Adaptatie Duodecim-richtlijn ‘Abnormaal menstrueel bloedverlies’

Lauren Moussiaux, 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

Inleiding

Deze masterproef beschrijft het evalueren en adapteren van de Finse Duodecim-richtlijn omtrent abnormaal menstrueel bloedverlies ('Abnormal menstrual bleeding') naar de Belgische zorgcontext. Dit is een samenwerking met collega-auteur Amelie Jacobs. Waar zij vooral abnormaal onregelmatig bloedverlies zal behandelen, zal deze thesis zich toespitsen op hevig regelmatig bloedverlies.

Methode

Op basis van de bestaande Engelstalige Duodecim-richtlijn worden meerdere klinische vragen opgesteld. De PIPOH-elementen voor deze klinische vragen worden geïdentificeerd. Vervolgens wordt in verschillende databanken gezocht naar relevante richtlijnen die antwoorden kunnen verschaffen op de klinische vragen. Relevante bronrichtlijnen worden initieel oppervlakkig gescreend aan de hand van enkele inclusie- en exclusiecriteria. Nadien worden ze grondig beoordeeld door middel van het AGREE II-instrument. Er wordt een inventaris opgemaakt van de aanbevelingen vermeld in zowel de Duodecim-richtlijn als de geselecteerde bronrichtlijnen. Vervolgens wordt, op basis van alle voorgaande stappen, beslist de aanbevelingen te adapteren of te adopteren. De geadapteerde richtlijn wordt voorgelegd aan een panel van gynaecologen en huisartsen voor feedback. Tenslotte wordt de geadapteerde richtlijn aan de hand van een casus getoetst in de opleidingspraktijk.

Resultaten

De indicaties voor beeldvorming worden gereviseerd, evenals de behandelingsopties voor zowel uteriene als niet-uteriene oorzaken van hevig regelmatig bloedverlies. Er worden twee bronrichtlijnen weerhouden die van voldoende hoge kwaliteit zijn voor het adaptatieproces: de NHG-richtlijn 'Vaginaal bloedverlies' en de NICE-richtlijn 'Heavy menstrual bleeding'. Na het inventariseren van de aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn en deze bronrichtlijnen, en het controleren van het onderliggende bewijs van deze aanbevelingen, worden zes adaptaties voorgestel. Twee aanbevelingen worden verduidelijkt; de indicaties voor het uitvoeren van een vaginale echografie worden uitgebreid en de rol van het hormoonspiraal als behandelingsoptie wordt benadrukt. Vier aanbevelingen worden geschrapt vanwege onvoldoende onderbouwing. Deze adaptatie wordt voor feedback verzonden naar 13 zorgverleners, van hen antwoorden zes artsen. Op basis van hun feedback worden bijkomend drie aanpassingen verricht. Aan de hand van een casus worden de belangrijkste barrières bij het toepassen van deze richtlijn opgehelderd; het frequent opstellen van het beleid door de tweede lijn en het gebrek aan ervaring dat dit kan teweegbrengen.

Conclusie

Deze masterproef heeft een aangepaste versie van de Duodecim-richtlijn ontwikkeld die toegespitst is op de behandeling van hevig regelmatig menstrueel bloedverlies in de Belgische zorgcontext. Belangrijke verbeteringen in de richtlijn omvatten het uitgebreider gebruik van vaginale echografie en het benadrukken van het hormoonspiraal als voorkeursbehandeling. Een bijkomende bevinding uit de consensusprocedure is dat de huidige aanpak van abnormaal menstrueel bloedverlies vaak in de tweede lijn wordt opgesteld, wat kan resulteren in een gebrek aan ervaring bij huisartsen met betrekking tot deze aandoening. Dit wordt gezien als een belangrijke barrière voor effectieve eerstelijnszorg.

De studie benadrukt de noodzaak voor verder onderzoek om de richtlijn verder te verbeteren en te verfijnen. Voortdurende evaluatie en feedback zijn essentieel om de richtlijn nog effectiever te maken in de praktijk, waarbij specifieke aandacht nodig is voor de integratie van de nieuwste klinische inzichten en behandelingstechnieken.

Inhoud

Abstract 3
Inhoud 4
Inleiding 5
Onderzoeksmethode 6
Fase 1: Screeningsfase 6
Stap 1: Definiëren scope en specifiëren PIPOH-elementen 6
Stap 2: Zoektocht relevante richtlijnen 6
Stap 3: Screening gevonden richtlijnen 6
Stap 4: Waardering geselecteerde richtlijnen 6
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere aanpassing 7
Fase 2: Adaptatiefase 7
Stap 6: Opmaak eerste versie 7
Fase 3: Implementatiefase 8
Stap 7: Consensusprocedure 8
Stap 8: Formuleren van een praktijkconsensus 8
Resultaten 9
Fase 1: Screeningsfase 9
Stap 1: Definiëren scope en specifiëren PIPOH-elementen 9
Stap 2: Zoektocht relevante richtlijnen 10
Stap 3: Screening gevonden richtlijnen 10
Stap 4: Waardering geselecteerde richtlijnen 11
Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere aanpassing 19
Fase 2: Adaptatiefase 20
Stap 6: Opmaak eerste versie 20
Fase 3: Implementatiefase 20
Stap 7: Consensusprocedure 20
Stap 8: Formuleren van een praktijkconsensus 23
Discussie 24
Conclusie 25
Dankwoord 25
Referenties 26
Bijlagen 28
Bijlage 1: Goedgekeurd protocol Ethisch Comité 28
Bijlage 2: Advies Ethisch Comité 44
Bijlage 3: Geadapteerde Duodecim-richtlijn 45

Inleiding

De Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkelt EBM-richtlijnen, gebundeld in de gelijknamige databank. Belgische zorgverleners kunnen deze richtlijnen op een vlotte manier raadplegen via het platform Ebpracticenet. Desbetreffende richtlijnen zijn in vele gevallen inhoudelijk correct en toepasbaar op de Belgische zorgcontext. Echter dringen enkele richtlijnen zich op voor herziening.

De redactie van Ebpracticenet selecteert de richtlijnen voor een herziening gebaseerd op een beoordeling van de inhoud, de consistentie van de aanbeveling met de inhoud en/of de toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext (1). Ebpracticenet leidt Haio's doorheen dit adaptatieproces, onder meer met behulp van een handboek gebaseerd op de 'Adapte Manual and Resource Kit'.

De aangepaste richtlijn wordt uiteindelijk getoetst in de opleidingspraktijk voor het optimaal integreren van deze richtlijn in de praktijk.

Deze masterproef beschrijft de adaptatie van de Duodecim-richtlijn 'Abnormal menstrual bleeding' (abnormaal menstrueel bloedverlies)(2). Dit is een samenwerking met collega-auteur Amelie Jacobs. Waar zij vooral abnormaal onregelmatig bloedverlies zal behandelen, zal deze thesis zich toespitsen op hevig regelmatig bloedverlies.

In deze masterproef is, uitsluitend als instrument voor het moduleren van taal, gebruik gemaakt van ChatGPT versies 3.5 en 4 (OpenAI) en Microsoft Copilot.

Onderzoeksmethode

Het stapsgewijs adapteren van de Duodecim-richtlijn betreffende abnormaal menstrueel bloedverlies is gebaseerd op de 'Adapte Manual and Resource kit' (3). Dit internationaal aanvaard instrument wordt gebruikt om reeds bestaande aanbevelingen en richtlijnen aan te passen naar een andere context (1).

Het proces omvat drie verschillende fasen: de screeningsfase, de adaptatiefase en tenslotte de implementatiefase.

