminderd libido en zweten. Deze nevenwerkingen zijn dosisgerelateerd en deels van voorbijgaande aard. Een intermittente inname tijdens de luteale fase zou mogelijks minder risico geven op nevenwerkingen. Indien de nevenwerkingen onvoldoende verdwijnen of indien het beoogde effect niet bekomen wordt, kan een andere SSRI overwogen worden. Het is nog onvoldoende duidelijk hoelang de therapie het best aangehouden kan worden. Men kan aannemen dat hoe ernstiger de klachten zijn, hoe langer de behandeling het best kan worden aangehouden. Men moet bedacht zijn op herval van de klachten na het stoppen van de behandeling. Indien besloten wordt om de behandeling na langdurig continu gebruik te stoppen, moet de dosis langzaam worden afgebouwd . Abrupt stoppen geeft namelijk een risico op het optreden van nevenwerkingen.

6.3 Klinische vraag 4: cognitieve gedragstherapie

Bij matige tot ernstige PMS kan cognitieve gedragstherapie overwogen worden, vooral indien psychische klachten op de voorgrond staan. Uiteraard wordt er rekening gehouden met kosten en de voorkeur van patiënt.

Cognitieve gedragstherapie is een term voor een groep therapieën die ontworpen zijn om problemen zoals angst en depressie op te lossen. CGT is gebaseerd op het concept dat gedachten, gevoelens, fysische sensaties en acties met elkaar verbonden zijn, en dat negatieve gedachten en gevoelens ervoor zorgen dat je in een negatieve vicieuze cirkel terechtkomt. Cognitieve gedragstherapie omvat aanpassingen in de levensstijl en interventies gericht op het doorbreken van die negatieve gedachten en gevoelens en op het verbeteren van de dagdagelijkse gemoedstoestand zodat de patiënt beter leert omgaan met zijn klachten en op die manier minder last zal hebben van deze klachten.[1]

7. Basis voor de aanbeveling

Hieronder wordt de basis voor de aanbevelingen besproken. Deze werd gebaseerd op de RCOG richtlijn[2], de NVOG richtlijn[3] en recentere literatuur. Er zal vooral gesproken worden over de NVOG richtlijn aangezien de RCOG richtlijn een basis vormt voor de NVOG richtlijn. De NVOG richtlijn vermeldt namelijk dat de zoekstrategie van de Britse richtlijn werd opgevraagd, herhaald en geactualiseerd.

Al de stappen van het proces om tot een geadapteerde richtlijn te komen, werden in detail uitgewerkt in een matrix.[4]

7.1 Klinische vraag 3: levensstijlaanpassingen

7.1.1 Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid

De Engelstalige versie van het oorspronkelijke Duodecim richtlijn[5] vermeldt de volgende aanbeveling: “Avoidance of coffee, alcohol and stress, and increasing the amount of exercise, may lessen the symptoms” en refereert hierbij naar één algemene review over PMS[6] en ACOG practice bulletin[7]. Er zijn geen referenties naar specifieke onderzoeken.

De NVOG richtlijn stelt de volgende gelijkaardige aanbeveling: “Aanpassingen in de leefstijl zoals meer lichaamsbeweging, dieetadviezen, het actief blijven participeren in sociale contacten, het

zoeken naar afleiding enzovoort zijn doorgaans goede, de algemene gezondheid betreffende adviezen die gegeven dienen te worden vóór het begin van een farmacologische behandeling." NVOG vermeldt dat er één systematic review[8] werd gevonden waarin de beschikbare literatuur over het effect van lichaamsbeweging op PMS werd samengevat. Deze systematic review omvat één RCT, twee niet-gerandomiseerde gecontroleerde trials en één niet-gecontroleerde interventiestudie. Alle studies zouden positieve effecten van lichaamsbeweging interventies op PMS en PMS-gerelateerde klachten rapporteren. De methodologische kwaliteit van de studies zou echter laag zijn en de 'sample sizes' klein.
Er wordt eveneens vermeld dat naar andere levensstijlaanpassingen weinig onderzoek met een methodiek van goede kwaliteit is verricht.

7.1.2 Beschrijving van eventuele aanvullende informatie

Er werd een bijkomende literatuurstudie uitgevoerd via Trip database, Cochrane library en Medline voor recentere literatuur met betrekking tot het effect van levensstijlaanpassingen op PMS. Er werd echter geen bijkomende relevante evidentie gevonden.

7.1.3 Beschrijving van eventuele consensus procedures om tot bepaald besluit te komen

Er is zeer weinig evidentie te vinden over levensstijlaanpassingen en PMS. Er zijn meer RCT's van hoge kwaliteit nodig om correcte conclusies te kunnen trekken.
Echter elk gevonden richtlijn en reviewartikel over de behandeling van PMS vermeldt dat levensstijladvies zou moeten gegeven worden vooraleer er met meer invasieve behandelingen wordt gestart. Bij veel vrouwen zou dit al voldoende effect hebben. Het wordt als een belangrijk principe geacht om zoveel mogelijk complexe gynaecologische en medicamenteuze interventies te vermijden.
Daarnaast zijn er veel andere voordelen aan deze gezonde levensstijlaanpassingen verbonden. Bovendien is het goedkoop en zijn er geen nadelen. De Belgische huisarts is een expert in het geven van gezonde levensstijladviezen, aangezien hij dit vaak moet geven in het kader van preventieve consulten (GMD plus).
Vandaar blijft de aanbeveling van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn behouden, gebaseerd op een 'good practice point'. Aangezien er voor lichaamsbeweging wel evidentie is, echter van lage kwaliteit, krijgt de aanbeveling specifiek over lichaamsbeweging een GRADE 1C.

