Adaptatie Duodecim richtlijn: Abnormal menstrual bleeding

Amelie Jacobs, Vrije Universiteit Brussel

Promotor: Prof. Dr. Johan Vansintejan, Vrije Universiteit Brussel

Co-promotor: Dr. Glenn Boulanger, Vrije Universiteit Brussel

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2023-2024

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

CONTEXT

Er wordt vertrokken vanuit de Duodecim richtlijn 'Abnormal menstrual bleeding'. Deze richtlijn zal beoordeeld worden op inhoud en toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext, indien nodig zal de richtlijn geadapteerd worden.

ONDERZOEKSVRAGEN

- Welke diagnostische onderzoeken kan men als huisarts gebruiken om de oorzaak van abnormaal onregelmatig menstrueel bloederverlies bij vrouwen te achterhalen?
- Voor welke onderzoeken met betrekking tot de diagnose moet een huisarts een vrouw met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies verwijzen naar de gynaecoloog?
- Welke behandelopties zijn er voor vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies?

METHODE

Er werd gestart met de **screeningsfase**. In eerste instantie werden er onderzoeksvragen opgesteld. Nadien werd er gezocht naar gepaste en bestaande (inter)nationale richtlijnen. Alle geselecteerde richtlijnen werden inhoudelijk nagekeken aan de hand van een opgelegde procedure. Daarna volgde de **adaptatiefase**, de Duodecim richtlijn werd herschreven aangezien er significante verschillen weerhouden werden met de geselecteerde richtlijnen. Tot slot volgde de **implementatiefase**. Ten eerste werd er feedback verzameld van de eindgebruikers en experts om de inhoud te controleren. Ten tweede werd er ook meer praktijkgericht over de richtlijn nagedacht onder andere naar haalbaarheid en barrières toe.

RESULTATEN

De Duodecim richtlijn 'Abnormal menstrual bleeding' werd aangepast met behulp van de NHG richtlijn 'Vaginaal bloedverlies', de NICE richtlijn 'Heavy menstrual bleeding: managment and assesment' en bijkomstige medische evidence-based bronnen. Daarna werden de aanbevelingen beoordeelt door drie huisartsen, twee gynaecologen en één gynaecoloog in opleiding waar nodig gebeurden opnieuw aanpassingen. Uiteindelijk werden de aanbevelingen voorgelegd aan twee huisartsen waarbij verscheidene opmerkingen en implementatiebarrières geïdentificeerd werden.

CONCLUSIE

De Duodecim richtlijn 'Abnormal menstrual bleeding' is beoordeeld en eveneens geadapteerd. De richtlijn biedt handvaten voor huisartsen bij de diagnose en behandeling van abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies. Echter, vertoont de richtlijn nog zwaktes en is deze ook niet gebruiksvriendelijk. Het proces 'adaptatie van een Duodecim richtlijn' heeft tot inzicht gebracht dat er steeds met een kritisch oog naar een richtlijn gekeken moet worden.

Inhoudsopgave

Abstract 2

Inleiding 6

Methodologie 7

Resultaten van het adaptatieproces 8

Fase 1: Screeningsfase 8

Stap 1: Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen 8

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen 10

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen 10

Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen 11

Stap 4.1: Evalueer richtlijnen met AGREE II 11

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen 12

Stap 4.3: Waardeer de aanbevelingen op samenhang 18

Stap 4.4: Waardeer aanbevelingen op courantheid 18

Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid 20

Stap 4.6: Belgische EBM-informatie 21

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 21

Fase 2: Adaptatiefase 23

Stap 6: Eerste versie opmaken 23

Fase 3: Implementatiefase 26

Stap 7: Consensusprocedure 26

Stap 8: Formuleren van praktijkconsensus 29

Discussie 31

Conclusie 33

Dankwoord 34

Referenties 35

Bijlagen 37

Bijlage 1: Goedgekeurd studieprotocol 37

Bijlage 2: Gunstig advies ethisch comité 52

Bijlage 3: Vragenlijst consensusprocedure 54

Bijlage 4: Geadapteerde richtlijn “Abnormal menstrual bleeding” 55

Lijst met afkortingen

- RIZIV: Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
- EBM: Evidence-Based Medicine
- HAIO: Huisarts In Opleiding
- PIPOH: patiënt/population, interventions, professionals, outcomes, healthcare setting
- MeSH: Medical Subject Headings
- GIN: Guidelines International Network
- NGC: National Guideline Clearinghouse
- NHS: National Health Service
- KCE: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
- HGR: Hoge Gezondheidsraad
- BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
- FOD: Federale overheidsdienst
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence
- NHG: Nederlandse Huisartsen Genootschap
- NVOG: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
- GPP: Good Practice Point
- RCTs: Randomised Controlled Trials
- TV-US: transvaginal-ultrasonography
- LNG-IUD: levonorgestrel intra-uterine device
- LNG-IUS: levonorgestrel intra-uterine system
- VUB: Vrije Universiteit Brussel
- SOA: seksueel overdraagbare aandoening
- NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug

Inleiding

Ebpracticenet werd in 2010 opgericht als een samenwerking tussen het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) en verschillende Belgische organisaties die zich bezig houden met evidence based medicine (EBM). Ebpracticenet is een online platform, dat toegang biedt tot EBM voor de Belgische zorgverleners, zoals huisartsen, kinesitherapeuten en verpleegkundigen.

Daarnaast biedt Ebpracticenet de mogelijkheid om EBM richtlijnen van de Finse artsenvereniging Duodecim te raadplegen. Deze Duodecim richtlijnen bevatten praktijkgerichte aanbevelingen. Ebpracticenet beoordeelt deze Duodecim richtlijnen op basis van kwaliteit en consistentie van de aanbevelingen, en bekijkt of de richtlijn in overeenstemming is met de Belgische zorgcontext. Indien nodig wordt er ook een herziening van deze richtlijnen doorgevoerd. Deze herziening en beoordeling gebeurt via een uniform proces.

Huisartsen-in-opleiding (HAIO's) kunnen dergelijke herziening en beoordeling van een richtlijn voor hun rekening nemen in het kader van hun masterproef. Deze thesis omvat een herziening van een Duodecim-richtlijn, specifiek de richtlijn 'Abnormal menstrual bleeding'.(22) (2)

Abnormaal menstrueel bloedverlies is een breed begrip, zo omvat het onder andere hevig en onregelmatig menstrueel bloedverlies. Volgens de NHG richtlijn is de incidentie van hevig menstrueel bloedverlies ongeveer 3% in de leeftijdsgroep van 45 tot 49 jaar. Abnormaal onregelmatig bloedverlies komt het meeste voor in de leeftijdsgroepen van 15 tot 24 jaar en van 40 tot 49 jaar, met een incidentie van ongeveer 1,5%. In de leeftijdsgroep van 25 tot 34 jaar is de incidentie van abnormaal onregelmatig bloedverlies ongeveer 1%. (1)

Het onderwerp abnormale menstruatie trok direct mijn aandacht, omdat ik besefte dat mijn kennis hierover wat kon worden aangescherpt. Bovendien is het een veelvoorkomende klacht in de huisartsenpraktijk. Door middel van deze thesis hoop ik mijn inzichten in dit onderwerp te verdiepen. Ik zie het als een kans om mijn vaardigheden te vergroten en mijn patiënten beter te kunnen ondersteunen bij dit gezondheidsprobleem.

In deze masterproef is er gebruik gemaakt van ChatGPT 3.5 uitsluitend voor het verbeteren van de schrijfstijl.

Methodologie

Er wordt steeds vertrokken vanuit een richtlijnen ontwikkeld door Duodecim. Tijdens het proces zal deze richtlijn nagekeken worden op inhoud en toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext, indien nodig worden er ook herzieningen doorgevoerd. Het nazicht en de herziening worden uitgevoerd gesteund door één of meerdere (inter)nationale richtlijnen van goede kwaliteit.

Om dit proces op een kwalitatieve en universele manier te laten verlopen, voorziet Ebpracticenet een handboek voor de adaptatie van de Duodecim richtlijnen. De Duodecimrichtlijn “Abnormal menstrual bleeding” (22) zal met behulp van dit handboek geadapteerd worden. Het handboek beschrijft drie fasen namelijk de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase.

Er wordt van start gegaan met de **screeningsfase**. Het doel van de screeningsfase is het opstellen van een wetenschappelijk gegronde richtlijn die toepasbaar is in de Belgische zorgcontext. In eerste instantie worden er klinische vragen simultaan geïdentificeerd met het construeren van ‘PIPOH-elementen’. Nadien zal er op zoek gegaan worden naar gepaste en bestaande (inter)nationale richtlijnen, deze worden beoordeeld met behulp van het AGREE II-instrument. Middels de Adapte framework (3) procedure zullen de geselecteerde richtlijnen nagekeken worden aan de hand van de klinische vragen.

Daarna zal de **adaptatiefase** volgen, de Duodecim richtlijn dient herschreven te worden indien er significante verschillen te weerhouden zijn met de geselecteerde (inter)nationale richtlijnen.

Tot slot volgt de **implementatiefase**, deze fase omvat een tweevoudig doel. Ten eerste zal er feedback verzameld worden van de eindgebruikers, namelijk huisartsen, en experts, namelijk gynaecologen, om de inhoud te controleren. Ten tweede zal er ook meer praktijkgericht over de richtlijn nagedacht worden onder andere naar haalbaarheid en barrières toe. (2)

Resultaten van het adaptatieproces

Fase 1: Screeningsfase

In de screeningsfase wordt er naar gestreefd een wetenschappelijk correcte richtlijn te ontwikkelen die praktisch toepasbaar is binnen de Belgische zorgcontext. Lauren Moussiaux en ik, Amelie Jacobs, kozen voor de Duodecim richtlijn “Abnormal menstrual bleeding”. (22) We hebben elk een specifiek deel van de richtlijn op ons genomen. Lauren neemt het onderdeel “Heavy regular bleeding” onder haar verantwoordelijkheid. Ik zal mij concentreren op het onderdeel “Irregular uterine bleeding”. Alle onderdelen van de screeningsfase worden zorgvuldig gedocumenteerd in een Excel-matrix, deze matrix wordt centraal opgeslagen op een gemeenschappelijke Sharepoint-site van de VUB. De screeningsfase is opgedeeld in vijf duidelijke stappen om het proces gestructureerd te laten verlopen. (2)

Stap 1: Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen

Duodecim richtlijnen zijn steeds gestructureerd in een aantal categorieën die betrekking hebben op grote thema’s zoals etiologie, behandeling,… met eventueel subthema’s. Omdat het niet mogelijk is om alle thema’s van een richtlijn te beoordelen en adapteren, is er gestart met enkele subthema’s te selecteren, waarvoor een vergelijking met andere richtlijnen zinvol leek. Deze thesis behandelt het thema onregelmatig menstrueel bloedverlies met als subthema’s de diagnose en de behandeling. Hiervoor zijn drie klinische vragen opgesteld, gebaseerd op PIPOH[1]-elementen. In het verdere verloop van het proces, namelijk voor het bepalen van de zoektermen, zal het belang van de PIPOH-elementen duidelijk worden. In onderstaande tabellen kunnen de onderzoeksvragen met bijbehorende PIPOH-elementen gevonden worden: (2)

1e klinische vraag: “Welke diagnostische onderzoeken kan men als huisarts gebruiken om de oorzaak van abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies bij vrouwen te achterhalen?”		
PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patiëntenpopulatie	Vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies	Vrouwen met normaal of abnormaal regelmatig menstrueel bloedverlies
Interventies	Diagnostische onderzoeken	
Professionals	Huisartsen	
Outcome	Oorzaak achterhalen van abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies	

[1] P: patiëntenpopulatie, I: interventies, P: professionals waarvoor de richtlijn bedoeld is, O: outcome, H: healthcare setting en context

Healthcare setting	1ste lijn (huisarts)	

Tabel 1: 1e klinische vraag en PIPOH-elementen

2e klinische vraag: "Voor welke onderzoeken met betrekking tot de diagnose moet een huisarts een vrouw met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies verwijzen naar de gynaecoloog?"		
PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patiëntenpopulatie	Vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies	Vrouwen met normaal of abnormaal regelmatig menstrueel bloedverlies
Interventies	Onderzoeken voor diagnose	
Professionals	Huisartsen	
Outcome	Oorzaak achterhalen van abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies	
Healthcare setting	1ste lijn (huisarts)	

Tabel 2: 2e klinische vraag en PIPOH-elementen

3e klinische vraag: "Welke behandelopties zijn er voor vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies?"		
PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patiëntenpopulatie	Vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies	Vrouwen met normaal of abnormaal regelmatig menstrueel bloedverlies
Interventies	Geen behandeling, verwijderen spiraal, progesteron, hormoonspiraal, oestrogeen en progesteron, desmopressine, tranexaminezuur, NSAID, curretage	
Professionals	Huisartsen, gynaecologen	
Outcome	Behandelen abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies	
Healthcare setting	1ste lijn (huisarts) en 2de lijn (gynaecoloog)	

Tabel 3: 3e klinische vraag en PIPOH-elementen

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen

In deze stap werd er gezocht naar andere EBM richtlijnen over abnormaal menstrueel bloedverlies, dit heeft plaatsgevonden in februari 2022. De MeSH-termen werden gedefinieerd op basis van de PIPOH-elementen en de klinische vragen. De volgende MeSH-zoektermen werden gebruikt: abnormaal menstrueel bloedverlies, menstrueel bloedverlies, menstruatie, vaginaal bloedverlies, vaginaal.

In de eerste plaats is er gezocht in de Guidelines international Network (GIN) database. Nadien werden er andere internationale databanken geraadpleegd zoals National Guideline Clearinghouse (NGC), de National Health Service (NHS) guideline finder, Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse richtlijnendatabase en de Trip Database. Aanvullend werd er gezocht naar EBM-publicaties betreffende het onderwerp op relevante Belgische sites onder meer op het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), Hoge gezondheidsraad (HGR), Minerva, farmaka, RIZIV, BCFI en de FOD gezondheidszorg.

Met behulp van inclusie- en exclusiecriteria wordt er een eerste ruwe selectie gemaakt. Het eerste inclusiecriterium bestaat eruit dat de volledige richtlijn beschikbaar moet zijn. Als tweede inclusiecriterium geldt dat het een Engelstalige of Nederlandstalige richtlijn moet zijn. Bovendien moet het daadwerkelijk een richtlijn zijn die het onderwerp abnormaal menstrueel bloedverlies omvat. (2)

Uit deze zoektocht kwamen slechts drie internationale richtlijnen namelijk:

- Heavy menstrual bleeding – National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [UK, 2018] (4)
- Vaginaal bloedverlies – Nationaal Huisartsen Genootschap (NHG) [NL, 2014] (1)
- Hevig menstrueel bloedverlies – Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) [NL, 2023] (5)

Stap 3: Screen gevonden richtlijnen

Tijdens de zoektocht naar relevante richtlijnen zijn er slechts drie richtlijnen weerhouden. Van deze drie richtlijnen is de NHG richtlijn ‘Vaginaal bloedverlies’ grotendeels gebaseerd op de NVOG richtlijn ‘Hevig menstrueel bloedverlies’. De NHG richtlijn is voor toepassing in de eerste lijn dus in dit geval relevanter.