Fase 1: Screeningsfase

De screeningsfase omvat het opstellen van praktische, wetenschappelijk correcte aanbevelingen die toepasbaar zijn in deze lokale zorgcontext.

Stap 1: Definiëren scope en specifiëren PIPOH-elementen

De richtlijn wordt onderverdeeld in thema's en subthema's. Er worden twee subthema's geselecteerd waarvoor het waardevol lijkt een vergelijking met andere richtlijnen te maken. De subthema's worden samengevat door middel van de PIPOH-structuur, dewelke een brede focus behoudt.

PIPOH staat voor:
Patient population,
Intervention(s) of interest,
Professionals targeted by the guideline,
Outcomes and endpoints to be taken into consideration,
Healthcare setting and context.

De klinische vragen worden opgesteld op basis van de bekomen PIPOH's. Deze structuur staat ook toe reeds exclusiecriteria te bepalen.

Stap 2: Zoektocht relevante richtlijnen

Op basis van de gedefinieerde klinische vragen wordt een stapsgewijze zoekstrategie bepaald. Hiervoor worden Medical Subject Headings of MeSH-termen gebruikt, gebaseerd op de PIPOH-elementen.
Het zoeken begint in internationale databanken, zoals de Guidelines International Network of Trip Database. Daarbovenop wordt er ook gezocht naar relevante Belgische en Nederlandse publicaties of bronnen betreffende het onderwerp. De eerder bepaalde in- en exclusiecriteria staan toe reeds een ruwe selectie te maken in de getroffen richtlijnen. Een inventaris van deze bekomen richtlijnen wordt opgesteld.

Stap 3: Screening gevonden richtlijnen

Er wordt gecontroleerd of de gevonden bronrichtlijnen een antwoord bieden op de geformuleerde klinische vragen. De richtlijnen worden in deze stap kort beoordeeld op kwaliteit, alvorens een grondige beoordeling start. Er wordt rekening gehouden met de kwaliteit van de publicerende organisatie, evenals met de beschreven methodologie en de onafhankelijkheid van de opstellers.

Stap 4: Waardering geselecteerde richtlijnen

Het doel van stap 4 is om een grondige analyse te maken van de overwegingen die ten grondslag liggen aan de aanbevelingen in de bronrichtlijnen. Dit helpt de verschillen tussen de aanbevelingen te identificeren en een weloverwogen oordeel te vormen over de overwegingen die elke auteur heeft gehanteerd bij het formuleren van de aanbevelingen.

Iedere aanbeveling uit iedere richtlijn wordt afzonderlijk beoordeeld op courantheid, consistentie met het onderliggende bewijs en lokale toepasbaarheid.

Concreet worden de bronrichtlijnen initieel geëvalueerd door middel van het AGREE II-instrument (4). Dit gebeurt door beide Haio's afzonderlijk. Nadien worden de toegekende scores per item met elkaar vergeleken en wordt een consensusscore gevormd. Op basis van deze evaluatie worden bronrichtlijnen al dan niet geëxcludeerd, indien ze van onvoldoende kwaliteit zouden blijken.

Vervolgens worden de verscheidene aanbevelingen voor elke klinische vraag gebundeld. Dit gebeurt zowel voor de Duodecim-richtlijn als voor de bronrichtlijnen. Indien genoemd, worden de graad van aanbeveling en het niveau van de bewijskracht eveneens genoteerd. Dit resulteert in een overzicht van alle verschillende aanbevelingen.

Nadien worden de aanbevelingen geëvalueerd op samenhang. De zoekstrategie wordt geëvalueerd, onder meer op basis van de zoekperiode en de inclusie- en exclusiecriteria. Verder wordt de samenhang tussen het geselecteerde bewijsmateriaal en de wijze waarop de auteurs dit hebben samengevat en geïnterpreteerd nagegaan. Hiervoor worden de evidence tabellen gebruikt, indien deze ter beschikking staan. Aansluitend wordt de overeenkomst tussen de samenvatting van het bewijsmateriaal en de uiteindelijke formulering van de aanbeveling beoordeeld.

Vervolgens wordt de courantheid van de aanbevelingen onderzocht. Voornamelijk de publicatiedatum van de geraadpleegde literatuur speelt een cruciale rol. Er wordt gezocht naar recentere literatuur van hoge kwaliteit en dit door middel van een watervalprocedure. In de Cochrane databank wordt gezocht naar systematische reviews verschenen na het publiceren van de bronrichtlijn. Indien vruchteloos, worden de eerder vermelde MeSH-termen gebruikt voor een zoektocht via MEDLINE (Pubmed).

Tenslotte worden de aanbevelingen gewaardeerd op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. De overeenkomst tussen de patiëntengroep besproken in de bronrichtlijn met de Belgische patiëntenpopulatie wordt nagegaan. Er wordt gecontroleerd of er voldoende input van patiënten betreffende hun verwachtingen en voorkeuren wordt geïntegreerd. Verder wordt geëvalueerd of de aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische praktijk, onder andere qua praktijkorganisatie, terugbetaling en culturele overwegingen.

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere aanpassing

In deze stap wordt uiteindelijk per klinische vraag bepaald welke aanbevelingen worden voorgesteld: een adaptatie of een overname uit de oorspronkelijke richtlijn. Deze beslissing wordt genomen op basis van de inventaris die is opgesteld in alle voorgaande stappen. Uitsluitend indien uit de verzamelde evidentie blijkt dat wijzigingen belangrijk zouden kunnen zijn voor het klinisch handelen en een invloed kunnen hebben op het beleid, wordt een adaptatie voorgesteld. Indien niet, worden de aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn geadopteerd. Het is ook mogelijk aanbevelingen niet te weerhouden, indien er voor deze aanbeveling onvoldoende bewijs voorhanden is.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 6: Opmaak eerste versie

De aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn worden vergeleken met de nieuw geformuleerde aanbevelingen. Vervolgens wordt een versie van de Duodecim-richtlijn opgesteld waarin de aangepaste aanbevelingen zijn verwerkt. Bij elke adaptatie worden de genomen beslissingen gemotiveerd. De stijl die in de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn wordt gehanteerd, wordt zoveel mogelijk behouden. Om systematisch de kwaliteit van het bewijs en de sterkte van de aanbevelingen te rapporteren, wordt gebruik gemaakt van de GRADE-methodologie (1,5). Wanneer er reeds een GRADE-score wordt gerapporteerd in de Duodecim-richtlijn, fungeert

deze als basis. Als er echter geen bestaande score aanwezig is, wordt een nieuwe score geformuleerd.

Fase 3: Implementatiefase

De implementatiefase omvat het inwinnen en implementeren van inhoudelijke en praktische feedback van een expertenpanel.

Stap 7: Consensusprocedure

De geadapteerde richtlijn wordt ter evaluatie voorgelegd aan een panel van eindgebruikers en inhoudelijke experts. Er wordt gebruik gemaakt van contacten die gedurende alle opleidingsfasen zijn opgebouwd. In het geval van deze masterproef betreft het een panel van gynaecologen en huisartsen.

Zij worden individueel gerekruteerd via e-mail. Indien zij toestemmen om deel te nemen, ontvangen zij de geadapteerde richtlijn, de oorspronkelijke richtlijn en het antwoordformulier. Elke voorgestelde aanbeveling wordt ter beoordeling voorgelegd, samen met een korte beschrijving van het onderliggende bewijs. De experten wordt gevraagd om per subthema aan te geven of ze het eens zijn met de aanbevelingen, of de informatie volgens hen onjuistheden bevat, en of de aanbeveling volgens hen praktisch haalbaar is. Verder krijgen zij eveneens de ruimte om nog bijkomende opmerkingen te geven.
Voor deze stap werd goedkeuring van het ethisch comité UZ Brussel verkregen (Bijlage 1, Bijlage 2).