7.2 Klinische vraag 3: voedingssupplementen

7.2.1 Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid

In de Duodecim richtlijn worden voedingssupplementen niet vermeld. Zowel in de RCOG richtlijn als de NVOG richtlijn wordt er gesproken over complementaire therapieën. RCOG formuleert de volgende aanbeveling: "When treating women with PMS, complementary medicines may be of benefit, but clinicians need to consider that: data from clinical studies are limited and underpowered, the referring clinician retains legal responsibility for the patient's wellbeing when they refer patients to complementary therapists, interactions with conventional medicines should be considered".

NVOG formuleert de aanbeveling anders: “Complementaire therapieën worden niet aangeraden in de behandeling van PMS”. Beide aanbevelingen zijn gebaseerd op consensus van de werkgroep die de richtlijn opstelde.
Zowel de RCOG richtlijn als de NVOG richtlijn vermelden dat er een behoorlijk aantal studies werden teruggevonden omtrent complementaire therapieën als behandeling voor PMS. Beide richtlijnen zijn echter van mening dat de studies van een te lage kwaliteit zijn om correcte conclusies te kunnen trekken. Beide richtlijnen vermelden dat het moeilijk is om de werkelijke waarde van de meeste van deze therapeutische interventies te beoordelen omdat ze vrij verkrijgbaar zijn zonder recept, met weinig controle van de werkzaamheid of veiligheid. Bovendien zouden de meeste onderzoeken van deze middelen gedaan zijn met slecht gedefinieerde patiëntengroepen bij wie de diagnose niet altijd goed gesteld werd en zou de dosering van de gebruikte middelen niet altijd eenduidig zijn weergeven. Zo zouden er nog tal van andere methodologische kritieken mogelijk zijn.

7.2.2 Beschrijving van eventuele aanvullende informatie

Er werd een bijkomende literatuurstudie uitgevoerd via Trip database, Cochrane library en Medline om recentere literatuur met betrekking tot het effect van voedingssupplementen op PMS te bekomen. Enkel de systematic reviews en meta-analyses over één specifiek voedingssupplement werden geselecteerd.

Er werd één recente systematic review[9] gevonden die aan dit criterium voldeed. De systematic review bestudeerde het effect van Vitex agnus-castus op PMS klachten. Dit zou de eerste systematic review zijn dat RCT’s over het effect van Vitex agnus-castus op PMS bestudeert. Zeven van de acht RCT’s rapporteerden dat het Vitex-extract effectiever was dan placebo(5), pyridoxine(1) of magnesium(1). Nevenwerkingen waren mild en over het algemeen niet frequent. Beperkingen zijn het kleine aantal RCT’s, de kleine ‘sample sizes’ van de studies en de lage transparantie omtrent de methodologische gegevens van de studies.

In België bestaat sinds 2014 een geregistreerd geneesmiddel op basis van Vitex agnus-castus (Donnafyta Premens®). In het BCFI staat onder plaatsbepaling dat het droog extract van Vitex agnus-castus zonder veel argumenten wordt voorgesteld als behandeling van het premenstrueel syndroom. In de folia van het BCFI van juni 2014[10] wordt het product kort besproken: “De in de SKP voorgestelde posologie bedraagt 1 comprimé per dag gedurende 3 opeenvolgende cycli (maximum 6 maanden). De ongewenste effecten zijn vooral allergische reacties, hoofdpijn, vertigo en gastro-intestinale last. Omwille van de dopaminerge en de oestrogene effecten van de vruchten van *Vitex agnus-castus*, kunnen interacties met dopamineagonisten en-antagonisten, oestrogenen en anti-oestrogenen niet uitgesloten worden. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met (antecedenten van) oestrogenodependente tumoren of hypothalamo-hypofysaire stoornissen (bv. prolactinoom).” Er wordt gerefereerd naar een artikel uit de Australian Prescriber van 2001[11]. In dit artikel wordt er gerefereerd naar één RCT van 2001[12].

7.2.3 Beschrijving van eventuele consensus procedures om tot bepaald besluit te komen

Op basis van de gevonden aanbevelingen en recente literatuur werd er besloten om geen aanbeveling rond voedingssupplementen / plantaardige extracten als behandeling van PMS toe te voegen aan de Duodecim richtlijn. De gevonden evidentie is namelijk te laag van kwaliteit. Bovendien kunnen deze producten mogelijks ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen teweegbrengen.