De overgebleven richtlijnen zijn van NICE en NHG, dit zijn organisaties met een gekende hoge kwaliteit. Echter is er in deze stap een eerste kwaliteitsscreening van de gevonden richtlijnen gebeurd. Hiervoor is gebruik gemaakt van het AGREE II-instrument namelijk de items zeven, negen en drieëntwintig. Item zeven omvat dat de richtlijn gebruik moet maken van systematische methoden voor het zoeken naar wetenschappelijk bewijsmateriaal. Dit is voldaan voor beiden richtlijnen. Item negen is het bevatten van een beschrijving van de sterke punten en beperkingen van het wetenschappelijk bewijsmateriaal, dit is voldaan in de NICE, maar onvoldoende bij NHG. Item drieëntwintig omschrijft het vastleggen van conflicterende belangen van leden van de werkgroep. Dit item wordt zowel in NICE als in NHG duidelijk omschreven.

Daarnaast lijken beide richtlijnen een antwoord te geven op de geformuleerde klinische vragen. Zodoende kunnen zowel de NHG richtlijn 'Vaginaal bloedverlies' als de NICE richtlijn 'Heavy menstrual bleeding: assessment and management' weerhouden worden. Doch is het belangrijk om hierbij de kanttekening te maken dat de patiëntenpopulatie van de NICE richtlijn meer bepaald patiënten zijn met menorragie. (2) (1) (4) (6)

Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: Evalueer richtlijnen met AGREE II

Het AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) instrument is een hulpmiddel om de methodologie en transparantie van richtlijnontwikkeling te evalueren. AGREE II is de nieuwste versie van deze handleiding. Het instrument maakt gebruik van drieëntwintig items over zes domeinen die dienen beoordeeld te worden. De zes domeinen zijn onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en onafhankelijkheid van de opstellers. De scoring gebeurt met behulp van een zevenpuntsschaal van zeer oneens tot zeer eens. (6) Beide richtlijnen worden zowel door Lauren Moussiaux (evaluator 2) als mezelf (evaluator 1) beoordeeld onafhankelijk van elkaar met behulp van het AGREE II-instrument. Vervolgens zullen deze beide beoordelingen tegenover elkaar vergeleken worden. (2)

De NHG richtlijn voorziet een duidelijke omschrijving van de patiëntenpopulatie maar een duiding van het doel en de klinische vragen ontbreekt. De leden van de werkgroep hebben een relevante achtergrond. Daarnaast is er input gevraagd van de doelpopulatie. Eveneens is het duidelijk voor welke gebruikers de richtlijn ontwikkeld is aangezien het op een website voor huisartsen terug te vinden is. De richtlijn van NHG scoort op bepaalde subthema's van methodologie ondermaats, zo ontbreekt er een omschrijving van de methode hoe de aanbevelingen opgesteld zijn. De NHG richtlijn scoort goed op helderheid en presentatie, er wordt aan de meeste subthema's voldaan. De toepassing is voor enkele subthema's onvoldoende omschreven in de NHG richtlijn zo zijn onder andere de kostenimplicaties niet gepreciseerd en zijn er weinig hulpmiddelen voorhanden. De opstellers van de richtlijn zijn onafhankelijk. De NHG richtlijn 'Vaginaal bloedverlies' wordt aanbevolen mits de noodzaak van mogelijke aanpassingen. (1) (6)

NICE omschrijft zeer duidelijk het doel, de klinische vragen en de patiëntenpopulatie. Er is een deelnemerslijst van de werkgroep voorhanden, de werkgroep is eveneens relevant met betrekking tot het thema. Daarnaast is er input van de doelgroep gevraagd. Er is een beschrijving van de beoogde gebruikers voorhanden. De NICE richtlijn scoort goed op methodologie, er wordt aan de meeste subthema's voldaan. De subthemas' van helderheid en presentatie worden in de NICE richtlijn voldoende beantwoord. Zo zijn de aanbevelingen specifiek en ondubbelzinnig en worden de verschillende beleidsopties duidelijk vermeld. De toepassing wordt goed weergegeven, eveneens zijn de opstellers onafhankelijk. De NICE richtlijn 'Heavy menstrual bleeding: assessment and management" is sterk aanbevolen. (4) (6)

Met betrekking tot de beoordeling van beide onderzoekers omtrent de NHG en de NICE richtlijn zijn er weinig discrepanties terug te vinden. Beide richtlijnen zijn van voldoende hoge kwaliteit om aan te wenden in het verdere onderzoek.

NHG: "Vaginaal bloedverlies"			**NICE: "Heavy menstrual bleeding: assessment and management"**		
	Evaluator 1	Evaluator 2		Evaluator 1	Evaluator 2
Onderwerp en doel (3 items)	9/21	10/21	Onderwerp en doel (3 items)	21/21	20/21
Betrokkenheid van belanghebbenden (3 items)	18/21	16/21	Betrokkenheid van belanghebbenden (3 items)	19/21	15/21
Methodologie (8 items)	34/56	35/56	Methodologie (8 items)	51/56	48/56
Helderheid en presentatie (3 items)	20/21	21/21	Helderheid en presentatie (3 items)	18/21	18/21
Toepassing (4 items)	12/28	17/28	Toepassing (4 items)	21/28	18/28
Onafhankelijkheid van de opstellers (2 items)	14/14	12/12	Onafhankelijkheid van de opstellers (2 items)	14/14	12/14
Algemene beoordeling	**Aanbevolen mits de noodzaak van mogelijke aanpassingen**		Algemene beoordeling	**Sterk aanbevolen**	

Tabel 4: AGREE II-beoordeling van NHG richtlijn 'Vaginaal bloedverlies' en NICE richtlijn 'Heavy menstrual bleeding: assessment and management'

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

In deze stap worden per klinische vraag de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen opgesomd, in combinatie met hun niveau van bewijskracht en de graad van aanbeveling met behulp van de GRADE-methode. Het niveau van bewijskracht wordt aan een aanbeveling toegekend op basis van de kwaliteit van het bewijs waarop die aanbeveling gebaseerd is. A beschrijft een hoge kwaliteit van bewijs, terwijl C een laag tot zeer lage kwaliteit van bewijs vertegenwoordigt. De graad van aanbeveling kan sterk of zwak zijn. Een sterke aanbeveling, namelijk één, wordt gedefinieerd wanneer artsen erg zeker zijn dat de voordelen opwegen tegen de nadelen, gebaseerd op het beschikbare bewijs. Een zwakke of conditionele aanbeveling, namelijk twee, is als de voor- en nadelen met elkaar in balans zijn of er een onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen. (2)

Duodecim vermeldt sporadisch het niveau van evidentie aan de hand van de GRADE-methode. (22) De NHG richtlijn maakt geen gebruik van de GRADE-methodologie voor het bepalen van de graad van aanbeveling. Af en toe wordt er een vermelding gemaakt van het niveau van de bewijskracht, te vinden bij 'details' van de richtlijn. (1)

De NICE richtlijn maakt gebruik van de GRADE-methode. Zij hebben aan het niveau van bewijskracht bijkomstig D(GPP) toegevoegd, dit staat voor GRADE D (good practice point), het is een aanbeveling

gebaseerd op de ervaring van de werkgroep. De GRADE scoring van het onderdeel diagnostiek heeft in 2007 plaatsgevonden. Deze aanbevelingen zijn afkomstig uit de originele richtlijn. Aangezien de betreffende aanbevelingen niet zijn aangepast tijdens het opmaken van de huidige richtlijn in 2018 en tijdens de herziening in 2021, lijkt deze score nog relevant te zijn. (18)

1e klinische vraag: Welke diagnostische onderzoeken kan men als huisarts gebruiken om de oorzaak van abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies bij vrouwen te achterhalen?			
	Aanbeveling	Graad van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Duodecim	History	"are most important"	/
	Physical examination	"are most important"	/
	Exclude pregnancy	/	/
	Exclude infection	/	/
	1. Infection tests (chlamydia, gonorrhoea)	/	/
	2. CRP	/	/
	3. Basic blood count with platelets	/	
	Pap smear	/	/
	Laboratory tests: 1. TSH 2. Prolactine 3. Clotting factor studies	/	/
NHG	Anamnese	/	/
	Lichamelijk onderzoek	/	/
	1. Inspectie	/	/
	2. speculumonderzoek	/	/
	3. vaginaal toucher	"betrouwbaarheid beperkt"	/
	4. buikonderzoek	/	/
	Aanvullend onderzoek		
	Reproductieve levensfase		
	1. Uitsluiten zwangerschap	/	/
	2. Chlamydiatest	/	/
	3. Temperatuur	/	/
	4. Cervixuitstrijk	/	/
	5. Menstruatiekalender	/	/

	6. Menstruatiescorekaart	/	/
	7. Hb-bepaling	"Op basis van consensus adviseert de werkgroep laagdrempelige bepaling Hb"	/
	8. Onderzoek naar stollingsafwijkingen	/	/
	Postmenopauze		
	1. Cervixuitstrijk	/	/
	2. Chlamydiatest	/	/
NICE	**History**		
	• History that covers:…	/	[D(GPP)]
	• Discuss variaton in women	/	[D(GPP)]
	• History of HMB without other symptoms, consider pharmacological treatment without physical examination	/	[D(GPP)]
	Physical examination		
	• If other related symptoms	/	[D(GPP)]
	• Before all investigations or LNG-IUS fittings	/	[D(GPP)]
	Laboratory tests		
	• Full blood count test	/	C
	• Testing for coagulation disorders	/	C
	• Not routinely ferritine test	/	B
	• Not female hormone testing	/	C
	• Not thyroid hormone testing unless…	/	C

Tabel 5: Aanbevelingen richtlijnen voor 1e klinische vraag

2e klinische vraag: Voor welke onderzoeken met betrekking tot de diagnose moet een huisarts een vrouw met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies verwijzen naar de gynaecoloog?

	Aanbeveling	Graad van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Duodecim	Vaginal ultrasound	"should be carried out on all patients"	/
	• Infusion of saline solution	/	/
	Endometrial biopsy	"should be obtained from…"	/

	Hysteroscopy	"if diagnosis remains unclear"	/
NHG	**Reproductieve levensfase**		
	• Transvaginale echoscopie (is geïndiceerd bij…)	/	/
	• Abdominale echoscopie	"niet langer aanbevolen tenzij vrouw maagd is"	/
	Postmenopauze		
	• Transvaginale echosopie	/	/
NICE	History an examination for deciding hysteroscopy or ultrasound		
	Women with suspected submucosal fibroids, polyps or endometrial pathology		
	• hysteroscopy	"offer"	/
	• pelvic ultrasound (if hysteroscopy is declined)	"consider"	/
	• endometrial biopsy (if high risk endometrial pathology)	"consider"	/
	Women with possible larger fibroids		
	• pelvic ultrasound	"offer"	/
	Women with suspected adenomyosis		
	• transvaginal ultrasound	"offer"	/
	• transabdominaal ultrasound or MRI ("if women declines of is not suitable")	"if a women declines… or if it is not suitable for her"	/
	Other diagnostic tools		
	• NOT use saline infusion sonsography	/	A
	• NOT use MRI	/	B

Tabel 6: Aanbevelingen richtlijnen voor 2e klinische vraag

3e klinische vraag: Welke behandelopties zijn er voor vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies?			
	Aanbeveling	Graad van aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Duodecim	No organic cause, no treatment	/	/
	IUD removed or watchfull wait	/	/
	Progestogens	/	/
	Hormone-releasing IUD	/	A
	Oestrogen en progestogen/oral cotraceptives	Most effective (einde reproductieve leeftijd)	/

	Desmopressin (for women with hereditary haemorragic disease)	/	/
	Tranexamine acid	/	A
	NSAID	/	A
	Endometrial curretage (not usually needed)	"Not usually needed"	/
NHG	**Onregelmatig en intermenstrueel bloedverlies zonder specifieke oorzaak**		
	Voorlichting	/	/
	Combinatiepil	"overweeg"	/
	Abnormaal vaginaal bloedverlies door medicatie		
	Aanpassing medicatie	"overweeg"	/
	• Hormoonspiraal of staafje → kort oraal oestrogeen	"Op basis van ervaring adviseert de werkgroep…"	"Op basis van ervaring adviseert de werkgroep…"
	• Combinatiepil > 3M → andere combinatiepil of andere anticonceptie	"overweeg"	/
	Acuut hevig bloedverlies		
	Oraal progestageen	"Op basis van ervaring en consensus adviseert de werkgroep…"	"RCT's naar het effect van medicamenteuze behandeling op acuut hevig bloedverlies ontbreken."
	tranexaminezuur	"overweeg eventueel"	"
	Combinatie progestagenen & tranexaminezuur	"de effectiviteit is niet onderzocht"	"
	Postmenopauzaal bloedverlies		
	Behandel onderliggende afwijkingen	/	/
NICE	**Treatments for women with no identified pathology, fibroids less than 3 cm in diameter, or suspected or diagnosed adenomyosis**		
	LNG-IUS	"evidence supported this, showing as effective, or more effective than, other treatments"	/
	Farmacological treatment	"consider"	/
	• Non-hormonal:	/	/
	1. Tranexamic acid	/	/

	2. NSAIDs	/	/
	• Hormonal:	/	/
	1. Combined hormonal contraception	/	/
	2. Cyclical oral porgestogens	/	/
	Referral to specialist care	"Committee agreed that …, women may benefit"	"Committee agreed that …, women may benefit"
	• Investigations to diagnose the cause	/	/
	• Alternative treatment choices: Surgical options (second-generation endometrial ablation or hysterectomy)	/	/
	Hysteroscopic removal (submucosal fibroids)	"No evidence was found but the committee agreed"	"No evidence was found but the committee agreed"
	Treatments for women with fibroids of 3 cm or more in diameter		
	Referring to specialist	"consider"	/
	Tranexamic acid and/or NSAIDs	"offer"	/
	pharmacological	"consider"	/
	• Non-hormonal:	/	/
	1. Tranexamic acid	/	/
	2. NSAIDs	/	/
	• Hormonal:	/	/
	1. LNG-IUS	/	/
	2. Combined hormonal contraception	/	/
	3. Cyclical oral progestogens	/	/
	4. Ulipristal acetate (for some premenopausal women)	"evidence was not reviewed but the committee agreed"	/
	Uterine artery embolisation (for fibroids)	/	/
	Surgical:	/	/
	• myomectomy	/	/
	• hysterectomy	/	/
	Pretreatment with gonadotrophin-releasing hormone analogue before…	"should be considered"	/