De antwoordformulieren worden verzameld en bewaard in een map op het beveiligde Sharepointplatform van de Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Chronische Zorg VUB. Er wordt een inventaris gemaakt van de antwoorden. Indien een correctie door meerdere zorgverleners wordt voorgesteld, wordt de beschikbare EBM-informatie geraadpleegd om deze correctie al dan niet te staven. Indien er betrouwbare evidentie bestaat die de correctie ondersteunt, wordt de richtlijn aangepast.

Stap 8: Formuleren van een praktijkconsensus

Het doel van deze laatste stap is het optimaal kunnen integreren van deze herwerkte richtlijn in de praktijk.

De barrières, die het correct toepassen van deze richtlijn in de praktijk kunnen verhinderen, worden in kaart gebracht aan de hand van een casusbespreking. Een casus betreffende hevig regelmatig bloedverlies wordt voorgelegd aan enkele collega-huisartsen. Aan elk van hen wordt individueel gevraagd om een diagnostisch plan op te stellen. Bovendien wordt gevraagd om een behandelplan te formuleren als de aanvullende onderzoeken geen uteriene oorzaak van het hevige bloedverlies aantonen. Vervolgens wordt de geadapteerde richtlijn geraadpleegd. Er wordt nagegaan of de collegae na het raadplegen van de richtlijn hun diagnostisch plan of behandelplan zouden wijzigen. De mogelijke barrières die zij ondervinden bij het al dan niet wijzigen van hun plan, worden genoteerd.

Op deze manier worden klinische vragen 1 en 3 getoetst op toepasbaarheid in de praktijk.

Resultaten

Fase 1: Screeningsfase

Alle verzamelde gegevens worden gedocumenteerd in de daartoe bestemde Microsoft Excel-matrix. Zo gewenst, kan deze opgevraagd worden.

Stap 1: Definiëren scope en specifiëren PIPOH-elementen

Voor het subonderdeel 'hevig regelmatig bloedverlies' worden drie klinische vragen opgesteld.

Tabel 1: Klinische vragen hevig regelmatig bloedverlies

Klinische vraag 1: Wanneer beeldvorming bij vrouwen met hevig regelmatig bloedverlies?		
PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	vrouwen met hevig regelmatig bloedverlies (HRB)	Onregelmatig bloedverlies 'Normaal' menstrueel bloedverlies
Interventions	aanwezigheid van kenmerken	
Professionals	huisarts, gynaecoloog (België)	
Outcomes	niet te missen aandoening (levensbedreigend, sterk storend voor patiënt, te behandelen etc.) die te diagnosticeren valt met beeldvorming	
Healthcare setting	1e lijn, 2e lijn	

Klinische vraag 2: Welke behandelingsopties voor vrouwen met uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?		
PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	vrouwen met uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies	Onregelmatig vaginaal bloedverlies 'Normaal' menstrueel bloedverlies Extra-uteriene oorzaak HRB Essentiële menorragie
Interventions	plaatsen hormoonspiraal, ablatie, resectie, hysterectomie	
Professionals	huisarts, gynaecoloog (België)	
Outcomes	verminderen hoeveelheid vaginaal bloedverlies	
Healthcare setting	1e lijn, 2e lijn	

Klinische vraag 3: Welke behandelingsopties voor vrouwen met niet-uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?		
PIPOH-elementen	Inclusie criteria	Exclusie criteria
Patient/Population	vrouwen met hevig regelmatig bloedverlies waarbij geen uteriene oorzaak kon worden weerhouden	Onregelmatig bloedverlies 'Normaal' menstrueel bloedverlies Uteriene oorzaak HRB
Interventions	tranexaminezuur, anticonceptiepil, desmopressine, NSAID's, hormoonspiraal, resectie of ablatie endometrium, hysterectomie	
Professionals	huisarts, gynaecoloog (België)	
Outcomes	verminderen hoeveelheid vaginaal bloedverlies	
Healthcare setting	1e lijn, 2e lijn	

Stap 2: Zoektocht relevante richtlijnen

De zoektocht naar relevante informatie gebeurt stapsgewijs. Er wordt naar internationale bronnen gezocht via de databanken van Guidelines International Network (GIN), National Guidelines Clearinghouse (NGC - guideline.gov), National Health Service (NHS) guideline finder (evidence.nhs.uk) en Trip Database.
Aanvullend wordt naar lokale bronnen en publicaties gezocht via Federaal Kenniscentrum (KCE), Hoge Gezondheidsraad (HGR-CSS), Minerva, Farmaka, Domus Medica, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Richtlijnendatabase en FOD Volksgezondheid.

Voor het zoeken naar internationale bronnen worden de volgende MeSH-termen gebruikt: 'menstrual', 'vaginal bleeding', 'vaginal', 'menstruation', 'menhorrhagia', 'endometrial', 'abnormal uterine bleeding', 'abnormal vaginal bleeding' en 'heavy menstrual bleeding'. Volgende MeSH-termen worden gebruikt voor het zoeken naar lokale bronnen: 'vaginaal bloedverlies', 'vaginaal', 'bloedverlies', 'menses', 'menstrueel', 'menstruatie', 'menorragie' en 'oligomenorree'.

Ter vervollediging wordt via de Google zoekmachine gezocht naar 'vaginal bleeding guideline'.

De websites worden geraadpleegd tussen 13 maart en 16 april 2022.

Bronnen die geen richtlijn zijn, primair gericht op hevig regelmatig menstrueel bloedverlies, worden uitgesloten. Verder worden ook bronnen die niet Engels-, Nederlands – of Franstalig zijn eveneens geëxcludeerd. Van een beperkt aantal bronnen is louter het abstract beschikbaar, deze worden niet weerhouden.

Op basis van deze selectie worden onderstaande vier bronnen weerhouden voor verdere screening.

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Vaginaal bloedverlies (2014, laatste update 2024). (6)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding: assessment and management (2018, laatste update 2021). (7)
- Australian Government, National Centre for Gynaecological Cancers. Abnormal vaginal bleeding in pre-, peri- and post-menopausal women. A diagnostic guide for general practitioners and gynaecologists (2011). (8)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Hevig menstrueel bloedverlies (HMB) (Richtlijnendatabase, laatste update 2023). (9)

Addendum: De Belgische bron Minerva bracht op 26/06/2023 een duiding van de Cochrane review 'Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis' (2022) uit (10, 11). Zoals later in deze masterproef vermeld, is dit een samenvatting van alle beschikbare Cochrane-reviews omtrent de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies, dewelke reeds zijn geïntegreerd in de bronrichtlijnen. Verder refereert Minerva voor dit artikel als belangrijke bron ook de NICE-richtlijn 'Heavy menstrual bleeding: assessment and management', waarop deze masterproef zich zal baseren. Vanwege deze twee redenen wordt het artikel van Minerva niet verder geïntegreerd in het proces.

Stap 3: Screening gevonden richtlijnen

Voor deze eerste, globale beoordeling van de kwaliteit van de bronrichtlijnen worden ze getoetst aan items zeven, negen en 23 van het AGREE-II-instrument (4). Deze items beoordelen respectievelijk de methodologische aanpak, het beschikbare bewijs en de onafhankelijkheid van de opstellers.