7.3 Klinische vraag 4: SSRI's

7.3.1 Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid

De Engelstalige versie van het oorspronkelijke Duodecim richtlijn vermeldt de volgende aanbeveling: "Selective serotonin re-uptake inhibitors have proved to be effective either administered continuously or cyclically, starting midway through the cycle until the start of menstruation. A dose smaller than that used in the treatment of depression is usually sufficient (e.g. fluoxetine 20 mg/day or citalopram 10–30 mg/day)". Deze aanbeveling krijgt een 'level of evidence' B toegekend, gebaseerd op een Cochrane systematic review[13] en een systematic review verschenen in de Lancet[14]. Verder wordt er nog verwezen naar ACOG practice bulletin[7] en een BMJ clinical review[15].
In de NVOG richtlijn worden SSRI's eveneens aanbevolen als een mogelijke behandelingsoptie voor PMS. De richtlijn baseert zich vooral op dezelfde Cochrane systematic review dat gerefereerd wordt in de Duodecim richtlijn. De NVOG richtlijn formuleert de volgende aanbeveling: "SSRI´s verdienen de voorkeur (fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram) in de behandeling van PMS nadat leefstijladviezen enzovoort niet succesvol zijn gebleken.".
Uit de onderbouwing en overwegingen van de auteurs van de NVOG richtlijn kan men afleiden dat er nog geen studies bestaan waarin het effect van de behandeling met SSRI's wordt vergeleken met het effect van orale anticonceptie bij vrouwen met de diagnose PMS. Verder beschrijven de auteurs in hun overwegingen niet waarom een SSRI de voorkeur heeft nadat levensstijladviezen niet succesvol zijn gebleken. Het lijkt correcter aan te bevelen dat zowel SSRI's als orale anticonceptie kan worden aangeboden indien levensstijladviezen niet succesvol zijn gebleken.

De NVOG richtlijn prefereert een luteale toediening van SSRI's. De auteurs geven de voorkeur om SSRI´s enkel tijdens de symptomatische (luteale) fase te geven, omwille van het feit dat deze toedieningswijze minder nevenwerkingen zou geven en minder zou kosten. De auteurs refereren niet naar een artikel bij deze uitspraak, maar men kan vermoeden dat ze zich baseren op de Cochrane systematic review. Hierin wordt het volgende vermeld: "As well as obvious savings in prescription costs, the cyclical nature of PMS implies that a targeted dosing schedule centred on the luteal phase of the menstrual cycle may be efficacious. These schedules may also reduce the incidence of side effects from SSRIs, which are often cited as reasons for reluctance to persevere with a course of SSRI medication. Wikander 1998a[16] compared a continuous dosing regime of citalopram with an intermittent and a semi-intermittent dosing regimen and found the intermittent schedule to

be the most effective in relieving premenstrual symptoms. The intermittent arm of this trial also had fewer dropouts due to side effects than with the other two regimes.". In de meest recente update van deze Cochrane systematic review van 2013[20] staat echter in de discussie dat bij de meeste uitkomsten geen significant verschil werd gevonden tussen een luteale en een continue toediening van een SSRI. Vandaar werd de Duodecim richtlijn niet aangepast aan deze specifieke aanbeveling van de NVOG richtlijn.

NVOG vermeldt dat er één onderzoek[17] gevonden werd waaruit blijkt dat SSRI's beter werken dan tricyclische antidepressiva. Eveneens werden er twee RCT's[18,19] gevonden die het gebruik van SNRI's voor PMDD ondersteunen.

7.3.2 Beschrijving van eventuele aanvullende informatie

Er werd een bijkomende literatuurstudie uitgevoerd via Trip database, Cochrane library en Medline voor recentere literatuur met betrekking tot het effect van SSRI's op PMS.

Er werd een meer recente update van de systematic review van Cochrane over SSRI's als behandeling van PMS (2013)[20] gevonden. Eénendertig RCT's werden geïncludeerd in deze review. Fluoxetine, paroxetine, sertraline, escitalopram en citalopram werden vergeleken met placebo.
SSRI's hadden in vergelijking met placebo meer effect op zowel de zelf gerapporteerde algemene symptomen, als op specifieke types van symptomen (psychologische, fysische, functionele symptomen en prikkelbaarheid).
De 'effect size' was matig wanneer de studies die 'end scores' rapporteerden werden gepooled (voor matig gedoseerde SSRI's: SMD -0.65, 95% CI -0.46 tot -0.84, 9 studies, 1276 vrouwen, matige heterogeniteit (I2 = 58%), lage kwaliteit evidentie). De 'effect size' was klein wanneer de studies die 'change scores' rapporteerden werden gepooled (voor matig gedoseerde SSRI's: SMD -0.36, 95% CI -0.20 tot -0.51, 4 studies, 657 vrouwen, lage heterogeniteit (I2 = 29%), matige kwaliteit evidentie). Er bestaat consistente evidentie dat lage doses SSRI's reeds effectief zijn, hoewel matige doses over het algemeen geassocieerd zijn met een groter 'effect size' en een hoger 'response rate'.
Al de verschillende geteste SSRI's blijken effect te hebben. Er waren te weinig studies van specifieke SSRI's om te bepalen of een bepaalde SSRI meer effectief blijkt te zijn dan een andere.
SSRI's zijn zowel effectief bij continue inname als bij inname tijdens de luteale fase, zonder duidelijke evidentie van verschil in effectiviteit tussen de verschillende toedieningswijzen. Bij de analyse van de 'response rates' werd er echter een behoorlijke heterogeniteit gevonden (I2 = 50%).
Er zijn enkele studies die het effect van een continue en luteale toediening op een directe manier met elkaar vergelijken. Er wordt gesuggereerd dat een intermittente toediening even effectief is als een continue toediening in het verminderen van stemmingssymptomen, maar minder doeltreffend zou zijn voor somatische symptomen.[21] Er is echter meer evidentie nodig om hierover een conclusie te kunnen trekken.
Er werd een twee maal verhoogde 'odds' op staken van medicatie gevonden bij gebruik van SSRI's in vergelijking met placebo medicatie (voor matig gedoseerde SSRI's: OR 2.55, 95% CI 1.84 tot 3.53, 15 studies, 2447 vrouwen, geen heterogeniteit (I2 = 0%), matige kwaliteit evidentie). De meest