	Dilatation and curretage	“do not offer”	/

Tabel 7: Aanbevelingen richtlijnen voor 3e klinische vraag

Stap 4.3: Waardeer de aanbevelingen op samenhang

Voor de Duodecim richtlijn worden noch de zoekstrategie, noch de klinische vragen vermeld. De consistentie van de geselecteerde bronnen in combinatie met de interpretatie kan onvoldoende nagegaan worden aangezien niet alle bronnen kunnen worden geraadpleegd. Met betrekking tot de enkele bronnen die wel geraadpleegd kunnen worden via Ebpnet lijkt de consistentie van de aanbevelingen meestal correct geïnterpreteerd te zijn door de auteurs. Er kan één uitzondering teruggevonden worden namelijk bij het onderdeel diagnose omtrent endometrium biopsie. Hier wordt de volgende bron geraadpleegd “Cervicaal uitstrijkje en endometriumbiopsie”, eveneens een Duodecim richtlijn. In de Duodecim richtlijn “Abnormaal menstrueel bloedverlies” worden de indicaties voor endometriumbiopsie onvoldoende genuanceerd of incorrect overgenomen tegenover deze richtlijn. Doch is het van belang te bemerken dat deze bron door ebpracticenet geadapteerd is, dus dit is niet de originele bron van de richtlijn. Omwille van het ontbreken van de zoekstrategie en de originele bronnen die niet geraadpleegd kunnen worden, kunnen er geen conclusies getrokken worden omtrent de samenhang van de Duodecim aanbevelingen. Dit is een belangrijke lacune in het adaptatieproces. (16) (22)

NHG maakt vermelding van een zoekstrategie. Daarnaast maken ze gebruik van relevante zoektermen, doch worden er geen specifieke onderzoeksvragen vermeld. De zoekstrategie beschrijft dat er primair gebruik is gemaakt van de NVOG-richtlijn ‘Hevig menstrueel bloedverlies’. Voor de NHG richtlijn is er een nazicht gedaan van de evidence tabel van de NVOG richtlijn. (5) Daarnaast is de inhoud van de NHG richtlijn vergeleken met de inhoud van de bronnen van de referentielijst. De aanbevelingen uit de NHG richtlijn zijn consistent met alle referenties, dit toont aan dat de samenhang van de NHG aanbevelingen betrouwbaar is. (1)

Voor de NICE richtlijn werden er wel duidelijke onderzoeksvragen opgesteld, terug te vinden in het document “Heavy menstrual bleeding (update) NICE guideline: methods”. (27) De zoekstrategie is consistent met de onderzoeksvragen, doch lijken de gebruikte zoektermen breed te zijn, weergegeven in het document ‘Search strategies for heavy menstrual bleeding (update)’. (26) Er zijn evidence tabellen voorhanden, in het document ‘Heavy menstrual bleeding (update) Evidence tables”. Er wordt een duidelijke consistentie aangetoond tussen de interpretatie van de auteurs en de benutte bronnen. (20) De ‘rationale and impact’ geeft een heldere omschrijving hoe de aanbevelingen opgesteld zijn. Dit toont dat de samenhang van de NICE aanbevelingen zeer betrouwbaar is. (4)

Stap 4.4: Waardeer aanbevelingen op courantheid

De courantheid van de gebruikte richtlijnen dient geëvalueerd te worden omwille van het feit dat richtlijnen snel gedateerd kunnen zijn. De publicatiedatum van de gebruikte literatuur is hiervoor zeer belangrijk. (2) De Duodecim richtlijn is opgesteld in 2018, de laatste update dateert van 2020. (22) De NHG richtlijn is opgesteld in 2014 met de laatste update in 2024. (1) De NICE richtlijn werd ontwikkeld in 2018 en de laatste update dateert van 2021. De richtlijn vervangt een andere richtlijn uit 2007. (4) Voor het nagaan van de courantheid wordt er gebruik gemaakt van de

watervalprocedure. Initieel wordt er opzoek gegaan naar recentere evidentie in de Cochrane databank en nadien in Pubmed, hiervoor wordt er opnieuw gebruik gemaakt van de eerder opgestelde onderzoeksvragen en PIPOH-elementen.

Aangezien niet alle bronnen van de Duodecim richtlijn nagekeken kunnen worden, is het niet duidelijk of er telkens gebruik is gemaakt van de meest recente versie van deze bronnen. (22) Om verder nazicht te verrichten, wordt er voor de eerste klinische vraag gebruik gemaakt van de volgende PIPOH-elementen: diagnose, evalueren, huisarts, abnormaal menstrueel bloedverlies, menstrueel bloedverlies, onregelmatig menstrueel bloedverlies, vaginaal bloedverlies, hevig menstrueel bloedverlies. Als inclusiecriteria wordt het jaartal 2014 ingesteld, dit is het jaartal waarin de eerste richtlijn, waarmee er gewerkt wordt, gepubliceerd is. Er zijn 39 Cochrane reviews beschikbaar voor de zoektermen diagnose en onregelmatig vaginaal bloedverlies. Aangezien het onmogelijk is om al deze bronnen door te nemen, wordt er een nauwer tijdslimiet ingesteld, namelijk vanaf 2020. Dan blijven er nog 12 Cochrane reviews over maar deze hebben enkel betrekking op de behandeling. Er zijn 49 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs) voorhanden op de Cochrane bibliotheek voor deze zoektermen. Als het tijdsframe van deze zoekopdracht aangepast wordt naar 2020, worden er nog 20 RCTs getoond, deze artikels hebben allemaal betrekking op de behandeling, dus zijn in dit geval irrelevant. Met betrekking tot de Cochrane bibliotheek zijn er geen systematische reviews weerhouden voor de eerste klinische vraag. Voor de zoektermen diagnose, huisarts en onregelmatig menstrueel bloedverlies worden er 3 bronnen getoond op Pubmed. Waarvan NHG “vaginaal bloedverlies” de enige relevante is, deze richtlijn is reeds gebruikt in dit onderzoek. Op Pubmed zijn er multiple artikels voorhanden omtrent de evaluatie van hevig menstrueel bloedverlies omwille van deze reden worden de volgende beperkingen ingesteld namelijk beschikbaarheid van de volledige tekst, publicatiedatum na 2020 en enkel RCTs en systematische reviews, dit toont geen relevante bronnen.

Voor de tweede klinische vraag is er slechts voor één Duodecim bron de mogelijkheid om te verifiëren dat er gebruik gemaakt is van de meest recente herziening. Voor de andere bronnen kan dit niet nagekeken worden. (24) Met betrekking tot de NHG richtlijn wordt er beschreven in de NVOG richtlijn dat er voor het onderdeel van beeldvormende diagnostiek in 2023 gestart is met een update, verder is er hieromtrent nog geen informatie voorhanden. (5) Voor de tweede klinische vraag is er gebruik gemaakt van ongeveer dezelfde PIPOH-elementen als de eerste klinische vraag voor zowel de Cochrane databank als voor Pubmed, dus de bevindingen waren overeenkomstig met de eerste klinische vraag. Radiologie, beeldvorming, hysteroscopie, echografie, TV-US waren zoektermen die toegevoegd werden. De Cochrane databank toonde slechts één relevante RCT (12) met de bijkomstige zoektermen, deze RCT werd uitgesloten aangezien deze dateerde uit 2003. Dus er werden geen systematische reviews uit de Cochrane databank weerhouden voor de tweede klinische vraag. Eveneens voor Pubmed werden er geen relevante artikels gevonden met behulp van de nauwkeurigere zoektermen.

De NICE richtlijn heeft een bijkomstige evidence review die betrekking heeft op de behandeling, hierin worden er behandelingen onderling vergeleken. Deze bijkomstige evidence review werd eveneens in rekening gebracht bij het opstellen van de NICE richtlijn. Hierin staat beschreven dat er gebruik gemaakt werd van zes systematische reviews van Cochrane. (9) Voor twee van deze Cochrane reviews is er reeds een herziening gebeurd na 2018, dit is het jaartal van de ontwikkeling

van de desbetreffende evidence review van NICE, hiermee dient rekening gehouden te worden. De eerste in 2021 geüpdate Cochrane systematic review is “Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding”. De herziening vertoont geen discrepanties met de huidige aanbevelingen van de NICE richtlijn. (10) “Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding” is geüpdatet in 2020, deze update heeft eveneens geen invloed op de aanbevelingen van de NICE richtlijn. (11) Voor het nazicht van de derde klinische vraag in de Cochrane databank is er gebruik gemaakt van de volgende PIPOH elementen of zoektermen: behandeling en menstrueel bloedverlies. Er werd een beperking opgelegd namelijk publicaties vanaf 2020. Uit deze zoektocht kwamen er 5 Cochrane reviews waarvan er 4 relevant waren omdat de vijfde review in het kader van de COVID-19-pandemie was opgemaakt. Hieronder kan u een oplijsting van de 4 relevante Cochrane systematische reviews terugvinden:

1. “Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis” uit 2022, in dit artikel worden geen nieuwe aanbevelingen gevonden in vergelijking met de 3 huidige richtlijnen. Er wordt vermelding gemaakt van de volgende medicamenten namelijk ethamsylate en danazol die vroeger gebruikt werden voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies, maar op heden niet meer. We concluderen dat deze informatie irrelevant is. Deze bron reviewt eveneens 20 Cochrane reviews. (13)
2. “Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding” uit 2020 is een cochrane review, die ook gebruikt is voor de NICE richtlijn op te stellen. (11)
3. “Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy)” uit 2020. Er is bewijs van zeer lage kwaliteit die suggereert dat we er niet zeker van zijn of het gebruik van LNG-IUS een betere werking zou hebben voor hevig menstrueel bloedverlies tegenover orale contraceptiva of norethisteron actetaat bij premenopauzale vrouwen met fibromen. (14) Gezien de lage evidentie wordt deze informatie niet gebruikt voor het aanpassen van de huidige aanbeveling.
4. “Interventions to prevent or treat heavy menstrual bleeding or pain associated with intrauterine-device use” uit 2022. Deze review bevat nieuwe inzichten maar is te specifiek of uitgebreid tegenover de huidige aanbevelingen bijvoorbeeld nieuwe medicatie inzichten voor patiënten met hevig menstrueel bloedverlies en een koperspiraal. (15)

Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

Deze Duodecim, NHG en NICE richtlijn zijn opgesteld vanuit overeenkomstige doeleinden namelijk voor zorgverleners of gezondheidswerkers en grotendeels omtrent een identieke patiëntengroep namelijk vrouwen met abnormaal en/of hevig menstrueel bloedverlies. De NHG richtlijn is ontwikkeld voor huisartsen in dit geval een specifiekere, overeenkomstige doelgroep.

Er kan geen informatie teruggevonden worden over de betrokkenheid van patiënten bij de Duodecim richtlijn. Voor de NHG richtlijn is de mening van een patiëntenvereniging in rekening gebracht. Voor het opstellen van de NICE richtlijn wordt er vermelding gemaakt van twee patiënten of vertegenwoordigers van een patiënt op de ledenlijst van de commissie.

Er kan enigszins gesteld worden dat de meeste Duodecim, NHG en NICE richtlijnen grotendeels toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Met betrekking tot de aanbevelingen uit de richtlijnen, zowel alle aanbevolen diagnostische onderzoeken tot de behandelingen, zijn voorhanden in België. (1) (4) (22)

Stap 4.6: Belgische EBM-informatie

Er is geen recente Belgische EBM-informatie weerhouden om in rekening te brengen voor de adaptatie van de richtlijn. De volgende relevante databanken werden geraadpleegd KCE, BCFI, RIZIV, Minerva, HGR, Domus Medica en FOD gezondheidszorg. Voor deze zoektocht is er gebruik gemaakt van de vooraf benoemde PIPOH-elementen. In de Minerva databank werd de volgende systematische review teruggevonden 'Welke behandeling(en) verkiezen voor menorragie?', het betreft een systematische review van systematische reviews met een netwerkmeta-analyse daterend van juni 2023. In dit geval niet weerhouden omdat het geen nieuwe relevante informatie bevat aangezien het gebaseerd is op de NICE richtlijn (4) en eerder vermelde Cochrane systematic reviews. Daarnaast is het opnieuw specifiek gericht op menorragie. (21)

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Er zal een vergelijking gemaakt worden van de aanbevelingen van de geselecteerde richtlijnen per klinische vraag. Daarnaast zal de toepasbaarheid en courantheid eveneens in rekening gebracht worden. Op basis hiervan zullen er aanbevelingen geadapteerd en geadopteerd worden vanuit de geselecteerde richtlijnen. In bijgevoegde tabellen worden de aanpassingen opgesomd.