Voor de richtlijnen 'Vaginaal bloedverlies' (NHG) en 'Heavy menstrual bleeding: assessment and management' (NICE) zijn items zeven en 23 duidelijk beschreven, item negen is niet

duidelijk terug te vinden. Alle items zijn duidelijk beschreven voor de richtlijn 'Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)' van NVOG.
In de flowchart 'Abnormal vaginal bleeding in pre-, peri- and post-menopausal women. A diagnostic guide for general practitioners and gynaecologists' kan geen enkel item teruggevonden worden. Deze flowchart vermeldt namelijk geen methodologie. Om deze reden wordt deze richtlijn dan ook niet weerhouden voor het verdere proces.

De richtlijn van NHG blijkt grotendeels gebaseerd te zijn op de richtlijn van NVOG, die zich eerder op tweedelijnszorg richt. Vanwege deze overeenkomst wordt 'Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)', ondanks een positieve screening, alsnog geëxcludeerd.

Bijgevolg worden twee richtlijnen weerhouden; 'Vaginaal bloedverlies' (NHG) en 'Heavy menstrual bleeding: assessment and management' (NICE).

Stap 4: Waardering geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: Beoordelen bronrichtlijnen met AGREE-II

Na het doorlopen van de AGREE-II procedure blijken beide richtlijnen van voldoende hoge kwaliteit. De richtlijn 'Heavy menstrual bleeding: assessment and management' (NICE) scoort het best en wordt door beide onderzoekers 'sterk aanbevolen'. De richtlijn 'Vaginaal bloedverlies' (NHG) scoort goed en wordt 'aanbevolen met aanpassingen'. De sterkte van de NICE-richtlijn is de nauwkeurige methodologie en het systematisch weergeven hiervan.
Er zijn geen discrepanties tussen de beoordelingen van beide onderzoekers.

Stap 4.2: Inventarisatie inhoud aanbevelingen

De aanbevelingen per klinische vraag worden genoteerd, alsook de graad van recommendatie en het niveau van evidentie. Dit gebeurt voor zowel de Duodecim-richtlijn (Tabel 2) als beide bronrichtlijnen (Tabel 3, Tabel 4).

Tabel 2: Inhoud aanbevelingen Duodecim

	Aanbeveling	Graad van recommendatie	Niveau van evidentie
Klinische vraag 1: Wanneer beeldvorming bij vrouwen met hevig regelmatig bloedverlies?	If there has been an essential change in the bleeding or the bleeding causes anaemia, an ultrasound examination must be performed before a treatment trial	'… Must be performed…'	Niet vermeld (NV)
	Vaginal ultrasonography is the first-line additional investigation	NV	NV
	hysteroscopy, if clear diagnosis not achieved with US	NV	NV
Klinische vraag 2: Welke behandelingsopties voor vrouwen met uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?	Hormone releasing IUD	↑↑	A
	Polyp		
	Hysteroscopic polypectomy	NV	NV
	Myoma		
	The use of ulipristal is restricted	NV	NV
	Hormone releasing IUD may be tried	'may be tried', ↑	C
	Hysteroscopic resection	NV	NV
	Laparoscopic resection	NV	NV
	Embolization uterine arteries	'is an option that can sometimes be considered'	A
	High-intensity focused ultrasound (HIFU)	'it is possible'	NV
	Hysterectomy	NV	NV
	Adenomyosis		
	Tranexamic acid	↑↑	A
	NSAID	↑↑	A
	Combined oral contraceptives	↑↑	A
	Hormone releasing IUD	↑↑	A

	Thermal ablation endometrium	NV	NV
	Hysterectomy	NV	NV
	HIFU	NV	NV
	Copper IUD		
	Removal	NV	NV
	Tranexamic acid	NV	NV
	NSAID	NV	NV
Klinische vraag 3: Welke behandelingsopties voor vrouwen met niet-uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?	**Systemic causes**		
	Combined oral contraceptives	NV	NV
	Tranexamic acid	↑↑ (Von Willebrand's disease)	C (Von Willebrand's disease)
	Desmopressin	NV	D
	Hormone releasing IUD	↑↑	A
	Thermal balloon endometrial ablation	↑↑	A
	Treatment underlying condition	NV	NV
	Essential menorrhagia		
	Tranexamic acid	↑↑	A
	NSAID	↑↑	A
	Combined oral contraceptives	↑↑	A
	Hormone releasing IUD	↑↑	A
	Endometrial resection	↑↑	A
	Thermal ablation endometrium	↑↑	A
	Hysterectomy	'May be considered when drug therapy fails or cannot be used'.	A

Tabel 3: Inhoud aanbevelingen NHG

	Aanbeveling	Graad van recommendatie	Niveau van evidentie
Klinische vraag 1: Wanneer beeldvorming bij vrouwen met hevig regelmatig bloedverlies?	**Reproductieve levensfase + postmenopauzaal**		
	Transvaginale echoscopie is geïndiceerd bij afwijkend vaginaal toucher.	'is geïndiceerd'	NV
	Overweeg transvaginale echoscopie als het vaginaal toucher niet goed te beoordelen is	'overweeg'	NV
	Transvaginale echoscopie + biopt bij tamoxifengebruik	'altijd noodzakelijk'	NV
	Abdominale echoscopie niet aanbevolen, tenzij de vrouw maagd is	NV	NV
	Transvaginale echo te overwegen indien medicamenteuze behandeling onvoldoende effect	'Te overwegen'	NV
	Postmenopauzaal (doch niet echt regelmatig bloedverlies)		
	Transvaginale echo bij 2e episode	'laat transvaginale echo verrichten'	NV
Klinische vraag 2: Welke behandelingsopties voor vrouwen met uteriene oorzaak	**Poliep**		
	Hysteroscopische verwijdering staat ter discussie	'staat ter discussie'	'Er zijn geen goede onderzoeken die de effectiviteit van endometrium-poliepresectie bij patiënten met hevig menstrueel bloedverlies aantonen'
	Myomen		
	NSAID	'de werkgroep vindt alle genoemde middelen een verantwoorde	NV
	Tranexaminezuur		NV
	Combinatiepil		NV
	Hormoonspiraal te overwegen indien uterus niet fors vergroot		NV

hevig regelmatig bloedverlies?		keuze, shared decision'	
	Hysteroscopische verwijdering heeft de voorkeur bij myomen tot 4cm	NV	'Hoewel hysteroscopische resectie van submuceuze myomen wereldwijd op grote schaal wordt uitgevoerd, is er over dit onderwerp geen evidence uit gerandomiseerd onderzoek beschikbaar'
	Laparoscopische of laparotomische verwijdering bij grotere of diepere myomen	NV	NV
	Embolisatie a. uterina (bij afwezigheid zwangerschapswens)	NV	NV
	Hysterectomie	NV	NV
	Adenomyose		
	Als adenomyose wordt vastgesteld (meestal met behulp van transvaginale echo of MRI) is naast conservatieve (medicamenteuze) behandeling niet veel meer mogelijk dan een hysterectomie	NV	NV
	Koperspiraal		
	Verwijder zo nodig de spiraal na bespreking van de behoefte aan anticonceptie	NV	NV
	NSAID	'tranexaminezuur effectiever dan NSAID maar meer bijwerkingen' --> dus geen duidelijke grade of recommendation	NV
	Tranexaminezuur		NV
Klinische vraag 3: Welke behandelingsopties voor vrouwen met niet-uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?	**Essentiële menorragie**		
	NSAID	'de werkgroep vindt alle genoemde middelen een verantwoorde keuze, shared decision'	Matig tot laag
	Tranexaminezuur		Matig tot laag
	Combinatiepil		Matig tot laag
	Hormoonspiraal lijkt het effectiefst ter vermindering van bloedverlies		Matig tot laag
	Oraal progestageen	NV	Matig tot laag
	Endometrium ablatie	NV	NV
	Hysterectomie	NV	NV