voorkomende neveneffecten bij een matig gedoseerde SSRI waren nausea (NNH = 7), asthenie of verminderde energie (NNH = 9), somnolentie (NNH = 13), moeheid (NNH = 14), verminderd libido (NNH = 14) en zweten (NNH = 14). Neveneffecten waren dosisgerelateerd. Hoe hoger de dosis van een SSRI, hoe meer kans op nevenwerkingen. Er is slechts één studie die het verschil in optreden van neveneffecten tussen de verschillende toedieningswijzen heeft vergeleken. Er bestaat enkel een significant verschil voor een verminderde libido (treedt minder op bij een luteale toediening). Het wordt in de systematic review als aannemelijk beschouwd dat het risico op nevenwerkingen minder zal zijn bij een intermittente toedieningswijze.
In de systematic review staat eveneens vermeld dat er enkele studies[22,23,24] zijn die een hoog risico op herval rapporteren na het stoppen van de behandeling. Het risico blijkt het hoogst te zijn bij vrouwen met ernstige klachten bij aanvang van de studie en bij vrouwen die geen volledige remissie van de klachten hadden bereikt. Er wordt gesuggereerd om met deze factoren rekening te houden bij het bepalen van de optimale duur van de behandeling.[22]
De kwaliteit van de evidentie werd over het algemeen laag tot matig bevonden op basis van de GRADE criteria. Dit komt voornamelijk doordat de geïncludeerde studies hun methode slecht rapporteerden.

Een andere recente meta-analyse over zowel psychotherapeutische als psychofarmacologische interventies voor PMS (Kleinstauber 2012)[25], waarin veertien RCT's met SSRI's versus placebo werden geïncludeerd, vond eveneens dat SSRI's geassocieerd zijn met een klein tot matig positief significant effect op premenstruele klachten. Het artikel suggereert dat het therapeutisch effect van SSRI's mogelijks gedeeltelijk beïnvloed wordt door het placebo-effect.
Aangezien er een gebrek is aan follow-up controles in de verschillende studies kan er geen conclusie getrokken worden over de stabiliteit van het effect. Het artikel kan eveneens geen conclusies trekken over het effect van de combinatie van een psychotherapeutische en een psychofarmacologische interventie door een gebrek aan studies. Bovendien kan het artikel het effect van een psychofarmacologische interventie niet vergelijken met het effect van een psychotherapeutische interventie aangezien de controlegroepen van beide interventies te verschillend waren.

Mijn zoektocht naar recentere studies waarbij het effect van een SNRI wordt onderzocht, leverde weinig resultaat op. Ik heb één enkele studie[26] gevonden die echter slecht van kwaliteit is.

7.3.3 Beschrijving van eventuele consensus procedures om tot bepaald besluit te komen

Er werd besloten om de aanbeveling van de Duodecim richtlijn niet aan te passen, aangezien recentere evidentie deze kernboodschap nogmaals bevestigt.

De kwaliteit van het bewijs van deze aanbeveling wordt bepaald op basis van de systematic review van Cochrane (2013)[20], aangezien deze de meest recente en meest uitgebreide systematic review is omtrent het effect van SSRI's op PMS. Bovendien is Cochrane een zeer betrouwbare bron en wordt de kwaliteit van evidentie eveneens aan de hand van GRADE criteria bepaald. Studies die 'end scores' rapporteerden en studies die 'change scores' rapporteerden werden in de systematic review apart

gepooled. Er werd een lage kwaliteit van evidentie voor de 'end scores' en een matige kwaliteit van evidentie voor de 'change scores' bevonden. Aangezien de voorkeur wordt gegeven aan 'end scores' bij outcomes die moeilijk exact te meten zijn, werd uiteindelijk besloten om de aanbeveling een evidentie niveau C te geven.

Zoals hierboven wordt vermeld, blijken SSRI's een significant laag tot matig effect te hebben. De kwaliteit van evidentie is echter laag tot matig. Er zijn bovendien nadelen aan deze behandeling verbonden. Er zullen waarschijnlijk een aantal vrouwen zijn die niet graag psychofarmaca willen nemen, omwille van het stigma of omwille van de schrik voor eventuele nevenwerkingen. SSRI's behoren daarentegen tot de groep van goedkope geneesmiddelen en Belgische huisartsen hebben normaal gezien genoeg expertise in het voorschrijven van antidepressiva. Daarom krijgt deze aanbeveling uiteindelijk een GRADE 2C toegekend.

7.4 Klinische vraag 4: cognitieve gedragstherapie

7.4.1 Beschrijving van de evidentie die tot de aanbeveling heeft geleid

In de oorspronkelijke Duodecim richtlijn is geen vermelding van aanbeveling voor psychotherapeutische interventies als behandeling van PMS.
Er bestaan echter veel studies over cognitieve gedragstherapie als behandeling van PMS. Zowel in de RCOG richtlijn als de NVOG richtlijn staat een aanbeveling omtrent cognitieve gedragstherapie als behandeling van PMS.
Bij het formuleren van de nieuwe aanbeveling baseer ik mij op de NVOG richtlijn. De richtlijn vermeldt dat er maar één systematic review[27] beschikbaar was, waarin verschillende casestudies, vergelijkende trials en drie RCT's werden beschreven en geanalyseerd. De therapeutische effectiviteit in de geïncludeerde studies zou sterk variëren. Bovendien zou de heterogeniteit in de toegepaste interventies groot zijn. In geen enkele studie zou een significant behandeleffect van cognitieve gedragstherapie zijn gevonden. Aan de hand van de bestudeerde literatuur zou er geen conclusies kunnen getrokken worden over de effectiviteit van cognitieve gedragstherapieën in vergelijking met farmacotherapeutische interventies, enkelvoudige gedragsinterventies en placebo.