1e klinische vraag: Welke diagnostische onderzoeken kan men als huisarts gebruiken om de oorzaak van abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies bij vrouwen te achterhalen?	
~~CRP~~	Zowel in de NHG als in de NICE richtlijn wordt er geen vermelding gedaan van een CRP bepaling. (1) (4)
~~Prolactine~~	Zowel in de NHG als in de NICE richtlijn wordt er geen vermelding gedaan van een prolactine bepaling. (1) (4)

Tabel 8: aanpassingen 1e klinische vraag

2e klinische vraag: Voor welke onderzoeken met betrekking tot de diagnose moet een huisarts een vrouw met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies verwijzen naar de gynaecoloog?	
Vaginal ultrasound ~~should be carried out on all patients if feasible.~~	Zowel NHG als NICE vermelden dat vaginale echografie uitgevoerd dient te worden voor specifieke indicaties en niet bij elke patiënt zoals hier beschreven. (1) (4)
~~Infusion of saline solution into the uterine cavity enhances the accuracy of ultrasonography.~~	De NICE richtlijn raadt af om saline infusies uit te voeren. In de NHG richtlijn wordt dit niet vermeld. (1) (4)
Endometrial biopsy should be obtained ~~from older women (> 45 years) particularly if there~~	Naar aanleiding van mogelijks een incorrecte overname of onvoldoende nuancering uit de bronrichtlijn, dient dit grondiger bekeken te

~~are risk factors for uterine cancer (age, obesity, diabetes).~~	worden. Daarnaast worden deze indicaties voor endometriumbiopsie ook niet teruggevonden in de NHG of NICE richtlijn. (1) (4) (16)

Tabel 9: aanpassingen 2e klinische vraag

3e klinische vraag: Welke behandelopties zijn er voor vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies?	
Bleeding can usually be stopped with progestogens, ~~the most suitable ones being norethisterone (5 mg three times daily), norethisterone acetate (10 mg twice daily) and lynesterol (10 mg twice daily). They should be administered for 10 days.~~	In de NHG richtlijn worden er andere gebruiksaanwijzingen van het oraal progestageen beschreven. Gezien het niet in de bronrichtlijn nagekeken kan worden, is het op heden onvoldoende onderbouwd om in de tekst te laten staan. (1)
~~Oestrogen and progestogen given together for 7–14 days is the most effective way to stop hormonal bleeding at the extreme ends of reproductive age. Oral contraceptives (monophasic) 3 tablets per day for one week should be prescribed for young women. If the patient feels unwell the dose should be reduced. Estradiol valerate 2 mg daily, combined with a progestogen, should be prescribed for older women and for those who have contraindications for synthetic oestrogen. A withdrawal bleeding will follow after the medication is stopped. If the withdrawal bleeding is profuse it can be treated with a prostaglandin inhibitor or tranexamic acid.~~ o ~~The daily administration of oral contraceptives is introduced according to the packet instructions. Otherwise, the treatment of functional bleeding is continued with cyclical progestogen on days 15–24 of the cycle for 3–6 months using lower doses.~~	In zowel de NHG als in de NICE richtlijn wordt het gebruik van oestrogenen en progestagenen niet op deze manier beschreven. Gezien het niet in de bronrichtlijn nagekeken kan worden, is het op heden onvoldoende onderbouwd om in de tekst te laten staan. Doch is het belangrijk dat het gebruik van de combinatiepil als behandeling vermeld wordt aangezien het in zowel de Duodecim, NHG en NICE richtlijn beschreven wordt. (1) (4)
~~The bleeding disorder in women with a hereditary haemorrhagic disease (mild and in some cases moderately severe von Willebrand's disease, carriers of haemophilia A) may be treated with desmopressin. The drug is administered subcutaneously or as an intranasal spray (one dose of 150 µg per day during the bleeding disorder for women~~	Zowel in de NICE als in de NHG richtlijn en in de Cochrane systematic reviews wordt er geen vermelding gemaakt van desmopressine gebruik. (1) (4)

~~weighing less than 50 kg and two doses if the weight is over 50 kg).~~	
~~Endometrial curettage is not usually needed. Endometrial hyperplasia as a result of anovulatory states requires curettage, if bleeding is profuse and anaemizing. In other case, cyclic progestogen or a hormone-releasing IUD is used for 6 months, and endometrial biopsy is controlled thereafter by a pipelle. If the endometrial sample is inadequate or it cannot be obtained, a hysteroscopy is better than curettage. Polyps and submucous fibroids should be removed hysteroscopically.~~	Er bestaan discrepanties tussen de tekst in de Duodecim richtlijn tegenover de NICE en NHG richtlijn. Omwille hiervan lijkt het beter om te beschrijven dat specifieke oorzaken (zoals uteriene afwijkingen) van onregelmatig menstrueel bloedverlies behandeld moeten worden in overleg met gynaecologen dus vanuit de tweede lijn, zoals beschreven in de NHG en de NICE richtlijn. Zonder dat er hierbij vermelding gemaakt wordt van specifieke behandelingsopties. (1) (4)

Tabel 10: aanpassingen 3e klinische vraag

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 6: Eerste versie opmaken

Er werd besloten om de aanbevelingen met betrekking tot de drie klinische vragen aan te passen. Voor de aangepaste richtlijn werden de volgende aanbevelingen weerhouden:

Welke diagnostische onderzoeken kan men als huisarts gebruiken om de oorzaak van abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies bij vrouwen te achterhalen?

• Careful history and physical examination are most important.
• The choice of diagnostic methods is dependent on the patient's age and history.
  o Exclude pregnancy and infection.
  ▪ Pregnancy test either from the urine or blood
  ▪ Swabs for infection tests (Chlamydia, gonorrhoea if necessary) and basic blood count with platelets
  o Laboratory tests as required: TSH and clotting factor studies
  o Pap smear if not taken within the last 12 months.

Voor welke onderzoeken met betrekking tot de diagnose moet een huisarts een vrouw met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies verwijzen naar de gynaecoloog?
• Vaginal ultrasound is very accurate in the diagnosis of submucous myomas, endometrial polyps and endometrial hyperplasia but does not substitute an endometrial biopsy. • Endometrial biopsy should be obtained as required. • Hysteroscopy if diagnosis remains unclear after the ultrasound examination or if an endometrial biopsy is required of a particular area.
Welke behandelopties zijn er voor vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies?
• If no organic cause has been found to explain the abnormal bleeding and the symptoms are transient, no treatment is needed. • The IUD may be removed (remember contraception) or if the patient so wishes a watchful wait may be instigated, provided that no organic cause has been identified.

• Bleeding can usually be stopped with progestogens. • An effective alternative for long-term treatment is a hormone-releasing IUD. • Consider combined oral hormonal anticonception. • If the irregular bleeding is profuse, tranexamic acid (1–1.5 g t.i.d.) or an NSAID (e.g. ibuprofen 400–600 mg t.i.d.) may be given. • Treatment should be done in secondary care if necessary (e.g. uterine abnormalities).

Tabel 11: aangepaste aanbevelingen per klinische vraag

Elke aanbeveling zal een GRADE toegekend krijgen, dit gebeurt aan de hand van de GRADE-methodologie. Het heeft tot doel om de kwaliteit van het onderliggende bewijs te beoordelen en de sterkte van de aanbeveling te bepalen en dit op een overzichtelijke manier weer te geven.

Hierbij kan u de gebruikte GRADE score terugvinden: (2)

- Niveau van evidentie:
    - A: hoog niveau van bewijskracht
    - B: matig niveau van bewijskracht
    - C: laag en zeer laag niveau van bewijskracht
- Sterkte van de aanbeveling:
    - 1: sterke aanbeveling
    - 2: zwakke of conditionele aanbeveling

Eerste onderzoeksvraag

Klinisch onderzoek en anamnese komen in elke bron aan bod doch wordt er nergens geduid op welke evidentie dit gebaseerd is of eerder op basis van een overeenkomst van de betrokken commissies. Vaak zijn de aanbevelingen omtrent deze diagnostische onderzoeken gebaseerd op ‘common practice’ en gerandomiseerde studies ontbreken vaak. Bijkomstig onderzoek zal het vertrouwen in de schatting van het effect hoogst waarschijnlijk niet veranderen, daarom wordt dit beschouwd als een hoge bewijskracht. Het niveau van evidentie voor het bepalen van bloedbeeld, schildklier en stollingsfactoren in het onderdeel diagnostiek wordt vermeld in de NICE richtlijn, het niveau van bewijskracht is zeer laag tot laag. (4) Met betrekking tot het testen op zwangerschap, testen voor infecties en de cervixuitstrijk worden er geen specifieke vermeldingen gemaakt van het niveau van bewijskracht. Daarnaast komen ze ook niet in elke bron aan bod, dus dit betreft eveneens een zeer laag tot laag niveau van bewijskracht.

Als er gekeken wordt naar de sterkte van aanbeveling dient er rekening gehouden te worden met toepasbaarheid, kosteneffectiviteit, de voordelen tegenover de nadelen en tot slot de patiënten visie. Het afnemen van de anamnese wordt in elke bron vermeld en er zijn geen nadelen aan verbonden dus dit is sterk aanbevolen. Het klinisch onderzoek is in deze aanbeveling niet duidelijk afgelijnd, doch wordt er vermeld dat dit zeer belangrijk is. In de NHG richtlijn is terug te vinden dat bijvoorbeeld het vaginaal toucher beperkt betrouwbaar is. (1) Doch kan er hier opnieuw gesteld worden dat er weinig nadelen aan verbonden zijn waardoor de voordelen zullen opwegen, dus dit is eveneens sterk aanbevolen. Voor de andere aanbevelingen met betrekking tot diagnostiek, wordt er beslist dat deze eveneens sterk aanbevolen zijn. Doch wordt de kanttekening gemaakt dat de aanbevelingen niet voor iedereen van toepassing zijn, enkel voor bepaalde indicaties afhankelijk van

de anamnese en de leeftijd. Ze hebben zowel voor- als nadelen, toch zijn de nadelen ondergeschikt aan de voordelen.

Welke diagnostische onderzoeken kan men als huisarts gebruiken om de oorzaak van abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies bij vrouwen te achterhalen?

• Careful history 1A and physical examination 1A are most important.
• The choice of diagnostic methods is dependent on the patient's age and history.
  ○ Exclude pregnancy and infection.
  ▪ Pregnancy test either from the urine or blood 1C
  ▪ Swabs for infection tests (Chlamydia, gonorrhoea if necessary) 1C and basic blood count with platelets 1C
  ○ Laboratory tests as required: TSH 1C and clotting factor studies 1C
  ○ Pap smear if not taken within the last 12 months 1C

Tabel 12: GRADE 1e klinische vraag

Tweede onderzoeksvraag

In de Duodecim richtlijn is er geen vermelding terug te vinden van het niveau van evidentie van deze aanbevelingen. De NVOG richtlijn “hevig menstrueel bloedverlies”, waarop de NHG richtlijn gebaseerd is, vermeld als conclusie “Hysteroscopie is de beste diagnostische modaliteit voor het vaststellen van intra-uteriene afwijkingen”. Deze conclusie is gebaseerd op een hoge bewijskracht volgens GRADE. (5) Voor de aanbevelingen echografie en endometrium biopsie is er geen niveau van evidentie voorhanden vanuit de drie richtlijnen. Doch wordt echografie en eventueel endometrium biopsie in de verschillende richtlijnen aangehaald indien er bijkomstige diagnostiek vereist is. Er wordt beoordeeld dat verder onderzoek een belangrijke invloed zal hebben op het vertrouwen in het bewijs dus het een matige bewijskracht betreft.

Echografie is een sterke aanbeveling aangezien de voordelen opwegen tegen de nadelen. Endometrium biopsie en hysteroscopie zijn ingrijpendere onderzoeken doch wegen hier de voordelen ook op tegen de nadelen. Deze diagnostische onderzoeken zijn eveneens toepasbaar in de Belgische zorgcontext namelijk in de tweede lijn.

Voor welke onderzoeken met betrekking tot de diagnose moet een huisarts een vrouw met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies verwijzen naar de gynaecoloog?
• Vaginal ultrasound is very accurate in the diagnosis of submucous myomas, endometrial polyps and endometrial hyperplasia but does not substitute an endometrial biopsy. 1B • Endometrial biopsy should be obtained as required. 1B • Hysteroscopy if diagnosis remains unclear after the ultrasound examination or if an endometrial biopsy is required of a particular area. 1A

Tabel 13: GRADE 2e klinische vraag

Derde onderzoeksvraag

De Duodecim richtlijn maakt een specifieke vermelding van het niveau van evidentie van ‘hormone-releasing IUD’, ‘tranexamic acid’ en ‘NSAID’, namelijk een hoge bewijskracht. (22) Het is belangrijk om deze aanname kritisch te bekijken. De aanbeveling van het hormoonspiraal is gebaseerd op een Cochrane systematische review met 25 studies en een onderzoek naar gezondheidstechnologie met

16 studies met andere woorden een hoge bewijskracht. (11) (23) De aanbeveling van tranexaminezuur is gebaseerd op een Cochrane systematische review met 13 studies, dit kan eveneens beschouwd worden als een hoge bewijskracht. (24) De aanbeveling omtrent NSAID is op basis van een Cochrane systematische review die 18 studies omvat, evenzeer te beschouwen als een hoge bewijskracht. (25) Met betrekking tot het oraal progestageen vermeld de NHG richtlijn "RCTs naar het effect van medicamenteuze behandeling op acuut hevig bloedverlies ontbreken". (1) Aangezien er ook in NICE geen vermelding gemaakt wordt van het niveau van evidentie, wordt dit beschouwd als een zeer lage bewijskracht. Orale anticonceptie is terug te vinden in de Cochrane systematic reviews en de drie richtlijnen doch wordt er nergens melding gemaakt van het niveau van evidentie. Hieruit wordt de conclusie getrokken dat verder onderzoek zoals RCTs waarschijnlijk een belangrijke effect zal hebben op het niveau van de bewijskracht. Daarom wordt er geconcludeerd dat dit een matig niveau van bewijskracht betreft. Aan de overige behandelopties wordt er geen GRADE toegekend gezien het beschikbare bewijs. Verder onderzoek of bijkomstige studies is noodzakelijk voorafgaand aan de GRADE toekenning van deze aanbevelingen.

Alle aanbevelingen zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. Het is onduidelijk of de voordelen van de verschillende behandelingen de nadelen en risico's altijd overtreffen dus het betreft zwakke of conditionele aanbevelingen.

Welke behandelopties zijn er voor vrouwen met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies?
• If no organic cause has been found to explain the abnormal bleeding and the symptoms are transient, no treatment is needed. 2 • The IUD may be removed (remember contraception) or if the patient so wishes a watchful wait may be instigated, provided that no organic cause has been identified. 2 • Bleeding can usually be stopped with progestogens. 2C • An effective alternative for long-term treatment is a hormone-releasing IUD. 2A • Consider combined oral hormonal anticonception. 2B • If the irregular bleeding is profuse, tranexamic acid (1–1.5 g t.i.d.) 2A or an NSAID (e.g. ibuprofen 400–600 mg t.i.d.) 2A may be given. • Treatment should be done in secondary care if necessary (e.g. uterine abnormalities). 2

Tabel 14: GRADE 3e klinische vraag

Fase 3: Implementatiefase

Stap 7: Consensusprocedure

Stap 7.1 Consensusprocedure

Een groep eindgebruikers en inhoudelijke experts zullen de richtlijn beoordelen aan de hand van een formele consensusprocedure. Deze procedure werd goedgekeurd door het ethisch comité van het Universitair Ziekenhuis Brussel (zie bijlage 1 & 2). Er werd beslist om de vier praktijkopleiders, huisartsen, te vragen als eindgebruikers. Daarnaast worden er initieel twee gynaecologen en een gynaecoloog in opleiding gevraagd voor de beoordeling als inhoudelijke experts. Deze personen werden vooraf gecontacteerd of ze wensten mee te werken aan deze consensusprocedure, één huisarts en één gynaecoloog hebben dit bericht nooit beantwoord, de overige stemden in. Aangezien

er weinig respons was, werden er op een later tijdstip bijkomstig drie gynaecologen en drie gynaecologen in opleiding gevraagd om mee te werken aan het onderzoek.

Iedereen ontving via e-mail een heldere uitleg omtrent de procedure en verwachtingen met in bijlage de geadapteerde richtlijn, de oorspronkelijke richtlijn (ter referentie) en een vragenformulier (zie bijlage 3). Slechts drie huisartsen, twee gynaecologen en één gynaecoloog in opleiding hebben ons van een antwoord voorzien. Hun feedback werd op de gemeenschappelijke VUB sharepoint opgeslagen en het deel 'abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies' zal hieronder beschreven worden.