Tabel 4: Inhoud aanbevelingen NICE

	Aanbeveling	Graad van recommendatie	Niveau van evidentie
	Women with suspected submucosal fibroids, polyps or endometrial pathology		
Klinische vraag 1: Wanneer beeldvorming bij vrouwen met hevig	Offer outpatient hysteroscopy to women with HMB if their history suggests submucosal fibroids, polyps or endometrial pathology because: • they have symptoms such as persistent intermenstrual bleeding or • they have risk factors for endometrial pathology	NV	Diagnostic accuracy of 2D-TVUS in detecting any abnormality (vs histopathology): low to very low

regelmatig bloedverlies?	For women who decline hysteroscopy, consider pelvic ultrasound	NV	Diagnostic accuracy of hysteroscopy in detecting any abnormality (vs histopathology): very low
	Women with possible larger fibroids		
	Offer pelvic ultrasound (transvaginal of transabdominal) to women with HMB if any of the following apply: • their uterus is palpable abdominally • history or examination suggests a pelvic mass • examination is inconclusive or difficult, for example in women who are obese	NV	Diagnostic accuracy of 2D-TVUS (vs hysteroscopy) in detecting any abnormal finding: very low to moderate
	Women with suspected adenomyosis		
	Offer transvaginal ultrasound (in preference to transabdominal ultrasound or MRI) to women with HMB who have: • significant dysmenorrhoea (period pain) or • a bulky, tender uterus on examination that suggests adenomyosis	NV	NV
Klinische vraag 2: Welke behandelingsopties voor vrouwen met uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?	**Treatments for women with fibroids less than 3 cm in diameter, or suspected or diagnosed adenomyosis**		
	Consider an LNG-IUS as the first treatment	NV	Very low to moderate
	If a woman with HMB declines an LNG-IUS or it is not suitable, consider the following pharmacological treatments: • non-hormonal: – tranexamic acid – NSAIDs • hormonal: – combined hormonal contraception – cyclical oral progestogens	NV	NV
	If treatment is unsuccessful, the woman declines pharmacological treatment, or symptoms are severe, consider referral to specialist care for: • investigations to diagnose the cause of HMB • alternative treatment choices, including: – surgical options: ◇ second-generation endometrial ablation ◇ hysterectomy	NV	NV
	For women with submucosal fibroids, consider hysteroscopic removal	NV	NV
	Treatments for women with fibroids of 3 cm or more in diameter		
	If pharmacological treatment is needed while investigations and definitive treatment are being organised, offer tranexamic acid and/or NSAIDs	NV	NV
	Pharmacological: – non-hormonal: ◇ tranexamic acid ◇ NSAIDs – hormonal: ◇ LNG-IUS ◇ combined hormonal contraception ◇ cyclical oral progestogens ◇ ulipristal acetate (for some premenopausal women)	NV	Ulipristal acetate vs placebo: moderate to high LNG-IUS vs norethisterone: very low LNG-IUS vs COC: very low to moderate LNG-IUS vs hysterectomy:

			very low to low (adenomyosis)
	Uterine artery embolisation for fibroids	NV	NV
	Surgical: — myomectomy — hysterectomy.	NV	NV
Klinische vraag 3: Welke behandelingsopties voor vrouwen met niet-uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?	Consider an LNG-IUS as the first treatment	NV	NV
	If a woman with HMB declines an LNG-IUS or it is not suitable, consider the following pharmacological treatments: • non-hormonal: — tranexamic acid — NSAIDs • hormonal: — combined hormonal contraception — cyclical oral progestogens	NV	Tranexamic acid vs progesteron: very low - low LNG-IUD vs NSAID: high LNG-IUD vs tranexamic acid: very low to low LNG-IUD vs progestogens: very low to high LNG-IUD vs COC: very low to moderate
	If treatment is unsuccessful, the woman declines pharmacological treatment, or symptoms are severe, consider referral to specialist care for: • investigations to diagnose the cause of HMB • alternative treatment choices, including: — surgical options: ◇ second-generation endometrial ablation ◇ hysterectomy	NV	LNG-IUD vs second generation endometrial ablation/ resection: moderate to high LNG-IUD vs hysterectomy: low to high first generation resection/ ablation vs hysterectomy: very low to high second generation ablation/ resection vs hysterectomy: very low to high first generation ablation/ resection vs second generation ablation/ resection: very low to low

<u>Stap 4.3: Waardering aanbevelingen op samenhang</u>
Duodecim-richtlijn: Abnormal menstrual bleeding

De richtlijn geeft geen zoekstrategie weer. Deze kan bijgevolg ook niet beoordeeld worden.

Als evidentie voor het subthema rond beeldvorming (klinische vraag 1) wordt als enige bron de Duodecim-richtlijn 'Gynaecological ultrasound examination' weerhouden (12). Er is consistentie tussen deze richtlijn en de interpretatie van de auteurs van de richtlijn betreffende abnormaal vaginaal bloedverlies. De evidentie voor de bronrichtlijn 'Gynaecological ultrasound examination' is echter onvoldoende gedocumenteerd.

Het subthema betreffende de tweede klinische vraag heeft een Cochrane-review als bron (13). De consistentie tussen deze evidentie en de interpretatie is niet geheel sluitend. Zo geeft de Cochrane review onder meer aan dat een hormoonspiraal het hevig menstrueel bloedverlies kan verminderen en kwaliteit van leven kan verbeteren, maar dat het onduidelijk is of dit effect beter of slechter is in vergelijking met een hysterectomie. Duodecim geeft daarentegen aan dat 'een hormoonspiraal niet zo succesvol was in het verminderen van hevig menstrueel bloedverlies dan hysterectomie'.
De formulering van de aanbeveling is wel consistent met de samenvatting van de auteurs.

Ook voor de derde klinische vraag wordt een Cochrane-review als bron aangegeven (14). Opnieuw lijkt de evidentie ruim geïnterpreteerd. De Duodecim-richtlijn geeft bijvoorbeeld, in vergelijking met een hysterectomie, de voorkeur aan endometriumresectie of -ablatie aan ter behandeling van hevig menstrueel bloedverlies. De Cochrane-review is genuanceerder en geeft geen voorkeursbehandeling weer. De formulering van de aanbeveling is consistent met de samenvatting van de auteurs.

Concluderend is de samenhang van de evidentie van de Duodecim-richtlijn twijfelachting.

NHG-richtlijn: Vaginaal bloedverlies

De NHG-werkgroep heeft bij het opstellen van deze richtlijn geen duidelijke klinische vragen geformuleerd. Daaruit volgt dat de consistentie van de zoekstrategie met de klinische vraag niet geëvalueerd kan worden.

Het hoofdstuk rond diagnostiek is gebaseerd op de richtlijn 'Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)' van NVOG (9). Deze richtlijn geeft duidelijke evidence tabellen weer. De interpretatie en samenvatting van deze evidentie door de NHG-werkgroep is nauwkeurig. Ook de uiteindelijke aanbevelingen zijn overeenkomstig met de samenvatting van het bewijs.

De interpretatie van de evidentie voor beide klinische vragen omtrent de behandelingsopties van hevig regelmatig bloedverlies is correct. De uiteindelijke formulering van de aanbevelingen is eveneens consistent met de samenvatting van de auteurs.

Alzo is de samenhang van de evidentie van de NHG-richtlijn correct.

NICE-richtlijn: Heavy menstrual bleeding: assessment and management

De auteurs van deze richtlijn stellen duidelijke klinische vragen op. De zoekstrategie is volledig gedocumenteerd in een afzonderlijk document. Deze is uitgebreid, gestructureerd en consistent met de opgestelde klinische vragen.