7.4.2 Beschrijving van eventuele aanvullende informatie

Er werd een bijkomende literatuurstudie uitgevoerd via Trip database, Cochrane library en Medline voor recentere literatuur met betrekking tot het effect van psychotherapie op PMS.

Er werd nog een andere meta-analyse van 2009[28] gevonden over psychologische interventies voor PMS die niet vermeld staat in de NVOG richtlijn. Er werden negen RCT's, waarvan vijf cognitieve gedragstherapie bestudeerden, in de meta-analyse geïncludeerd. Er wordt gesuggereerd dat cognitieve gedragstherapie voor een significante reductie zorgt van zowel angst (effect size [ES] = –0.58; 95% confidence interval [CI] = –1.15 tot –0.01; number needed to treat [NNT] = 5) als depressie (ES = –0.55; 95% CI = –1.05 tot –0.05; NNT = 5). Er wordt eveneens gesuggereerd dat cognitieve

gedragstherapie een positief effect heeft op gedragsveranderingen (ES = –0.70; 95% CI = –1.29 tot –0.10; NNT = 4) en op de interferentie van de klachten op het dagdagelijkse leven (ES = –0.78; 95% CI = –1.53 tot –0.03; NNT = 4). De kwaliteit van evidentie wordt op basis van GRADE-criteria echter laag bevonden omwille van de methodologische beperkingen van de studies en omwille van een mogelijke 'reporting bias'.

Er werd eveneens een recentere meta-analyse[25] gevonden. Zes studies werden geïncludeerd die allen het effect van cognitieve gedragstherapie op PMS klachten bestudeerden. Er wordt een kleine tot matige 'size effect' aangetoond, afhankelijk van de type outcome. Behalve voor de outcome functionele beperking, zijn de 'size effects' voor alle outcomes niet significant. Dit is mogelijks te wijten aan het kleine aantal van de studiepopulatie. Bovendien bevatten de studies een groot aantal methodologische tekortkomingen. Men kon bij follow-up analyses een behoud van effect aantonen op het gemoed, het gedrag en op klachten van het autonoom zenuwstelsel.

Beide artikels refereren naar een studie[29] die op een directe manier cognitieve gedragstherapie met een SSRI (Fluoxetine) vergelijkt. Dit is dan ook de enige studie die bestaat dat een psychotherapeutische met een farmacotherapeutische interventie op een directe manier vergelijkt. Deze studie toonde aan dat beide interventies even effectief zijn in het behandelen van PMS en dat na één jaar follow up cognitieve gedragstherapie geassocieerd is met een groter behoud van effect. Dit kan mogelijks te wijten zijn aan coping mechanismen die zich kunnen ontwikkelen tijdens de psychotherapie en die het behoud van het effect bevorderen. Er werd geen bijkomend effect aangetoond bij het combineren van cognitieve gedragstherapie met inname van Fluoxetine.
Uiteraard zijn er meer studies nodig om over de vergelijking tussen cognitieve gedragstherapie en SSRI's als behandeling van PMS gegronde conclusies te kunnen trekken.

7.4.3 Beschrijving van eventuele consensus procedures om tot bepaald besluit te komen

Er werd besloten om een aanbeveling omtrent cognitieve gedragstherapie toe te voegen aan de Duodecim richtlijn.

Zoals hierboven vermeld zijn de resultaten van effectiviteit zeer wisselend en is de kwaliteit van evidentie zeer laag. Het is duidelijk dat verder onderzoek met een hogere methodologische kwaliteit nodig is om de rol van psychotherapie als behandeling van PMS verder te kunnen determineren.

Daarentegen brengt cognitieve gedragstherapie sowieso voordelen op voor de patiënte, aangezien deze therapie aanpassingen in de levensstijl en interventies gericht op het doorbreken van gevoelens van machteloosheid en depressie omvat. Bovendien gaan er geen bijwerkingen mee gepaard. Het nadeel is echter wel de kostprijs van de behandeling. Momenteel wordt de psychologische zorg in België niet terugbetaald, maar daar zal in de toekomst misschien verandering in komen. Een mogelijks bijkomende belemmerende factor is het stigma ten aanzien van psychische problemen, wat maakt dat niet alle vrouwen zullen openstaan voor deze behandeling.
Deze aanbeveling krijgt omwille van voorgaande redenen een GRADE 2C toegekend.

8. Peer review proces: opmerkingen

De aanbevelingen werden voorgelegd aan 1 LOK-groep en 1 seminariegroep die samen 23 Belgische huisartsen (in opleiding) telden. De deelnemers konden noteren hoe toepasbaar ze de aanbevelingen vonden. Bovendien was er ruimte voor discussie omtrent de inhoud van deze aanbevelingen. De bekomen discussiepunten zal hieronder per klinische vraag besproken worden.