Twee huisartsen zijn het eens met de aanbevelingen, volgens hen zijn er geen onjuistheden terug te vinden in de informatie. Daarnaast vinden ze de aanbevelingen eveneens haalbaar in de praktijk. Eén huisarts merkte op dat in de inleiding van 'irregular uterine bleeding' het begrip menometrorragie plots aan bod komt, dit begrip werd vooraf niet toegelicht. Een andere huisarts wees erop dat in het onderdeel 'functional abnormal uterine bleeding' geen vermelding werd gemaakt van levensstijlaanpassingen om oorzakelijke factoren van functioneel abnormaal menstrueel bloedverlies aan te pakken zoals overgewicht en PCOS.

De derde huisarts heeft geen gebruik gemaakt van het antwoordformulier en schreef enkele opmerkingen op de geadapteerde richtlijn. Voor deze huisarts is het belangrijk dat er toch een duidelijker onderscheid gemaakt wordt welke aanbevelingen door de gynaecoloog moeten worden uitgevoerd. Daarnaast maakt de huisarts de opmerking dat niet elke huisarts in staat is om een spiraal te plaatsen.

De gynaecoloog in opleiding heeft haar opmerkingen geschreven in de oorspronkelijke richtlijn. Hierbij doet ze het voorstel om het klinisch onderzoek verder te specifiëren met onder andere een speculumonderzoek. Betreffende het cervixuitstrijkje, maakt zij de volgende opmerking: 'Ik denk dat een jaar lang is. Bij abnormaal bloedverlies (intermenstrueel of postcoïtaal) zou ik altijd een uitstrijkje nemen als het laatste langer dan 3 maanden geleden is.'

De eerste gynaecoloog heeft eveneens geen gebruik gemaakt van het antwoordformulier. Zij stelt voor om het gebruik van progesteron te specifiëren met productnamen zoals duphaston of lutenyl.

De tweede gynaecoloog deed eveneens suggesties zonder het antwoordformulier in te vullen. Hij doet het voorstel om aan de behandeling met progesteron een voorbeeld toe te voegen namelijk lynestrenol (orgametril) of vroeger werd er gebruik gemaakt van NETA (primolut-nor). Bloeding kan meestal gestopt worden met progesteron in hoge dosissen voor 10 dagen. Daarnaast maakt hij de opmerking dat LNG-IUS of LNG-IUD vereenvoudigd moet worden naar één terminologie bijvoorbeeld LNG-IUD. (22)

<u>Stap 7.2 Integreren feedback</u>

Voor het formuleren van de praktijkconsensus, wordt er bekeken of de opmerkingen een meerwaarde kunnen vormen voor de richtlijn. Als er inhoudelijke veranderingen worden voorgesteld, wordt er nagegaan of dit herhaaldelijk wordt voorgesteld. Vervolgens worden deze inhoudelijke opmerkingen getoetst aan de actuele EBM, indien nodig worden er aanpassingen doorgevoerd.

Er werd geen gevolg gegeven aan de opmerkingen over de niet geadapteerde onderdelen. Hiervoor dient het volledige proces, beschreven in het handboek voor adaptatie van een Duodecim richtlijn (2), voor deze onderdelen doorlopen te worden.

Naar aanleiding van de opmerking van de huisarts over de behoefte aan duidelijkheid over welke diagnostische onderzoeken door de gynaecoloog moeten worden uitgevoerd, wordt gevolg gegeven. Dit draagt bij aan de overzichtelijkheid van de richtlijn. Er wordt geen gevolg gegeven aan de opmerking dat niet elke huisarts in staat is om een spiraal te plaatsen. De spiraal wordt in de richtlijn enkel aangewend als behandeloptie. Waarbij de huisarts zelf kan beslissen om dit uit te voeren of de patiënt door te verwijzen naar een gynaecoloog.

De gynaecoloog in opleiding benadrukt dat het klinisch onderzoek gespecificeerd moet worden, wat een waardevolle toevoeging lijkt voor een richtlijn voor huisartsen. In de NICE richtlijn wordt het klinisch onderzoek ook niet gespecifieerd. (4) De NHG richtlijn geeft wel een duidelijke protocol voor het klinisch onderzoek. Het klinisch onderzoek in de NHG richtlijn bestaat uit inspectie, vaginaal toucher, speculumonderzoek en buikonderzoek. In de NHG richtlijn is er geen graad van aanbeveling en eveneens geen niveau van evidentie gegeven voor de inspectie en het speculumonderzoek. De betrouwbaarheid van het vaginaal toucher voor bepaalde pathologieën is beperkt, eveneens is dit onderzoek zeer afhankelijk van de ervaring van de uitvoerder en van de kenmerken van de patiënt. Buikonderzoek wordt enkel uitgevoerd bij één specifieke indicatie namelijk buikpijn. (1) Daarnaast worden er in recentere systematische reviews of Belgische EBM geen duidelijkere aanbevelingen gedaan met betrekking tot het klinisch onderzoek. (zie stap 4.4 en 4.6) Hierdoor wordt er de keuze gemaakt om de richtlijn niet aan te passen.

Dezelfde persoon benadrukt dat bij intermenstrueel of postcoïtaal bloedverlies altijd een cervixuitstrijkje moet worden gemaakt. Hierbij is het belangrijk om weten dat de NICE richtlijn geen vermelding maakt van een cervixuitstrijkje met betrekking tot de diagnostiek. (4) Daarentegen wordt in de NHG richtlijn aangegeven dat er een cervixuitstrijkje gemaakt moet worden, ongeacht het tijdstip en de uitslag van eerdere cervixuitstrijkjes, indien er sprake is van:

- Contactbloedingen of afwijkingen van de cervix
- Onregelmatig bloedverlies op verschillende tijdstippen dat niet verklaard kan worden (1)

De aanbeveling “pap smear if not taken within the last 12 months” kan niet nagegaan worden in de bronrichtlijn van Duodecim. (22) Daarnaast hebben andere bronnen van Cebam of Pubmed ook geen duidelijkheid opgeleverd. Gezien de gevonden resultaten lijkt het ons beter om het tijdsframe gekoppeld aan deze aanbeveling te verwijderen. Men bepaalt op basis van het verhaal en de leeftijd of er al dan niet een cervixuitstrijkje dient afgenomen te worden. Er is duidelijk bijkomstig onderzoek nodig met betrekking tot deze aanbeveling dus het wordt beschouwd als een zeer lage bewijskracht.

De twee gynaecologen stellen voor om enkele voorbeelden toe te voegen aan de behandeling met oraal progesteron, wat een waardevolle aanvulling lijkt voor de richtlijn. In het kader hiervan wordt er beroep gedaan op BCFI. Er worden verschillende orale medicamenten bestaande uit progesteron teruggevonden, zonder dat er vermelding gemaakt wordt aan welk product er de voorkeur gegeven wordt. (17) Er wordt beroep gedaan op de NHG richtlijn, die lynestrenol beschrijft als voorbeeld van een oraal progesteron. (1) De NICE richtlijn maakt geen vermelding van een voorbeeld van een oraal

progesteron. (4) Omwille van deze bijkomstige informatie wordt er de keuze gemaakt om lynestrenol als voorbeeld aan te wenden in de geadapteerde richtlijn.

De opmerking van de gynaecoloog over de inconsistentie tussen de termen LNG-IUS en LNG-IUD wordt vereenvoudigd naar een uniforme terminologie, namelijk LNG-IUD, in overleg met Lauren Moussiaux.

Stap 8: Formuleren van praktijkconsensus

Hierbij is er gekeken naar de haalbaarheid, de implementeerbaarheid, de barrières en de facilitators als de richtlijn in de praktijk gebruikt zou moeten worden. Dit werd gerealiseerd met behulp van een focusgroep, die duidelijk vooraf werd ingepland. De deelnemers bestonden uit twee huisartsen uit de opleidingspraktijk waarin ik op heden werkzaam ben. De focusgroep werd door mezelf geleid met behulp van een duidelijke PowerPoint-presentatie. Aan de hand van een casus moesten de twee artsen hun huidige diagnostische stappen uitleggen. Nadien werden de aanbevelingen vanuit de richtlijn overlopen. Tot slot werd er bekeken of de artsen aan de hand van de richtlijn hun huidige aanpak zouden aanpassen. Er werd bevraagd of de aanbevelingen in de richtlijn haalbaar zijn vanuit hun mening. Daarnaast werd eveneens de vraag gesteld welke tools de implementatie van deze richtlijn zouden kunnen vergemakkelijken.

De volgende anonieme casus, gebaseerd op een reëel persoon, werd gepresenteerd. Het betreft een vrouw van 27 jaar met in de medische voorgeschiedenis een appendectomie in 2015. Ze heeft een nieuwe relatie sinds twee maanden. Ze consulteert met aanmeldingsklacht abnormale menstruatie, namelijk frequent spotting en onregelmatige menstruele cycli van 15 tot 30 dagen.

De huisartsen komen tot de consensus dat er wordt gestart met een verduidelijkende anamnese waarbij er verder ingegaan word op anticonceptie, andere medicatie, bijkomstige symptomen, etc.. Beide huisartsen zouden nadien overgaan tot een klinisch onderzoek en eveneens een vaginale wisser afnemen in het kader van SOA's. Een van de huisartsen zal altijd een cervixuitstrijk afnemen ongeacht het tijdstip van het vorige uitstrijkje. De tweede huisarts deelt deze mening niet, zij zal pas een cervixuitstrijkje uitvoeren indien het vorige uitstrijkje reeds enige tijd geleden is. Daarnaast wordt er aangehaald dat er een bloedafname zou worden gedaan met TSH bepaling indien er symptomen zijn die wijzen op schildklierproblematiek.

Over het algemeen gaan de artsen hun huidige aanpak niet veranderen. Eén van de artsen had nog nooit gehoord van NSAID's als behandeling van onregelmatig menstrueel bloedverlies. Zij gaat vanop heden deze behandeling meenemen in haar praktijkvoering.

Er worden enkele barrières met betrekking tot de implementatie van de richtlijn aangehaald. Zo wordt er de vraag gesteld of er bepaalde oorzaken niet gemist zullen worden indien er geen prolactine bepaald wordt. Doch wordt er benadrukt dat er voorzichtig moet omgesprongen worden met deze diagnostische test. Eveneens is het voor hen onduidelijk welke stollingsfactoren er juist aangevraagd moeten worden. Daarnaast halen ze aan dat het voor hen niet duidelijk is wanneer men een cervixuitstrijkje dient uit te voeren.

Daarnaast heersen er onduidelijkheden wanneer er overgegaan moet worden op het uitvoeren van de bijkomstige diagnostische onderzoeken. Gaat men diagnostische onderzoeken uitvoeren vanaf de

eerste keer dat de patiënt onregelmatig menstrueel bloedverlies vertoont? Of mag er toch al rekening gehouden worden met de factor ‘delayed patiënt presentation’? Er zouden eventueel duidelijkere indicaties beschreven kunnen worden in de richtlijn, zoals de tijdsduur van de klachten.

De opmerking wordt gemaakt dat de behandeling van specifieke oorzaken van onregelmatig menstrueel bloedverlies, zoals een SOA, dienen beschreven te worden in de richtlijn, dit lijkt op heden te ontbreken. Voor de twee artsen is het niet duidelijk hoe de behandeling met een oraal progesteron dient te gebeuren. Dit zou een meerwaarde kunnen zijn om toe te voegen in de richtlijn.

Discussie

De focus van deze thesis lag op de adaptatie van de EBM-richtlijn 'Abnormal menstrual bleeding' zodat deze actueel en relevant is en daarnaast toepasbaar is voor huisartsen in de Belgische zorgcontext.

Op regelmatige basis werden er begeleidingssessies onder leiding van Prof. Dr. Delvaux georganiseerd omtrent het adapteren van een Duodecim richtlijn. Daarnaast diende een duidelijk handboek als leidraad voor het adaptatieproces, met als doel de kwaliteit van de aangepaste richtlijn te waarborgen. Dit project bood een unieke kans om mijn kennis te verdiepen in EBM-richtlijnen en hun evaluatie en ontwikkeling.

Een zwakte van dit onderzoek is mijn gebrek aan ervaring met de AGREEII-procedure en de GRADE-methode, wat een uitdaging vormde. Bovendien kon de richtlijn niet worden nagelezen door de leescommissie van Ebpracticenet vanwege een stopzetting van de samenwerking. Hierdoor was de Duodecim databank eveneens niet beschikbaar voor ons. Daarnaast was ook de bronnenlijst van de richtlijn niet compleet. Dit zorgde ervoor dat niet alle bronnen van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn aangewend konden worden. De samenhang van de originele Duodecim richtlijn kon niet nagekeken worden, deze gewichtige stap in het adaptatieproces kon bijgevolg niet doorlopen worden. Er moet in rekening gebracht worden dat er talloze inhoudelijke aanpassingen in de aanbevelingen doorgevoerd moesten worden. Hieruit kan besloten worden dat de oorspronkelijke Duodecim richtlijn van lage kwaliteit is.

Bij het zoeken naar relevante richtlijnen over abnormale menstruatie werd in eerste instantie een beperkt aantal zoektermen gebruikt, waardoor er mogelijks belangrijke richtlijnen over het hoofd werden gezien. Uiteindelijk zijn twee zeer interessante richtlijnen van voorname organisaties namelijk NICE en NHG weerhouden. Hierbij is het belangrijk om de kanttekening te maken dat de NICE richtlijn bedoeld is voor patiënten met menorragie. Het is onduidelijk of deze aanbevelingen effectief mogen doorgetrokken worden voor abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies. Als er gekeken wordt naar de oorzaken van abnormaal regelmatig bloedverlies (waaronder menorragie) en abnormaal onregelmatig bloedverlies zijn er overeenkomsten maar de oorzaken zijn zeker niet éénduidig. De NICE richtlijn stelt dat deze voornamelijk van toepassing is op vrouwen die kampen met hevig menstrueel bloedverlies, en niet op vrouwen met andere gynaecologische aandoeningen. Dit wordt beschouwd als een zwaarwegende tekortkoming in deze thesis. Er is geen enkele aanbeveling aangepast enkel op basis van de NICE richtlijn. Dit probleem zou opgelost kunnen worden door op zoek te gaan naar richtlijnen die specifiek gericht zijn op abnormale onregelmatige menstruatie. In navolging van deze opmerking werd er een eerste screenende zoektocht gedaan in de voorname medische databanken met weinig tot geen resultaten tot gevolg.