Er zijn twee evidence reviews beschikbaar; één betreffende diagnostiek en één betreffende behandelingsopties. Bijgevolg is de verwerking van de evidentie voor de volledige richtlijn uitzonderlijk helder. Er zijn geen discrepanties tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie.
Ook de opstelling van de aanbevelingen is duidelijk beschreven onder het topic 'rationale and impact' in de richtlijn. Er zijn geen discrepanties tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbevelingen.

Samenvattend is de samenhang van de evidentie van de NICE-richtlijn zeer degelijk.

Stap 4.4: Waardering aanbevelingen op courantheid.

Duodecim-richtlijn: Abnormal menstrual bleeding

Zoals eerder vermeld, is de evidentie voor klinische vraag 1 uitsluitend gebaseerd op de Duodecim-richtlijn 'Gynaecological ultrasound examination'. Deze bron bevat geen duidelijke referenties. Het is onmogelijk om te verifiëren of alle relevante recente evidentie correct is

geciteerd. De laatste revisie van deze richtlijn dateert van december 2020. Relevante, recentere referenties worden gezocht te Cochrane databank en Pubmed. Om uitsluitend recente referenties te includeren, wordt pragmatisch gezocht naar referenties gepubliceerd na 2013.
In de Cochrane databank zijn geen publicaties gevonden jonger dan tien jaar. Twee clinical trials betreffende hevig menstrueel bloedverlies, gepubliceerd in 1997 en 2010 (15, 16), zijn gevonden. De bevindingen in deze studies komen overeen met de aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn.
In Pubmed wordt één relevant artikel gevonden, geschreven door Herman et al. (2016) (17). Ook deze informatie is overeenkomstig met de aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn.

Klinische vragen 2 en 3 baseren zich op verscheidene Cochrane-reviews, allen gepubliceerd na 2014 (18-27).
Betreffende de behandelingsopties voor vrouwen met een uteriene oorzaak van hevig menstrueel bloedverlies, worden nog twee Cochrane-reviews gevonden die niet geciteerd worden (10, **Error! Reference source not found.**). Deze beschrijven echter geen nieuwe informatie, maar zijn beiden samenvattende artikels van reviews die wel geciteerd worden. Via Pubmed wordt geen relevante bijkomende bron weerhouden.
Betreffende de behandelingsopties voor vrouwen met een niet-uteriene oorzaak van hevig menstrueel bloedverlies zijn geen recente Cochrane-reviews te vinden. Er zijn wel enkele clinical trials gevonden, die ofwel geen nieuwe informatie bevatten, ofwel zich richten op een scope buiten de huisartsgeneeskunde (29).

Hieruit kan geconcludeerd worden dat deze laatste revisie van de richtlijn alle relevante bronnen citeert.

NHG-richtlijn: Vaginaal bloedverlies

Bij het uitvoeren van deze evaluatie was de laatste update van de richtlijn in 2014. Inmiddels zijn in april 2023 en januari 2024 herzieningen gepubliceerd. Deze herzieningen hebben geen significante invloed op de evaluatie van de richtlijn gezien zij andere delen van de richtlijn betreffen.

Voor de eerste klinische vraag citeert de werkgroep de NVOG-richtlijn ‘Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)’ (9) als primaire bron. Na het evalueren van de evidence tabellen, lijkt alle belangrijke evidentie te zijn vermeld. Er zijn geen systematische reviews of gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT) gepubliceerd na 2014 in zowel de Cochrane-database als via Pubmed.
De informatie in het reeds eerder vermelde artikel van Herman et al. (17), gepubliceerd in 2016, is ook voor deze richtlijn overeenkomstig.

Voor de tweede klinische vraag, welke de behandelingsopties zijn voor uteriene oorzaken van hevig menstrueel bloedverlies, worden onder meer twee Cochrane-reviews (30, 31) en verscheidene RCT’s vermeld. De onderbouwing voor de derde klinische vraag wordt uitvoerig beschreven. Het omvat een Cochrane-review (32), een systematisch literatuuronderzoek (33) en twee RCT’s (34, 35).

De Cochrane-reviews die geciteerd worden, zijn allen reeds gereviseerd. Verder zijn er nog talrijke Cochrane-reviews verschenen na het publiceren van deze richtlijn (16-25). Bij nazicht van deze Cochrane-reviews blijkt de meerderheid geen significante nieuwe informatie aan te brengen. De revisie van de review ‘Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding’ (18) uit 2015 heeft als conclusie dat een hormoonspiraal effectiever is als behandeling voor hevig menstrueel bloedverlies in vergelijking met orale medicatie. In de versie van deze review gebruikt bij het opstellen van de NHG-richtlijn, werd

deze voorkeur nog niet beschreven. Met deze wijziging dient rekening gehouden te worden bij het adapteren van de aanbevelingen.

Samenvattend citeert deze richtlijn, op één item na, alle relevantie bronnen.

NICE-richtlijn: Heavy menstrual bleeding: assessment and management

De tweede versie van deze NICE-richtlijn werd gepubliceerd in 2018. De laatste update verscheen in 2021.

De werkgroep heeft een uitgebreide bijlage opgesteld met betrekking tot de onderbouwing van het hoofdstuk over diagnostiek. Hoewel geen Cochrane-review gebruikt is, lijken verder alle relevante bronnen geciteerd. Er zijn geen recente systematische reviews of gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT) gepubliceerd in zowel de Cochrane-database als via Pubmed.

Als evidentie voor de klinische vragen omtrent behandelingsopties zijn zes Cochrane-reviews (22, 32, 36-39) en 58 RCT's gebruikt. Meerdere van deze Cochrane-reviews zijn intussen gereviseerd. Naar analogie met de NHG-richtlijn, blijken de revisies van deze reviews geen informatie aan te brengen die een aanpassing van de aanbevelingen noodzaakt. Er zijn verder geen recente systematische reviews of gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT) gepubliceerd in zowel de Cochrane-database als via Pubmed.

Deze richtlijn citeert alle relevante bronnen.

Stap 4.5: Waardering aanbevelingen op toepasbaarheid

Duodecim-richtlijn: Abnormal menstrual bleeding

De doelgroep en patiëntengroep van deze richtlijn zijn huisartsen en diens patiënten. Op dit vlak is de richtlijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext.
Verder is het onduidelijk of de wensen van de patiënt in acht zijn genomen bij het opstellen van de richtlijn. Ook de onderbouwing heeft gebreken. Dit maakt de richtlijn minder geschikt.

NHG-richtlijn: Vaginaal bloedverlies

Ook van deze richtlijn is de doelgroep huisartsen en hun patiënten. De knelpunten die patiënten ervaren zijn bevraagd door middel van overleg met de Patiëntenvereniging Gynaecologie Nederland. Deze patiëntvereniging heeft ook feedback gegeven op de conceptversie van de richtlijn.
Deze richtlijn is bijgevolg toepasbaar in de Belgische praktijk.

NICE-richtlijn: Heavy menstrual bleeding: assessment and management

De richtlijn is ontwikkeld voor 'healthcare professionals, commissioners and providers of HMB services, women with HMB, their families and carers'. Er zetelen twee 'patient/carer representatives' in het committee. Om deze redenen is ook deze richtlijn toepasbaar in de Belgische praktijk.

Stap 4.6: Belgische EBM-informatie

Er wordt slechts één aanbeveling van een Belgische bron geïnventariseerd, afkomstig van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (40).

Tabel 5: Inhoud aanbeveling BCFI

	Aanbeveling
Klinische vraag 2: Welke behandelingsopties voor vrouwen met uteriene	De risico-batenverhouding van ulipristal bij de aanpak van uterusfibromen is ongunstig.

oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?	

Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere aanpassing

Vele aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn zijn overeenkomstig met de aanbevelingen uit de bronrichtlijnen. Deze worden geadopteerd.

Enkele aanbevelingen worden geselecteerd voor adaptatie. Vanwege onvoldoende onderbouwing worden ook enkele aanbevelingen geschrapt uit de richtlijn (Tabel 6).

Tabel 6: Adaptatie aanbevelingen

Klinische vraag 1: Wanneer beeldvorming bij vrouwen met hevig regelmatig bloedverlies?		
Aanbeveling uit de Duodecim-richtlijn	Geadapteerde aanbeveling (GRADE)	Rationale
If there has been an essential change in the bleeding or the bleeding causes anaemia, an ultrasound examination must be performed before a treatment trial	A vaginal ultrasound examination must be performed if any of the following apply: - 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 (GRADE 1C)	Aanbeveling Duodecim onvoldoende genuanceerd, wat is "an essential change"?

Klinische vraag 2: Welke behandelingsopties voor vrouwen met uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?		
Aanbeveling uit de Duodecim-richtlijn	Geadapteerde aanbeveling (GRADE)	Rationale
Hormone-releasing IUD	Consider an LNG-IUS as the first treatment for fibroids less than 3 cm in diameter, or suspected or diagnosed adenomyosis (GRADE 1C)	Er wordt in Duodecim richtlijn geen onderscheid gemaakt naar welke optie als 1e keuze te proberen, hoewel zij een LNG-IUD wel een A ↑↑ grade of recommendation geven. NICE raadt aan een LNG-IUD als 1e keuze te overwegen voor fibroids less than 3 cm in diameter, or suspected or diagnosed adenomyosis
Myomas: high-intensity focused ultrasound (HIFU)		Deze therapeutische optie wordt in geen enkele bronrichtlijn behandeld. Mogelijks is hiervoor onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Om deze reden wordt er geopteerd om deze

		therapeutische optie niet langer te vermelden in de richtlijn.
Adenomyosis: HIFU		Deze therapeutische optie wordt in geen enkele bronrichtlijn behandeld. Mogelijks is hiervoor onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Om deze reden wordt er geopteerd om deze therapeutische optie niet langer te vermelden in de richtlijn.

Klinische vraag 3: Welke behandelingsopties voor vrouwen met niet-uteriene oorzaak hevig regelmatig bloedverlies?		
Aanbeveling uit de Duodecim-richtlijn	Geadapteerde aanbeveling (GRADE)	Rationale
Behandeling van systemische oorzaken van hevig regelmatig bloedverlies		Er wordt zowel in de NICE- als in de NHG - richtlijn geen vermelding gedaan van het behandelen van systemische oorzaken van HMB. Om deze reden werd beslist voorlopig de systemische oorzaken van HMB niet langer te behandelen in de richtlijn.
Essential menorrhagia: endometrial resection		Deze therapeutische optie wordt in geen enkele bronrichtlijn behandeld. Mogelijks is hiervoor onvoldoende wetenschappelijk bewijs. Om deze reden wordt er geopteerd om deze therapeutische optie niet langer te vermelden in de richtlijn.

Fase 2: Adaptatiefase

Stap 6: Opmaak eerste versie

De geadapteerde aanbevelingen, voorgesteld in de voorgaande stap, worden verwerkt in de Engelstalige Duodecim-richtlijn, met als doel een versie te creëren die naar het expertenpanel kan worden verzonden voor feedback.

Aanbevelingen die geadapteerd worden, of uit de richtlijn worden verwijderd, worden doorstreept. In een aparte kolom, voorbehouden voor opmerkingen, worden de genomen beslissingen gemotiveerd. Indien een nieuwe aanbeveling wordt voorgesteld, wordt deze in cursief genoteerd. Aan de nieuw geformuleerde aanbevelingen wordt een GRADE-score toegekend (zie Tabel 6).

Fase 3: Implementatiefase

Stap 7: Consensusprocedure

Stap 7.1: Inventarisatie feedback

Er worden initieel zeven artsen gevraagd of ze bereid zouden zijn om mee te werken; vier huisartsen, twee gynaecologen en één assistent-in-opleiding (ASO) gynaecologie. Van één huisarts en één gynaecoloog wordt geen respons ontvangen, de overige artsen stemmen toe.

Aan hen wordt via e-mail de geadapteerde richtlijn, de oorspronkelijke richtlijn (ter informatie) en het antwoordformulier verzonden. Er vullen initieel drie huisartsen het antwoordformulier in. Gezien de ontoereikende respons, wordt beslist bijkomend drie gyneacologen en drie ASO's gynaecologie te contacteren. De artsen die niet reageerden, worden verzocht dit alsnog te doen. Uiteindelijk wordt op deze manier de respons van drie huisartsen, twee gynaecologen en één ASO gynaecologie verzameld.

De ontvangen feedback wordt hieronder beschreven aan de hand van de vragen uit het antwoordformulier. Om geen verwarring te creëren, wordt beslist de aanbevelingen hier niet te vertalen naar het Nederlands.

Betreffende het onderdeel "hevig regelmatig bloedverlies".

a. *Bent u het oneens met een of meerdere aanbevelingen?*
   Geen enkele zorgverlener die het antwoordformulier invulde, is het oneens met één of meerdere aanbevelingen.

b. *Zijn er volgens u onjuistheden in de informatie*?
   Huisarts 1: 'Ik vind volgende zaken onduidelijk:
   In de inleiding wordt "ovulatory bleeding" gedefineerd als "midcycle bleeding at the time of ovulation".
   Vervolgens wordt in het "heavy regular bleeding" gesproken van "Regular ovulatory menstrual bleeding, volume > 80 ml" - menstruaties kunnen inderdaad ook plaatsvinden bij pilgebruik, en ik begrijp dat hier gekozen wordt voor de term "ovulatory menstrual bleeding" maar ik zou aanraden om dit toch te benoemen in de terminologie van de inleiding.
   In het deel "History" staat de volgende tekst: "A normal menstrual cycle length is suggestive of ovulatory bleeding, prolonged cycles to anovulatory bleeding"
   Ik vind het verwarrend: we hebben het over heavy regular bleeding, dat zich in de eerste alinea lijkt te beperken tot Regular ovulatory menstrual bleeding, volume > 80 ml, maar uiteindelijk wordt dan duidelijk dat dit maar een aspect is van het verhaal en dat er ook sprake kan zijn van anovulatory bleeding (wat inderdaad logisch is). Alleszins vind ik de opbouw van deze richtlijn te wensen over laten. Ik stel voor om meteen de verschillende types te benoemen vooraleer over te gaan tot de bespreking van de oorzaken en anamnese.'

c. *Zijn de aanbevelingen volgens u haalbaar in de praktijk? Zo nee, graag specifiëren welke aanbeveling(en) niet haalbaar is (of zijn) en waarom.*
   Huisarts 2: 'Ja, al is een deel wel voor de tweede lijn (echo, heelkundige ingrepen, …). Kwaliteit van echo: afhankelijk van uitvoerder? Beter door gynaecoloog of radioloog?'
   Huisarts 3: Geeft aan dat verschillende aanbevelingen niet in de huisartsenpraktijk kunnen uitgevoerd worden: ultrasound examination, hysteroscopy, endometrial biopsy. Geeft ook aan dat niet elke huisarts de plaatsing van een hormone-releasing IUD uitvoert. Verder wordt er voor verscheidene topics naar de gynaecoloog verwezen: hysteroscopic polypectomy; hysteroscopic or laparoscopic removal submucous myomas; embolization of uterine arteries myomas; hysterectomy for myomas; endometrial ablation or hysterectomy for adenomyosis; endometrial thermal ablation or hysterectomy for essential menorrhagia.

d. *Andere opmerkingen:*
   Huisarts 2: 'Ik heb het gevoel dat er nog heel veel niét geweten is, oorzakelijk vooral, en dat maakt het behandelen natuurlijk ook lastig, tenzij symptomatisch (en dat doe ik liever niet).'