8.1 Klinische vraag 3: levensstijlaanpassingen

De deelnemende artsen vinden de aanbeveling gemiddeld toepasbaar. De meeste artsen zouden deze aanbeveling als eerste toepassen tenzij de klachten zeer invaliderend zouden zijn. Indien de vrouw geen kinderwens heeft en een hormonaal anticonceptiemiddel overweegt, is het voor iedereen logisch om direct met een orale combinatiepil te beginnen.
Ook al is de bewijskracht laag, de meeste zijn van mening om eerst de minst invasieve behandeling uit te proberen, tenzij bij zeer ernstige klachten. Daarbij vinden ze het zeer belangrijk om bijkomend voldoende uitleg te geven over de pathologie. Veel deelnemers denken dat dit op zich een geruststelling kan betekenen voor de patiënte en hierdoor de patiënte niet noodzakelijk nog een behandeling zou wensen. In de oorspronkelijke Duodecim richtlijn wordt nog een aparte aanbeveling geformuleerd die overeenkomt met deze mening van de deelnemers: “Uitleg over het syndroom, en haar relatie tot normaal hormonaal functioneren, is vaak de enige behandeling die nodig is.”. Bovendien vinden enkele deelnemers het belangrijk dat, indien van toepassing, de partner bij dit gesprek aanwezig zou zijn. Onbegrip van de partner kan voor extra lijden zorgen bij de patiënte, die op deze manier eveneens kan verholpen worden.

8.2 Klinische vraag 4: SSRI’s

De meeste deelnemende artsen vinden de aanbeveling toepasbaar. Enkele artsen vinden dit echter moeilijk toepasbaar.
Niemand had voordien een SSRI voorgeschreven als behandeling van PMS. Iets meer dan de helft van de artsen wist echter wel dat dit een mogelijke optie is als behandeling van PMS. Tijdens de discussie bleek dat niemand wist dat een intermittente toediening een mogelijke optie is.
De deelnemers kwamen unaniem overeen dat ze pas voor een SSRI zouden opteren als behandeling, indien de klachten een grote beperking geven in het dagelijks functioneren, levensstijladvies onvoldoende beterschap geeft, de patiënte geen hormonale anticonceptie wenst en vooral psychische klachten op de voorgrond staan. De meeste hebben echter schrik voor de weerstand van de patiënte voor deze behandeling aangezien antidepressiva gelinkt worden met een psychische aandoening, wat voor de patiënt mogelijks verkeerd kan overkomen. Iedereen is van mening dat een goede uitleg omtrent de werking van SSRI’s zeer belangrijk is om dit te vermijden. De meeste deelnemers denken dat een intermittente behandeling meer aanvaardbaar zou zijn voor de patiënt.

8.3 Klinische vraag 4: cognitieve gedragstherapie

De mening van de deelnemende artsen over de toepasbaarheid van deze aanbeveling is zeer verdeeld: een grote groep vind het toepasbaar, de rest is neutraal of vindt het moeilijk toepasbaar. Niemand van de deelnemers heeft ooit een patiënt met PMS verwezen voor cognitieve gedragstherapie.

Ook bij deze aanbeveling kwamen de deelnemers unaniem overeen dat ze pas voor een verwijzing naar de psycholoog als behandeling zouden opteren indien de klachten een grote beperking geven in het dagelijks functioneren, levensstijladvies onvoldoende beterschap geeft, de patiënte geen hormonale anticonceptie wenst en vooral psychische klachten op de voorgrond staan. De meeste zijn echter eerder geneigd om voor een SSRI te opteren aangezien psychotherapie zeer duur en arbeidsintensief is, er lange wachttijden bestaan en er mogelijks nog meer weerstand zou komen van de patiënt. Nog meer dan bij SSRI's zou de patiënt bij deze behandeling de indruk kunnen krijgen dat haar klachten niet serieus worden genomen. Een andere opmerking van enkele artsen is dat je niet altijd goed zicht hebt op de kwaliteit van de psychotherapie die door een bepaalde psycholoog wordt gegeven.

9. Planning voor update

Er werd van september 2015 t.e.m. april 2017 aan deze richtlijn gewerkt. De eerste literatuurstudie waarbij naar richtlijnen werd gezocht, werd uitgevoerd in december 2015. De tweede literatuurstudie waarbij naar belangrijke recente evidence werd gezocht, werd uitgevoerd in mei 2016.

Ondertussen is er in februari 2017 een update gepubliceerd van de RCOG richtlijn.

In principe zal de update van deze richtlijn via EBM*Practice*Net gebeuren. Er werd besloten om een driejaarlijkse update te adviseren.

10. Referenties

1. NHS choices. Premenstrual syndrome – treatment. NHS choices online, Beschikbaar via: http://www.nhs.uk/Conditions/Premenstrual-syndrome/Pages/Treatment.aspx. Geraadpleegd december 2016.

2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome (Green-top Guideline No. 48). RCOG online, december 2007. Beschikbaar via: https://www.rcog.org.uk. Geraadpleegd mei 2016.

3. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Richtlijn Premenstrueel syndroom. NVOG online, 2012. Beschikbaar via: http://www.nvog-documenten.nl. Geraadpleegd mei 2016.