Een belangrijke beperking van de adaptatie is dat niet alle delen van de richtlijn zijn bekeken en aangepast, met name de onderdelen over 'oorzaken' en 'functional abnormal uterine bleeding'. Indien de richtlijn gepubliceerd zal worden, is het van belang dat deze onderdelen eveneens nagekeken worden volgens de voorgeschreven procedure met behulp van bijkomstige onderzoeksvragen.

De feedback van de huisartsen en gynaecologen in de consensusprocedure was waardevol omdat het zowel praktijkgerichte als wetenschappelijke inzichten bood. Echter, enkele experts en één huisarts maakten geen gebruik van het antwoordformulier. Ze lijken de opdracht en de vragen onvoldoende te hebben gelezen, hierdoor kan de vraag gesteld worden welke waarde er aan hun respons gehecht kan worden. Bovendien was de respons van het aantal gecontacteerde zorgverleners beperkt. Bijkomstig zou er beroep kunnen gedaan worden op feedback van patiënten.

De geadapteerde Duodecim richtlijn vertoont multiple inhoudelijke zwaktes, zoals een gebrek aan duidelijke omschrijvingen van de verwachte anamnese en klinisch onderzoek. Dit zal er voor zorgen dat zowel de anamnese als het klinisch onderzoek zeer afhankelijk zullen zijn van de clinicus die het uitvoert. Het is eveneens onduidelijk wanneer diagnostiek moet worden uitgevoerd. Voor de eindgebruikers is het op heden niet duidelijk welke stollingsfactoren er bepaald dienen te worden. Als deze onderdelen beter uitgewerkt zouden worden, kan dit een belangrijke meerwaarde vormen voor de richtlijn.

De behandeling van onregelmatig menstrueel bloedverlies op basis van een specifieke oorzaak, zoals een SOA, is niet opgenomen in de richtlijn. De meest ideale oplossing hiervoor zou zijn dat de behandeling van frequente oorzaken van onregelmatig menstrueel bloedverlies eveneens opgenomen zouden worden in de richtlijn. Dit is op heden niet haalbaar, hiervoor zou een bijkomstige, uitgebreide EBM research met betrekking tot de Belgische zorgcontext moeten gebeuren. Daarom word de voorkeur gegeven aan de volgende vermelding “Indien het onregelmatig menstrueel bloedverlies veroorzaakt wordt door een specifiek oorzaak (bv. SOA), dient deze behandeld te worden.” Gezien het belang van deze opmerking is dit toegevoegd aan de richtlijn. Men dient rekening te houden met het feit dat deze bijkomstige aanbeveling niet opgenomen is in de consensusprocedure, GRADE procedure, etc..

Tot slot ontbreekt het aan gebruiksvriendelijkheid in de richtlijn, er zou eventueel een duidelijke keuzekaart met betrekking tot de behandelingen gemaakt kunnen worden om de implementatie te vergemakkelijken. Bepaalde behandelingsopties zouden beter uitgelegd kunnen worden. Op heden ontbreekt op welke manier bepaalde behandelingen, bijvoorbeeld oraal progesteron, effectief kan toegepast worden in de praktijk. Er zouden online trainingen georganiseerd kunnen worden voor huisartsen om de richtlijn toe te lichten.

Conclusie

Deze thesis richtte zich op de herziening van een Duodecim richtlijn, specifiek de diagnose en de behandeling van onregelmatig menstrueel bloedverlies. Het resultaat van dit proces is de geadapteerde Duodecim richtlijn 'Abnormal menstrual bleeding' (zie bijlage 4). Hoewel deze geadapteerde richtlijn enige leidraad biedt voor huisartsen bij het omgaan met abnormaal onregelmatig menstrueel bloedverlies in de praktijk, vertoont deze nog steeds aanzienlijke tekortkomingen en is deze niet gebruiksvriendelijk. Het is duidelijk dat verdere verbetering van de richtlijn cruciaal is.

Het kritisch doorlopen van het adaptatieproces heeft aangetoond dat het van essentieel belang is om richtlijnen voortdurend te evalueren en aan te passen aan de meest recente en betrouwbare wetenschappelijke kennis, evenals aan de lokale zorgcontext. Op deze manier kan de patiëntenzorg verbeterd worden door middel van evidence-based praktijkrichtlijnen.

Dankwoord

In de eerste plaats wil ik mijn oprechte dank uitspreken aan Dr. Boulanger, mijn co-promotor, en Prof. Dr. Vansintejan, mijn promotor, voor hun inzet en begeleiding gedurende deze thesis. Ik ben eveneens bijzonder dankbaar voor het begeleidingswerk van Prof. Dr. Delvaux tijdens het project rond de adaptatie van de Duodecim richtlijn. Mijn dank gaat ook uit naar de huisartsen en gynaecologen die de tijd hebben genomen om ons van feedback te voorzien. Ten slotte wil ik mijn collega HAIO Lauren Moussiaux bedanken voor de aangename samenwerking en onvoorwaardelijke steun.

Referenties

1. NHG. Vaginaal bloedverlies. *NHG.* [Online] 01 2024. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/vaginaal-bloedverlies.

2. Nicolas Delvaux, Stijn Van de Velde, Hilde Philips, Paul Van Royen, Jan Vanschoenbeek, Martine Goossens, Sanne Peeters. *Handboek Adaptatie Duodecim Richtlijnen versie 9 HAIO.* [pdf] sl : Ebpracticenet, 2020. Versie 9.

3. The Adapte Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation version 2.0. [Online] 2009. www.g-i-n.net. .

4. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 May 24. PMID: 29634173. [Online]

5. NVOG. Hevig menstrueel bloedverlies. [Online] richtlijnendatabase, 30 06 2023. https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/hevig_menstrueel_bloedverlies/startpagina_-_hevig_menstrueel_bloedverlies_hmb.html.

6. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument. [Online] mei 2009. www.agreetrust.org.

7. Cochrane Database of Systematic Reviews. *Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis.* sl : Magdalena Bofill RodriguezSofia DiasVanessa JordanAnne LethabySarah F LensenMichelle R WiseJack WilkinsonJulie BrownCindy Farquhar, 2022.

8. The National Institute for Health and Care Excellence. *Heavy menstrual bleeding (update).* Evidence reviews for managment of heavy menstrual bleeding : sn, march 2018.

9. the National Institute for Health and Care Excellence. *Heavy menstrual bleeding (update).* Evidence reviews for diagnostic test accuracy in investigastion for women presenting with heavy menstrual bleeding : sn, march 2018.

10. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Fergusson RJ. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 23, 33619722, 2(2):CD000329. doi: 10.1002/14651858.CD000329.pub4. PMID: en PMC8095059, PMCID:.

11. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 12, 32529637, 6(6):CD002126. doi: 10.1002/14651858.CD002126.pub4. PMID: en PMC7388184., PMCID:.

12. Oehler MK, Rees MC. Menorrhagia: an update. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 May en 12752071., 82(5):405-22. doi: 10.1034/j.1600-0412.2003.00097.x. PMID:. [Online]

13. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, Lethaby A, Lensen SF, Wise MR, Wilkinson J, Brown J, Farquhar C. Interventions for heavy menstrual bleeding, 31, overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May en 5(5):CD01318. [Online]

14. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy). Cochrane Database Syst Rev. 2020 Nov 23 en 10.1002/14651858.CD008, 11(11):CD008994. doi:. [Online]

15. Christelle K, Norhayati MN, Jaafar SH. Interventions to prevent or treat heavy menstrual bleeding or pain associated with intrauterine-device use. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Aug 26 en 36017945, 8(8):CD006034. doi: 10.1002/14651858.CD006034.pub3. PMID:. [Online]

16. Duodecim, gescreend door ebpracticenet. Cervicaal uitstrijkje en endometriumbiopsie. *Ebpnet.* [Online] 09 08 2017. https://ebpnet.be/nl/ebsources/674?searchTerm=abnormale+menstruele+bloeding&check_logged_in=1.

17. BCFI. [Online] https://www.bcfi.be/nl/.

18. NICE. [Online] january 2007. https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/full-guideline-pdf-4782291810.

19. NHG. Evidence document (richtlijn 'Hevig menstrueel bloedverlies'). [Online] 2023. https://richtlijnendatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/26873/Evidence%20Document%20keuzekaart%20HMB%20(2023).pdf.

20. NICE. Heavy menstrual bleeding (update) evidence tables. [Online] maart 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/appendix-c-evidence-tables-pdf-4782293106.

21. minerva. Welke behandeling(en) verkiezen voor menorragie? [Online] juni 2023. https://minerva-ebp.be/NL/Analysis/20664. Systematische review van systematische reviews met netwerkmeta-analyse.

22. Hurskainen, Ritva. Abnormal menstrual bleeding. *EBM guidelines.* sl : Duodecim, 2018.

23. Health Quality Ontario. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (52 mg) for Idiopathic Heavy Menstrual Bleeding: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser 2016;16(18):1-119.

24. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C et al. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2018;(4):CD000249.

25. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2019;(9):CD000400.

26. NICE. Search strategies for Heavy Menstrual Bleeding. [Online] 07 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/documents/search-strategies-2.

27. —. Heavy menstrual bleeding (update) NICE guideline: methods. [Online] 03 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/appendix-d-methods-chapter-pdf-4782293107.

Bijlagen

Bijlage 1: Goedgekeurd studieprotocol

DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0

Universitair Ziekenhuis Brussel

Clinical Trial Center

Study Protocol

Study Title: Adaptation Duodecim guideline: abnormal menstrual bleeding
Study Acronym: Duodecim
Phase of Development: initial phase, literature study
Protocol Number: 22453Duodecim
Protocol Version and Date: Version 4.0, 17/10/2023
EudraCT Registry Number: /
ClinicTrials.gov Registry Number: /
Indication: Adaptation duodecim guideline
Investigational product: Duodecim guideline: abnormal menstrual bleeding

Sponsor: VUB
Coordinating/Principal Investigator: Amelie Jacobs, Lauren Moussiaux

The information contained in this document is the property of the Sponsor/Coordinating Investigator and may not be reproduced, published or disclosed to others without written authorization of the Sponsor/Coordinating Investigator.

PROTOCOL SIGNATURE PAGE

Protocol Version and date: Version 4.0, 17/10/2023

Protocol Title: Adaptation Duodecim guideline: abnormal menstrual bleeding

Sponsor: VUB

Principal Investigator: Amelie Jacobs, Lauren Moussiaux

I agree:

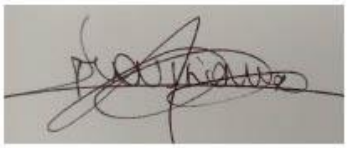
- to assume responsibility for the proper conduct of this study
- to conduct the study in compliance with this protocol and any future amendments
- not to implement any deviations from or changes to the protocol without prior review and written approval from the Ethics Committee, except where necessary to eliminate an immediate hazard to the subjects, or for administrative aspects of the study (where permitted by all applicable regulatory requirements)
- that I am thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational drug, as described in this protocol
- to ensure that all persons assisting me with the study are adequately informed about the investigational drug and their study-related duties and functions as described in the protocol
- that I am aware of and will comply with the current good clinical practice (GCP) guidelines and ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki
- to conduct the study in accordance with all applicable laws and regulations

Universitair Ziekenhuis Brussel

Clinical Trial Center



Amelie Jacobs 17/10/2023



Lauren Moussiaux 17/10/2023

Prof.dr. Johan Vansintejan
Vakgroepvoorzitter
Huisartsgeneeskunde & Chronische Zorg

DocuSigned by:
Prof. Dr. Johan Vansintejan
A0198C77C2A44EB...
26/10/2023

Dr. Glenn Boulanger

DocuSigned by:
Dr. Glenn Boulanger
0000B5A40ACE4FD...
26/10/2023

DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0

1.0 Table of Contents

PROTOCOL SIGNATURE PAGE 1

1. Table of Contents 3

2. Trial Registration/Protocol Summary 6

3. Protocol Version History 7

4. Sponsor/Coordinating Investigator Information 7

5. List of Abbreviations 7

6. Introduction 7

6.1 Overview of Disease Pathogenesis 7

6.2 Epidemiology 8

6.3 Current Treatments 8

6.4 Study Rationale and Purpose 8

6.5 Rationale for Study Design 8

6.6 Rationale for Dose and Regimen/Schedule Selection 8

7. Study Schematic and Schedule of Activities 9

7.1 Study Schematic 9

7.2 Study Activities 9

8. Study Objectives and endpoints 9

8.1 Primary Objective 9

8.2 Secondary Objectives 9

8.3 Endpoints 9

9. Investigational Plan 9

9.1 Overall Study Design 9

9.2 Study Duration for Subjects 9

9.2.1 Screening 9

9.2.2 Treatment Period 9

9.2.3 Unscheduled Visit(s) 10

9.2.4 Early Study Termination 10

9.2.5 End of Study 10

10. Selection of Subjects 10

10.1 Selection of Study Population 10

10.2 Inclusion Criteria 10

10.3 Exclusion Criteria 10

10.4 Contraception/Pregnancy Avoidance 10

11. Screening and Randomization 10

DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0

11.1 Screening and Enrollment *10*
11.2 Randomization *10*
11.3 Blinding Procedures *10*

12. Interventions/Treatment 11
12.1 Treatments Administered *11*
12.2 Product Characteristics *11*
12.3 Randomization and Stratification *11*
12.4 Direction of Administration *11*
12.5 Dosing Regimen11.6 Dose Modifications *11*
12.5.1 Dose Modifications and Dose Delay 11
12.5.2 Treatment Interruption and Treatment Discontinuation 11
12.7 Treatment Compliance *11*
12.8 Study Drug Accountability *11*
12.9 Storage, Packaging and Labeling *11*
12.10 Blinding *11*
12.11 Prior and Concomitant Medication *11*
12.12 Non-Drug Therapies *11*
12.13 Prohibited Medication *11*
12.14 Prohibited Procedures *11*
12.14 Other Interactions *11*
12.16 Study Disposal and Destruction *11*
12.17 Known Undesirable Effects of Study Drug *11*

13. Study Assessments and Procedures 11
13.1 Study Assessments *11*
13.1.1 Screening 11
13.1.2 Baseline 12
13.1.3 Run-In 12
13.1.4 Treatment Period 12
13.1.5 Follow-Up 12
13.1.6 End of Study 12
13.1.7 Re-screening 12
13.1.8 Early Termination 12
13.1.9 Unscheduled Visits 12
13.2 Assessment Types *12*
13.2.1 Efficacy Assessment 12
13.2.2 Safety and Tolerability Assessments 12
13.2.3 Physical Examination 12
13.2.4 Vital Signs, Height, Weight 12
13.2.5 ECG 12
13.2.6 Laboratory Evaluation 12

14. Safety Monitoring and Reporting 12
14.1 Adverse Events *12*
14.1.1 Definitions and Reporting 13
14.1.2 Reporting Period 13
14.1.3 Laboratories Test Abnormalities 13
14.2 Serious Adverse Events *13*

DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0

14.2.1 Definitions ... 13
14.2.2 Immediate Reporting ... 13
14.3 Suspected Unexpected Serious Adverse Events (SUSAR) ... 13
14.3.1 Definitions ... 13
14.3.2 Reporting ... 13
14.4 Other safety data requiring an immediate declaration ... 13
14.5 Procedures for Handling Special Situations ... 13
14.5.1 Pregnancy ... 13
14.2.2 Overdose Management ... 13
14.6 Annual Safety Report ... 13
15. Data Collection and Management ... 13
15.1 Monitoring ... 13
15.1.1 Composition of data monitoring committee ... 13
15.1.2 Interim analysis ... 13
15.2 Data Collection ... 13
15.3 Database Management and Quality Control ... 13
15.4 Statistical Considerations and Data Analysis ... 14
16. Ethical Considerations ... 14
16.1 Ethical conduct of the study ... 14
16.1.1 Declaration of Helsinki ... 14
16.1.2 Ethics Committee ... 14
16.2 Informed Consent ... 14
16.3 Patient and Study Data Protection ... 14
16.4 Subject Identification ... 14
16.5 Conflict of Interest ... 14
17. Finance and Insurance ... 14
18. Reporting and Dissemination ... 15
19. Conflict of interest statement ... 15
20. Tables and Figures ... 15
21. References ... 15

1. Trial Registration/Protocol Summary

Information	
EudraCT number: Date of registration:	/ 16/11/2022
Clinical Trial Authorization (CTA) from FAMHP (FAGG) Date of approval:	/ (not applicable to this study)
ClinicalTrials.gov:	/ (not applicable to this study)
Official Title:	Adaptation Duodecim guideline: abnormal menstrual bleeding
Study Phase/Type:	Initial phase, literature study
Condition:	Abnormal menstrual bleeding
Objectives:	Guideline for abnormal menstrual bleeding
Investigational Product:	Duodecim guideline: abnormal menstrual bleeding
Interventions:	Interview (para)medical staff
Endpoints:	Guideline for abnormal menstrual bleeding
Study population:	(para)medical staff
Number of patients:	/
Overview of study design:	The first phase of the study design includes the screening phase. The scope will be defined. Research questions will be formulated based on PIPOH elements. Subsequently, a systematic search will be carried out to find relevant international guidelines and Belgian EBM information. The information found will have to be screened. The second phase of the study design includes the adaptation phase. First we will have to decide whether the recommendation should be adapted, then we will make the necessary adjustments. The third phase of the study design consists of implementation. A guideline will be formulated. Afterwards the guideline will be assessed by (para)medical specialists.
Statistical Considerations:	/
Sponsor:	VUB
Country(ies) of Recruitment:	Belgium
Inclusion Criteria:	Health carers having experience with abnormal menstrual bleeding
Exclusion Criteria:	/
Date of first enrolment:	/
Target sample size:	5-10 persons

2. Protocol Version

3. History

Version No.	Approval Date Lead EC	Release Date
Versie 4		

4. Sponsor/Coordinating Investigator Information

Coordinating Investigators: Lauren Moussiaux & Amelie Jacobs

Sponsor: VUB, Lauren Moussiaux, Amelie Jacobs

Principal Investigators: Lauren Moussiaux & Amelie Jacobs

Co-investigators: This is not applicable to this study, the principal investigators will lead the whole study.

Additional co-researchers: This is not applicable to this study, the principal investigators will lead the whole study.

Statistician: This is not applicable to this study.

Laboratory (ies): This is not applicable to this study.

Pharmacy: This is not applicable to this study.

Study Coordinator: Lauren Moussiaux & Amelie Jacobs

Study sites and co-investigators: This is not applicable to this study, the principal investigators will lead the whole study.

5. List of Abbreviations

/

6. Introduction

6.1 Overview of Disease Pathogenesis

Abnormal menstrual bleeding can be comprehended as irregularities in the menstrual cycle involving regularity, frequency, duration and volume of flow. (1) Abnormal

menstrual bleeding can be classified in several categories as menorrhagia, metrorrhagia, contact bleeding and irregular bleeding. All of these categories of abnormal menstrual bleeding can be caused by multiple causes. As an example heavy menstrual bleeding can be caused by adenomyosis, fibroids, polyps or endometrial pathology. (2) (3)

6.2 Epidemiology

Not applicable (Epidemiology is not described in the sources that were used for this research.)

6.3 Current Treatments

The treatments depend on the underlying problem of abnormal menstrual bleeding. Specific treatments can be consulted in the sources that were used for this research. (2) (3) (4)

6.4 Study Rationale and Purpose

The objective of the study is to create a guideline for abnormal menstrual bleeding. The Duodecim guideline 'abnormal menstrual bleeding' will therefore be reviewed based on an assessment of the content, the consistency of the recommendation with the content and/or applicability in the Belgian context.

6.5 Rationale for Study Design

The study design was predetermined by ebpracticenet.

6.6 Rationale for Dose and Regimen/Schedule Selection

Not applicable.

Sources used for this research:

(1) Davis E. Abnormal Uterine Bleeding. StatPearls [Internet]. Sept 2022. Beschikbaar via:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913

(2) *Vaginaal bloedverlies*. (z.d.). NHG-Richtlijnen.

https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/vaginaal-bloedverlies

(3) *Overview | Heavy menstrual bleeding: assessment and management | Guidance | NICE*.

(2018, 14 maart). https://www.nice.org.uk/guidance/ng88

(4) Abnormal menstrual bleeding. Duodecim Richtlijn.

DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0

7. Study Schematic and Schedule of Activities

7.1 Study Schematic

1/ drafting clinical questions based on the original duodecim guideline (Abnormal menstrual bleeding) (English version).

2/ searching for other guidelines dealing with this topic, evaluating the quality of these guidelines with the GRADE II method

3/ comparing clinical information in duodecim guideline with information in source guidelines. Formulate EBM adjustments to the Duodecim guideline if necessary.

4/ Review findings found with relevant panel of clinicians. If necessary, make other adjustments to the guideline, based on their clinical experience.

7.2 Study Activities

8. Study Objectives and endpoints

8.1 Primary Objective

To provide a clear, evidence-based guideline for primary health care workers concerning abnormal menstrual bleeding, in order to standardize the care in Belgium.

8.2 Secondary Objectives

Not applicable

8.3 Endpoints

Only one endpoint: the development of a final, usable guideline for primary health care workers.

9. Investigational Plan

9.1 Overall Study Design

Literature research. In a later phase: non-invasive research, in the form of questionnaires.

9.2 Study Duration for Subjects (subjects being health care workers asked for their clinical opinions).

9.2.1 Screening

From approximately 11/2023 to 06/2024, we will ask (para)medical colleagues (gynecologists, general physicians, …) to cooperate in our study.

9.2.2 Treatment Period

NA

9.2.3 Unscheduled Visit(s)

NA

9.2.4 Early Study Termination

All subjects will be free to terminate the cooperation at all times, without having to give an explanation.

9.2.5 End of Study

The study ends +- in September 2024.

10. Selection of Subjects

10.1 Selection of Study Population

We will personally contact around 5 to 10 colleagues or health care workers to cooperate, via e-mail, telephone or direct contact. We will contact +- 10 colleagues (eg 5 general practicioners and 5 gynaecologists) with whom we came into contact during our education period. We trust that their assessment will not be influenced by the fact that we know each other on a personal basis. We expect honest and objective feedback.

10.2 Inclusion Criteria

The subjects must be health care workers that participate in the care of women with abnormal menstrual bleeding.

10.3 Exclusion Criteria

No exclusion criteria.

10.4 Contraception/Pregnancy Avoidance

NA

11. Screening and Randomization

11.1 Screening and Enrollment

Once the health care workers are contacted and have given their consent, we will send them the preliminary guideline, with a questionnaire for feedback. The feedback will be asked for and assessed only once.

11.2 Randomization

NA

11.3 Blinding Procedures

NA

DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0 :

12. Interventions/Treatment → NOT APPLICABLE

12.1 Treatments Administered

12.2 Product Characteristics

12.3 Randomization and Stratification

12.4 Direction of Administration

12.5 Dosing Regimen11.6 Dose Modifications

12.5.1 Dose Modifications and Dose Delay

12.5.2 Treatment Interruption and Treatment Discontinuation

12.7 Treatment Compliance

12.8 Study Drug Accountability

12.9 Storage, Packaging and Labeling

12.10 Blinding

12.11 Prior and Concomitant Medication

12.12 Non-Drug Therapies

12.13 Prohibited Medication

12.14 Prohibited Procedures

12.14 Other Interactions

12.16 Study Disposal and Destruction

12.17 Known Undesirable Effects of Study Drug

13. Study Assessments and Procedures

13.1 Study Assessments

13.1.1 Screening

We will personally contact around 5 to 10 colleagues or health care workers to cooperate, via e-mail, telephone, or direct contact.

13.1.2 Baseline → NA

13.1.3 Run-In → NA

13.1.4 Treatment Period → NA

13.1.5 Follow-Up → NA

13.1.6 End of Study

The data will be collected from November 2323 to June 2024 approximately. The study ends approximately in September 2024.

13.1.7 Re-screening → NA

13.1.8 Early Termination

Subjects no longer willing to provide their feedback on the guideline can simply decide not to fill in the questionnaire. There will be no explanations demanded.

13.1.9 Unscheduled Visits → NA

13.2 Assessment Types → Not applicable

13.2.1 Efficacy Assessment

13.2.2 Safety and Tolerability Assessments

13.2.3 Physical Examination

13.2.4 Vital Signs, Height, Weight...

13.2.5 ECG....

13.2.6 Laboratory Evaluation

13.2.6.1 Clinical Chemistry
13.2.6.2 Hematology
13.2.6.4 Urine Analysis
13.2.6.5 Pharmacokinetics....

14. Safety Monitoring and Reporting → NOT APPLICABLE

14.1 Adverse Events

DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0 :

14.1.1 Definitions and Reporting

14.1.2 Reporting Period

14.1.3 Laboratories Test Abnormalities

14.2 Serious Adverse Events

14.2.1 Definitions

14.2.2 Immediate Reporting

14.3 Suspected Unexpected Serious Adverse Events (SUSAR)

14.3.1 Definitions

14.3.2 Reporting

14.4 Other safety data requiring an immediate declaration

14.5 Procedures for Handling Special Situations

14.5.1 Pregnancy

14.2.2 Overdose Management

14.6 Annual Safety Report

15. Data Collection and Management

15.1 Monitoring

15.1.1 Composition of data monitoring committee

Lauren Moussiaux, Amelie Jacobs

15.1.2 Interim analysis

15.2 Data Collection

The feedback from the panel of health care workers will be in the form of free text, either on paper (personally given to an investigator) or electronically (pdf). The data will be administered to the database manually. This data will be stored on the VUB secured Sharepoint "Vakgroep Huisartsgeneeskunde".

15.3 Database Management and Quality Control

DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0

18. Reporting and Dissemination

This is not applicable to this study.

19. Conflict of interest statement

This is not applicable to this study.

20. Tables and Figures

This is not applicable to this study.

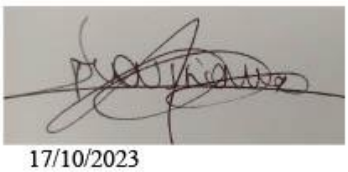
21. References

Universitair Ziekenhuis Brussel

Clinical Trial Center



17/10/2023



17/10/2023

DocuSigned by:
Prof. Dr. Johan Vansintjan
A0108C77C2A44EB...

26/10/2023

Bijlage 2: Gunstig advies ethisch comité

GREEN LIGHT CHECKLIST

EC number: EC-2023-182
Principal investigator: Lauren Moussiaux
Clinical trial Unit (department): Vakgroep Huisartsengeneeskunde en Chronische Zorg
Title in English: Adaptation Duodecim guideline: abnormal menstrual bleeding

I, undersigned, declare that

- ☐ this study has been approved by the CME as Leading Ethics Committee on 2023-11-08
  or
- ☐ this study has been approved by the Leading Ethics Committee on and authorized by the CME as Local Ethics Committee on
  or
- ☐ this study has been approved according to the CTR Pilot Procedure on and authorized by the CME (Local opinion) on

- ☐ this study has been approved by the FAMHP (FAGG)
  - ☐ on :
  - or
  - ☒ not applicable
  - or
  - ☐ CTR Pilot procedure has been followed

- ☐ this study has been registered on
  - ☐ www.clinicaltrials.gov or ☐ other :
  - or ☒ not applicable

- ☐ the clinical trial agreement has been signed by all parties and by the CEO of UZ Brussel
  - on : or ☒ not applicable

- ☐ the initiation meeting has taken place on 2021-10-01

GREEN LIGHT CHECKLIST

In case one (or more) of the investigators or members of the study team has (have) a direct or indirect (financial) interest in this study (as indicated on the application form during the submission), the CoI declaration form has been completed.

- ☐ the financial disclosure form has been signed

  or ☒ not applicable

- ☐ IMP is available at the site

  ☐ yes or ☒ not applicable

- ☐ IVRS or Master Randomization List is in place

  ☐ yes or ☒ not applicable

Signature PI:

Electronically signed by Lauren Moussiaux on 11/24/2023 6:49:30 PM (document signed for approval)

Bijlage 3: Vragenlijst consensusprocedure

Amelie Jacobs
Lauren Moussiaux

Adaptatie Duodecim-richtlijn "Abnormaal menstrueel bloedverlies"

Vragenlijst

Beste zorgverlener,

Zoals reeds eerder gecommuniceerd, wordt in kader van onze masterproef huisartsgeneeskunde uw input gevraagd betreffende de geadapteerde versie van de Duodecim-richtlijn "Abnormaal menstrueel bloedverlies".

U kan in bijlage onze aangepaste versie van de duodecimrichtlijn terugvinden (document genaamd "ADAPTATIE Abnormal menstrual bleeding - Duodecim"). Enkel dit document dient beoordeeld te worden.

Ter informatie:

- ~~Doorhaalde tekst~~ is de originele tekst die uit de richtlijn verwijderd werd, de reden hiertoe wordt beschreven in de opmerking (zie kolom rechts).
- *Nieuwe of geadapteerde tekst* is toegevoegd in het cursief, de reden hiertoe is eveneens in de opmerkingen beschreven.

Daarnaast kan u een tweede document in bijlage terugvinden, namelijk de oorspronkelijke richtlijn (document genaamd "Abnormal menstrual bleeding - Duodecim"). Deze bevat de "evidence summaries" en is *louter informatief* toegevoegd.

Gelieve onderstaande open vragen te beantwoorden. Deze vragen zijn niet limitatief.