4. Matrix "Premenstrueel syndroom: adaptatie van Duodecim richtlijn naar Belgische context" beschikbaar via: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1VwXaI0lYG91VrCxk9WGVSpsh6RiKHrLl0rTGnHfnqyU/edit?usp=sharing

5. Duodecim Evidence-Based Medicine Guidelines. Premenstrual Syndrome. Duodecim EBM guidelines online, maart 2013. Beschikbaar via:l http://www.ebm-guidelines.com. Geraadpleegd maart 2016.

6. Campagne DM, Campagne G. The premenstrual syndrome revisited. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007 Jan; 130(1): 4-17

7. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, Number 15, April 2000

8. Daley A. Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive review. Journal of Women's Health June 2009; 18(6): 895-899

9. VanDie MD , Burger H , Teede H, Bone K. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Medica 2013; 79(7): 562-575

10. Belgisch centrum voor Farmacotherapeutische informatie (BCFI) Folia. Vitex agnus castus. BCFI online, juni 2014. Beschikbaar via: http://www.bcfi.be. Geraadpleegd december 2015.

11. Gardener's corner. Australian Prescriber 2001; 24: 123. Beschikbaar via: https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/gardener-s-corner. Geraadpleegd mei 2016.

12. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. Br Med J 2001; 322: 134-7.

13. Brown J, O' Brien PM, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2009; Issue 2.

14. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. Lancet 2000 Sep 30; 356(9236): 1131-6.

15. O'Brien S, Rapkin A, Dennerstein L et al. Diagnosis and management of premenstrual disorders. BMJ 2011; 342: d2994.

16. Wikander I, Sunblad C, Andersch B, Dagnell I, Zylberstein D, Bengtsson F, et al. Citalopram in premenstrual dysphoria: Is intermittent treatment during luteal phases more effective than continuous medication throughout the menstrual cycle? Journal of Clinical Psychopharmacology 1998; 18: 390–8.

17. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. Arch.Gen.Psychiatry 1999; 56, 932-939.

18. Cohen LS, Soares CN, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc GA. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. J Clin.Psychopharmacol. 2004; 24, 540-543.

19. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, Kunz NR, McPherson M, Upton GV. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. Obstet.Gynecol 2001b 98, 737-744.

20. Marjoribanks J, Brown J, O'Brien PMS, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6.

21. Eriksson E, Ekman A, Sinclair S, Sorvik K, Ysandeer C, Mattson U-B, et al. Escitalopram administered in the luteal phase exerts a marked and dose-dependent effect in premenstrual dysphoric disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 2008; 28(2): 195–202.

22. Freeman EW, Rickels K, Sammel MD, Lin H, Sondheimer SS. Time to relapse after short-term or long-term sertraline treatment for severe premenstrual syndromes. Archives of General Psychiatry 2009; 66(5): 537–44.

23. Pearlstein TB, Stone AB. Long term fluoxetine treatment of late luteal phase dysphoric disorder. Journal of Clinical Psychiatry 1994;55:332–5.

24. Sundblad C, Wikander I, Andersch B, Eriksson E. A naturalistic study of paroxetine in premenstrual syndrome: efficacy and side-effects during ten cycles of treatment. European Neuropsychopharmacology 1997; 7(3): 201–6.

25. Kleinstauber M , Witthoft M, Hiller W. Cognitive-behavioral and pharmacological interventions for premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder: a meta-analysis. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings 2012; 19(3): 308-319.

26. Ramos MG, Hara C, Rocha FL. Duloxetine treatment for women with premenstrual dysphoric disorder: a single-blind trial. Int J Neuropsychopharmacol. 2009 Sep; 12(8): 1081-8. !!!!!!!!!!

27. Lustyk, MK, Gerrish, WG, Shaver S, Keys SL. Cognitive-behavioral therapy for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review. Arch.Womens Ment.Health 2009; 12: 85-96.

28. Busse JW, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Psychotherapy and Psychosomatics 2009; 78(1): 6-15.

29. Hunter MS, Ussher JM, Browne SJ, Cariss M, Jelley R, Katz M: A randomized comparison of psychological (cognitive behavior therapy), medical (fluoxetine) and combined treatment for women with premenstrual dysphoric disorder. J Psychosom Obstet Gynaecol 2002; 23: 193–199.

11. Lijst van auteurs en belangenvermenging

Auteur van klinische vraag 1 & 2: Nathalie Theunissen, huisarts in opleiding te Berchem (KULeuven)
Auteur van klinische vraag 3 & 4: Helen van der Valk, huisarts in opleiding te Berendrecht (KULeuven)

Promotor: Paul Van Royen, Universiteit Antwerpen
Co-promotor: Nicolas Delvaux, Katholieke Universiteit Leuven

Deze richtlijn werd geschreven in het kader van de MaNaMa-opleiding tot huisarts. Het proces werd gecoördineerd door EBM*Practice*Net.
De richtlijn is niet beïnvloed door opvattingen of belangen van een financierende instantie. Alle werkgroepleden hebben verklaard dat ze geen conflicterende belangen hebben.

Bijlage 2: Protocol Ethische Commissie

PROTOCOL ETHISCHE COMMISSIE MANAMA THESIS:

PREMENSTRUEEL SYNDROOM: ADAPTATIE VAN DUODECIM RICHTLIJN NAAR BELGISCHE CONTEXT

NATHALIE THEUNISSEN EN HELEN VAN DER VALK

ACADEMIEJAAR 2015 – 2017
VERSIE 1 – 26/11/2016

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 merkten namelijk dat door het tweezijdig luik van klachten (zowel psychisch als lichamelijk) ook in de behandeling beide luiken dekken. Bij verdere literatuurstudie vonden we voornamelijk studies die één van de twee beleidspistes bewandelden maar zelden een coherent geheel.