1) Betreffende het deel "Hevig regelmatig bloedverlies"
    a. Bent u het oneens met een of meerdere aanbevelingen?
    b. Zijn er volgens u onjuistheden in de informatie?
    c. Zijn deze aanbevelingen volgens u haalbaar in de praktijk? Zo nee, graag specifiëren welke aanbeveling(en) niet haalbaar is (of zijn) en waarom.
    d. Andere opmerkingen:

2) Betreffende het deel "Onregelmatig uterien bloedverlies"
    a. Bent u het oneens met een of meerdere aanbevelingen?
    b. Zijn er volgens u onjuistheden in de informatie?
    c. Zijn deze aanbevelingen volgens u haalbaar in de praktijk? Zo nee, graag specifiëren welke aanbeveling(en) niet haalbaar is (of zijn) en waarom.
    d. Andere opmerkingen:

Bijlage 4: Geadapteerde richtlijn “Abnormal menstrual bleeding”

Abnormal menstrual bleeding

EBM Guidelines
31.8.2018 • Latest change 04/2024 (Lauren Moussiaux & Amelie Jacobs)

Essentials

- A detailed history of menstrual bleeding is often more important than the pelvic examination.
- Differentiate between organic and hormonal causes.
- Differentiate between anovulatory and ovulatory bleeding.

Normal menstrual cycle

- The average age of menarche (the first menstrual period) is 12.5 years.
- The menstrual cycle varies from 23 to 36 days, usually from 26 to 30 days.
- Uterine bleeding usually lasts 2–7 days, and the normal blood loss during one cycle is 25–40 ml with the upper limit of normal being 80 ml.

Associated terminology

- Amenorrhoea
  - Absence of menstrual bleeding
    - Primary – no menstrual bleeding ever
    - Secondary – no menstrual bleeding for at least 6 months
- Oligomenorrhoea
  - Menstrual cycle more than 36 days
- Polymenorrhoea
  - Menstrual cycle less than 23 days
- Menorrhagia
  - Regular bleeding, but more profuse than normally
- Metrorrhagia
  - Irregular bleeding between periods
- Ovulatory bleeding
  - Midcycle bleeding at the time of ovulation
- Breakthrough bleeding
  - Bleeding at an unusual time associated with hormone therapy or hormonal contraception
- The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommends menstrual bleeding to be recorded as e.g. ”heavy regular bleeding” or ”heavy irregular prolonged bleeding”. ICD-10 classification still uses the old nomenclature.

Heavy regular bleeding (menorrhagia or hypermenorrhoea)

- Regular ovulatory menstrual bleeding, volume > 80 ml
- According to blood volume measurements, the prevalence among women of reproductive age is 9–14%. However, approximately one in three women suffer from excessive bleeding at some stage of their lives.

The most common causes

- Systemic causes (5–15%)
  - von Willebrand's disease [1]

- Impaired thyroid function [2], poorly controlled diabetes, chronic diseases of the liver, kidneys and heart
- Obesity [3]
- Anticoagulation therapy not properly carried out
- Pharmaceuticals (e.g. psychotropic drugs, ASA, valproate, ketoconazole, omega-3 fatty acids)

- Uterine causes (40–50%)
  - Polyps of the uterine cavity and submucous myomas [4]
  - Adenomyosis [5]
  - Copper intrauterine device (IUD)
  - Infection [6]
  - Endometrial carcinoma (the cause of menorrhagia only in about 0.1% of cases) [7].
- Essential menorrhagia (approximately 50%)
  - No cause can be identified in an individual patient with current diagnostic methods. Caused by a multitude of mechanisms.

History

- It is difficult, but important, to estimate the amount of blood loss. Objectively, only about half of those complaining of heavy bleeding lose more than 80 ml. Pictoral blood assessment chart (PBAC) can be used to estimate the blood loss. The patient gives herself points by comparing her own sanitary towels/tampons and blood loss/clots to pictures.
- The patient can also be asked whether the bleeding interferes with her work and leisure time activities or sex life, does she need to use more protection now than before, does she need to change protection overnight, are there any clots, and does she feel tired or dizzy during her periods (the estimation will remain fairly rough).
- A recent onset of symptoms may be suggestive of a uterine cause, whereas symptoms of long duration are more suggestive of a systemic cause.
- A normal menstrual cycle length is suggestive of ovulatory bleeding, prolonged cycles to anovulatory bleeding.

Investigations

- Pelvic examination
  - Size of the uterus, tenderness, myomas
- Basic blood count with platelet count
  - Haemoglobin correlates fairly poorly with the amount of blood loss. If a woman complaining of menorrhagia has a haemoglobin concentration below 120 g/l, there is a probability of about 70% that the amount of menstrual bleeding is more than 80 ml per cycle. If the concentration is above 120 g/l, the probability is about 18%. If the haemoglobin concentration is below 80 g/l, refer to a specialist for further investigations.
- Ultrasound examination [8]
  - Vaginal ultrasonography is the first-line additional investigation (if needed, refer to specialist).
  - A vaginal ultrasound examination must be performed if any of the following apply: (C1)
    - the bleeding causes anaemia
    - the uterus is palpable abdominally
    - history or examination suggests a pelvic mass
    - pelvic examination is inconclusive
    - history of tamoxifen (biopsy included)
    - treatment for HMB has been unsuccessful
    - significant dysmenorrhea

    - persistent intermenstrual or persistent irregular bleeding
    - women with infrequent heavy bleeding who are obese or have polycystic ovary syndrome
  - Polyps and submucous myomas are revealed in about 70% of cases.
  - Sonohysterography [8] will give more accurate information (comparable to hysteroscopy)(if needed, refer to specialist).
- Hysteroscopy, if clear diagnosis not achieved with ultrasound examination (if needed, refer to specialist)
- Pap smear (if not taken during the last year)
- If necessary (only if supported by other findings)
  - Infection parameters
  - Clotting studies (von Willebrand factor activity, Ristocetin cofactor activity (vWF:Rco), clotting factor VIII)
  - TSH and free T4
  - Plasma ferritin; result < 30 µg/l indicates iron deficiency [9]
- Endometrial curettage seldom gives more information.
- Endometrial biopsy [10] should be considered to exclude malignancy if the patient has mid-cycle bleeding or other risk factors (age over 45 years, obesity: BMI ≥ 30 kg/m^2 or weight > 90 kg, diabetes, thick endometrium) (refer to specialist if needed).

Treatment

- Refer to specialist if needed
- Treat anaemia with iron substitution [evd].
  - An appropriate daily amount of oral iron substitution is 100–200 mg divided into 1–3 doses.
  - If required, intravenous medication
- Uterine causes
  - Consider an LNG-IUD as the first treatment for fibroids less than 3 cm in diameter, or suspected or diagnosed adenomyosis (C1)
  - Polyps
    - Hysteroscopic polypectomy
  - Myomas [4]
    - The use of the progesterone receptor modulator ulipristal is restricted, due to risk of liver injury. Ulipristal can now only be used to treat uterine fibroids in premenopausal women for whom surgical procedures (including uterine fibroid embolisation) are not appropriate or have not worked (EMA 13 Nov 2020 [1]).
    - LNG-IUD may be tried [C].
    - Submucous (protruding into the uterine cavity): hysteroscopic resection (first choice) or morcellation by laparoscopy
    - Intramural (within the uterine muscle wall): removal by laparoscopy or, more rarely, by laparotomy
    - Embolization of the uterine arteries is an option [A] that can sometimes be considered in the treatment of abnormal bleeding caused by large symptomatic myomas. Embolization may reduce bleeding and pressure symptoms by 60–90%.
    - Hysterectomy
  - Adenomyosis (endometrial tissue growing into the muscular wall of the uterus)
    - Drug therapy (see below under treatment of essential menorrhagia)
    - Endometrial ablation (in superficial adenomyosis)
    - Hysterectomy
  - Removal of the copper IUD

    - Tranexamic acid or a non-steroidal anti-inflammatory drug if the patient wants to keep the IUD
- Essential menorrhagia
    - Tranexamic acid A↑↑ 2–3 tablets (1–1.5 g) 3 times daily for 2–3 days, administered when bleeding is most heavy, will reduce bleeding by about 20–60%.
    - Non-steroidal anti-inflammatory drugs A↑↑ (not aspirin) taken at a normal dose when bleeding is most heavy will reduce bleeding by about 20–50% and alleviate menstrual pain. Remember the possibility of a haemorrhagic disorder as a contraindication.
    - Combined oral contraceptives A↑↑ reduce bleeding by 40–60%. Alleviates also menstrual pain and guarantees good contraception. Remember smoking, obesity and other risk factors.
    - An LNG-IUD A↑↑ will reduce bleeding by 80–98% in more than 90% of the patients. It also alleviates menstrual pain and pre-menstrual symptoms and guarantees contraception to the level of sterilization.
    - Endometrium can be by thermal ablation A↑↑. The success rate is 70–97%. During a 4-year follow-up the need for further treatment is 38%. The probability of pregnancy after the intervention is low (about 1%), but the need for contraception should be considered anyhow.
    - Hysterectomy A↑↑ may be considered when drug therapy fails or cannot be used. Hysterectomy A may be carried out transvaginally, laparoscopically or by open surgery. The patient should be informed of the need for surgery and given time for consideration.
    - Because the drugs have different mechanisms of action they can be combined, if one drug does not provide sufficient treatment response.

Irregular uterine bleeding

- Irregular uterine bleeding is very common. It comprises metrorrhagia, menometrorrhagia, polymenorrhoea, oligomenorrhoea, spotting, breakthrough bleeding and ovulatory bleeding. In a younger woman it is usually functional, unless she has an infection or pregnancy-related problems. The possibility of an organic cause increases with age.

Causes

- Functional causes
    - Disturbance in the hormonal regulation of the hypothalamus, pituitary gland and ovaries
    - Luteal hormone insufficiency
    - Ovulation bleeding
- Uterine causes
    - Problems associated with pregnancy, see 11, 12
    - Infection, such as endometritis or salpingo-oophoritis 6
    - Submucous myomas 4
    - Adenomyosis, endometriosis 13
    - Cervical and endometrial polyps 4
    - Cervical and uterine cancers 4
- Other causes
    - An IUD
    - Dysfunction of the thyroid gland, hyperprolactinaemia, diabetes, obesity, systemic infection or connective tissue disease
    - Hepatic cirrhosis
    - Cardiovascular diseases that cause heart failure or venous stasis
    - Dysfunction of clotting factors or anticoagulant treatment

- Certain drugs, such as doxycycline, metoclopramide, psychopharmaceuticals, high doses of acetosalicylic acid, spironolactone, ketoconazole, antiepileptics or antioestrogens
- Hormonal contraception

Functional abnormal uterine bleeding

- Ovulatory bleeding disorders
  - Young, slightly overweight girls may have frequent (< 23 days) but regular bleeding. There seems to be no hormonal disturbance and no treatment is needed.
  - Low oestrogen concentration early in the cycle may cause spotting after the menstruation.
  - Premenstrual spotting may occur due to a functional disturbance of the corpus luteum. The histological finding from an endometrial biopsy will show "irregular shedding" and "irregular ripening".
  - Some women have regular bleeding associated with ovulation. The bleeding lasts from a few hours to 1–2 days, and requires no treatment. The cause of the bleeding is the rapid decrease in the oestrogen levels after ovulation.
  - Copper IUD increases the risk of midcycle and post-coital bleeding.
- Anovulatory bleeding disorders
  - Anovulation is the most common cause of functional bleeding disorder.
  - Typically, there is scant spotting after short cycles and prolonged, profuse bleeding after long cycles.
  - Hypothalamic disturbance is usually the causative factor of temporary anovulation in young women (e.g. excessive stress, strenuous exercise, slimming, systemic illnesses or polycystic ovaries).
  - Dysfunction of the ovaries is the usual cause after the reproductive age.
  - If the condition is prolonged it may lead to endometrial hyperplasia.
  - Polycystic ovary syndrome (PCOS, 14) and obesity are often associated with bleeding disorders due to insulin resistance.
- Breakthrough bleeding associated with hormonal contraception
  - Menstrual disturbances are very common during the first months with progestogen-only pills, contraceptive implants and LNG-IUDs.
  - In users of combination contraceptive pills, menstrual disturbances are often due to irregular intake of the pills, but factors affecting hormone concentrations and the functioning of the endometrium are also possible causes.

Diagnosis and examination

- Careful history and physical examination are most important.
- The choice of diagnostic methods is dependent on the patient's age and history.
  - Exclude pregnancy and infection.
    - Pregnancy test either from the urine or blood
    - Swabs for infection tests (Chlamydia, gonorrhoea if necessary) and basic blood count with platelets
  - Laboratory tests as required: TSH and clotting factor studies
  - Pap smear if not taken within the last 12 months.
  - Referral to secondary care:
    - Vaginal ultrasound is very accurate in the diagnosis of submucous myomas, endometrial polyps and endometrial hyperplasia but does not substitute an endometrial biopsy.
    - Endometrial biopsy should be obtained as required.
    - Hysteroscopy if diagnosis remains unclear after the ultrasound examination or if an endometrial biopsy is required of a particular area.

Treatment of irregular menstrual bleeding

- If the irregular menstrual bleeding is caused by a specific cause (e.g. STD), it must be treated.
- If no organic cause has been found to explain the abnormal bleeding and the symptoms are transient, no treatment is needed.
- The IUD may be removed (remember contraception) or if the patient so wishes a watchful wait may be instigated, provided that no organic cause has been identified.
- Bleeding can usually be stopped with progestogens (e.g. lynestrenol). After stopping the medication the patient will have withdrawal bleeding (inform the patient). In most cases it is advisable to continue the progestogen treatment in a cyclic manner and using a smaller dose for a period of 3 months.
- An effective alternative for long-term treatment is an LNG-IUD A. When the growth of the endometrium is prevented, the amount of bleeding and the number of bleeding days decrease, menstrual pain is relieved and at the same time contraception is guaranteed with the same efficacy as with sterilization.
- Consider combined oral hormonal anticonception.
- If the irregular bleeding is profuse, tranexamic acid (1–1.5 g t.i.d.) A or an NSAID (e.g. ibuprofen 400–600 mg t.i.d.) A may be given.
- Treatment should be done in secondary care if necessary (e.g. uterine abnormalities).

References

1. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. Contraception 1992 Oct;46(4):327-34. PubMed
2. Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. Obstet Gynecol 1995 Jun;85(6):977-82. PubMed
3. Fraser IS, Critchley HO, Broder M et al. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med 2011;29(5):383-90. PubMed 2
4. NHG. Vaginaal bloedverlies. *NHG.* [Online] 01 2024. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/vaginaal-bloedverlies.
5. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 May 24. PMID: 29634173. [Online]