We hebben dan samen gewerkt met onze promotor om vier relevante klinische vragen op te stellen en deze onder ons twee te verdelen. Aangezien diagnostiek een beperkt deel van onze thesis vormt (namelijk één klinische vraag) hebben we ons voornamelijk gefocust op de behandeling van PMS (de overige 3 klinische vragen).

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. In deze richtlijnen zochten we antwoorden op onze vier klinische vragen. Vervolgens toetsen we de antwoorden met recentere literatuur die we zochten via EBMPracticeNet. Via deze methode werd de Duodecim-richtlijn onder de loep genomen en aangepast waar nodig geacht. Dit beloop heeft een jaar in beslag genomen en 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). De seminariegroep bestaat uit 11 huisartsen in opleiding en 1 STACO uit de provincie Antwerpen. De LOK-groep bestaat uit 20 vrouwelijke huisartsen uit de regio Hoboken/Deurne/Merksem/Schoten/Schilde/Ekeren.
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. Op voorhand maakten we de anonieme antwoordformulieren en toestemmingsformulieren waarbij de deelnemende artsen hun goedkeuring geven om mee te werken aan deze thesis. Door anonimiteit worden de resultaten niet beïnvloed door andere factoren. Door het toestemmingsformulier te overhandigen geven we de artsen de kans om te weigeren om deel te nemen aan het onderzoek.

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. De praktijk van Nathalie Theunissen betreft een groepspraktijk met 9 vaste huisartsen en 2 HAIO's. In de praktijk van Helen van der Valk zitten er 2 vaste huisartsen, 2 verpleegkundigen en zijzelf als HAIO. 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 3: Goedkeuring 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 Helen van der Valk)

Belgisch Registratienummer: B300201730832

datum	ons kenmerk	contactpersoon
9/01/2017	16/50/539	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
  Helen van der Valck
- 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

datum
9/01/2017

ons kenmerk
16/50/539

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

datum 9/01/2017

ons kenmerk 16/50/539

contactpersoon
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.

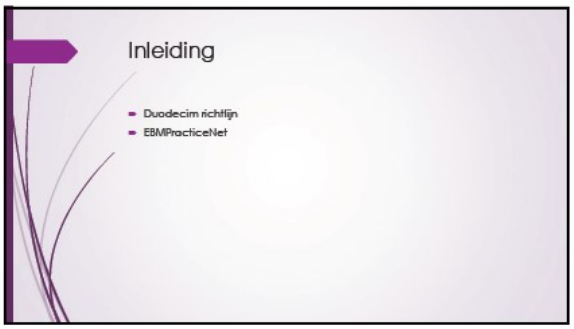
	Functie	M/V	Aanwezig
Voorzitter			
CRAS Patrick	Voorzitter/Neuroloog	M	+
Ondervoorzitter			
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Bioloog	V	+
Leden EC UZA			
BERVOETS An	Dermatoloog	V	-
BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	V	+
DE WINTER Benedicte	Farmacoloog	V	+
HUIZING Manon	Oncoloog	V	+
MICHIELS Barbara	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.

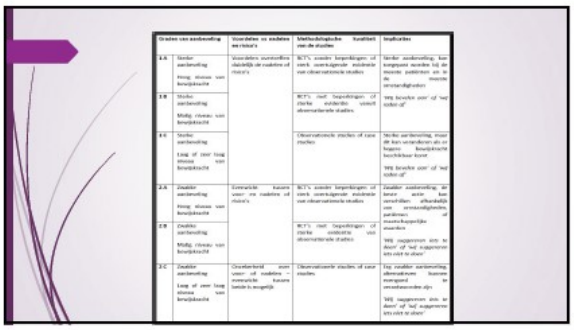
Bijlage 4: PowerPoint presentatie van de peer review

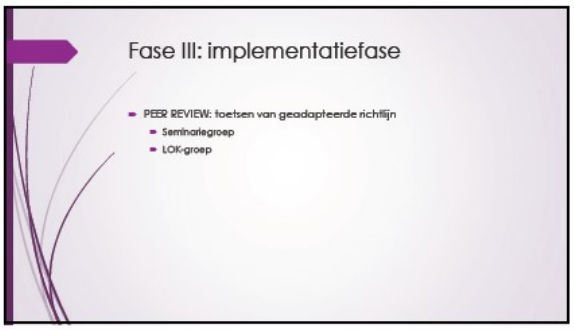












Voorkennisvraag:
Welke symptomen passen bij PMS? (meerdere antwoorden mogelijk)

- 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

Klinische vraag 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

Klinische vraag 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. (2A)
- Gecombineerde OAC met drospirenone verlicht ernstige symptomen van PMS . Hierbij is er een 4dagen ipv 7dagen harmoonvrij interval. (2A)

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

DISCUSSIE

Klinische vraag 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). (2C)
- *Gelieve de Likert-sohaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

DISCUSSIE

Klinische vraag 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. (GPP)
- *Gelieve de Likert-sohaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

DISCUSSIE

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?

- 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). (2C)
- *Gelieve de Likert-sohaal in te vullen in kader van toepasbaarheid van deze aanbeveling*

DISCUSSIE

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?

- 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!