De ASO gynaecologie vulde het antwoordformulier niet in, maar gaf enkele opmerkingen in het document van de oorspronkelijke (niet aangepaste) richtlijn:

a. Betreffende *pelvic examination*: 'Ik zou hier een speculum onderzoek bij vermelden met inspectie van cervix en vaginawanden. Bloeding kan altijd van cervicale origine zijn (vooral bij carcinoma).'
b. Betreffende *hysteroscopy, if clear diagnosis is not achieved with ultrasound examination*: 'Enkel zo op echografie een aanwijzing is om een hysteroscopie te doen (zijnde endometriumpoliep, atypisch verdikt endometrium, postmenopauzaal bloedverlies, IUD dat niet correct zit). Als op echografie niets bijzonder wordt gezien, doen we meestal geen aanvullende hysteroscopie.'
c. Betreffende *pap smear (if not taken during the last year):* 'Ik denk dat een jaar lang is. Bij abnormaal bloedverlies (intermenstrueel of postcoitaal) zou ik altijd een uitstrijkje nemen als het laatste meer dan 3 maanden geleden is.'
d. Betreffende *submucous myomas*: 'aan een submucosaal myoom geraak je niet enkel met laparoscopie. Dit kan enkel door middel van hysteroscopische resectie. Subserosale myomen kunnen wel verwijderd worden maar deze geven geen bloedverlies.'

Ook gynaecoloog 1 vulde het antwoordformulier niet in, maar koos ervoor enkele losstaande opmerkingen te geven:

a. Ook deze arts geeft aan dat submucosale myomen niet laparascopisch worden verwijderd.
b. 'Ulipristal gebruiken we niet meer, nu gebruiken we Ryeqo'
c. 'Ook de indicatie van Decapeptyl bijvoorbeeld preoperatief moet zeker aangehaald worden'
d. 'Embolisatie is zelden'
e. 'Er wordt minder naar de hoeveelheid bloedverlies gekeken, maar eerder naar de quality of life en er wordt dus eerder gebruik gemaakt van de termen light/normal/heavy bloedverlies.'

Ook gynaecoloog 2 koos voor feedback onder de vorm van enkele opmerkingen:

a. Suggereert de zin 'A vaginal ultrasound examination must be performed if any of the following apply: …' te veranderen naar 'Vaginal ultrasosonography is the first-line investigation, it must always be performed, especially if: …'
b. 'Ik zie soms hormone releasing IUD, LNG-IUS of LNG-IUD: niet beter alle LNG-IUD noemen'
c. 'Myomas: submuceuze myomen kunnen volgens mij niet laparoscopisch verwijderd worden (morcellation bij laparoscopy)'
d. 'Suspected or diagnosed adenomyosis: volgens mij steeds suspected want diagnosed is meestal histologisch na verwijderen uterus'

<u>Stap 7.2: Integratie feedback</u>

Meerdere huisartsen geven de feedback dat bepaalde handelingen niet (steeds) door de huisarts kunnen uitgevoerd worden. Er wordt beslist dit te verhelderen. Een voorstel is om aan deze aanbevelingen, opgesomd in stap 7.1, 'if needed, refer to a specialist' toe te voegen.

Huisarts 1 geeft ook aan dat de inleidende terminologie verwarrend kan zijn. Bijkomend merkt gynaecoloog 1 op dat het in de praktijk verlaten wordt om louter met de hoeveelheid menstrueel bloedverlies rekening te houden. Verder stelt gynaecoloog 2 zich de vraag of adenomyose wel pre-operatief gediagnosticeerd kan worden. Er kan hieruit geconcludeerd worden dat de definities in de richtlijn onduidelijk en mogelijks onvoldoende up-to-date zijn. Voor het adapteren van de inleiding van de richtlijn, dringt zowel een grondige vergelijking

met andere richtlijnen als een uitvoerigere bevraging van experten zich op. Dit zal echter buiten de scope van deze masterproef vallen.

Een speculumonderzoek zou inderdaad een waardevolle bijdrage kunnen leveren aan het diagnostische proces voor hevig menstrueel bloedverlies. Echter, betreffende de diagnose, richten de klinische vragen van deze masterproef zich uitsluitend op beeldvorming. Vanwege deze reden wordt heden geen gevolg gegeven aan deze opmerking.
Vanwege diezelfde reden wordt ook de aanbeveling omtrent het baarmoederhalsuitstrijkje (pap smear) niet aangepast.
Door gynaecoloog 1 worden ook twee medicijnen (Ryeqo, Decapeptyl) genoemd die noch in de Duodecim-richtlijn noch in de bronrichtlijnen vermeld worden. Een mogelijke verklaring is dat deze producten eerder door specialisten gehanteerd worden. Bovendien wordt Ryeqo (gonadoreline-antagonist in associatie met geslachtshormonen) pas sinds augustus 2022 geïncludeerd in het BCFI en is dit product dus relatief nieuw (40). Deze opmerkingen worden niet verwerkt in de richtlijn.

Alle specialisten merken op dat een laparascopische aanpak van submucosale myomen ongebruikelijk is, en dat deze procedure voornamelijk hysteroscopisch wordt uitgevoerd. Zowel de Duodecim-richtlijn als de NHG-tekst noteren alle opties opsommingsgewijs zonder rangorde. Na verder nazicht van de onderbouwing van de NHG-richtlijn blijkt ook daar dat hysteroscopische resectie als eerste behandeloptie voor submuceuze myomen wordt genoemd. De richtlijn wordt aldus aangepast; er wordt een rangorde aan de opties toegekend.

Gynaecoloog 2 suggereert om steeds een vaginale echografie uit te voeren bij hevig regelmatig bloedverlies. Dit zou een ‘experience based’ suggestie kunnen zijn, beïnvloed door de beschikbaarheid van een echografietoestel in het kabinet. Gezien zowel de Duodecim-, NHG- als NICE-richtlijn dit niet onderbouwen, wordt deze adaptatie niet aangenomen.

De opmerking van gynaecoloog 2 betreffende het simultaan gebruik van meerdere termen voor het hormoonspiraal is terecht. Voor een vlottere leesbaarheid van de richtlijn worden alle termen aangepast naar ‘LNG-IUD’.

Stap 8: Formuleren van een praktijkconsensus

Twee collegae uit de opleidingspraktijk worden gevraagd een diagnostisch plan (inclusief beeldvorming) op te stellen voor onderstaande casus omtrent hevig regelmatig bloedverlies. Nadien stellen zij ook een behandelplan op waarbij verondersteld wordt dat de bijkomende onderzoeken geen uteriene oorzaak van het hevig bloedverlies aantonen. Geen van hen heeft in een vorige fase reeds feedback op de richtlijn geleverd; dit om beïnvloeding van hun aanpak te voorkomen.
De casus is gebaseerd op een reële casus uit de praktijk van Amelie Jacobs, maar geanonimiseerd om herkenning te vermijden.

Casus: vrouw, 35-40 jaar, afkomstig uit West-Afrika.
Een gynaecologische anamnese wordt afgenomen in kader van recidiverende ferriprieve anemie. Mevr. heeft reeds kind(eren) en is niet seksueel actief sinds geruime tijd. Ze stopte met orale anticonceptie na opstart van medicatie voor een psychiatrische stoornis. Zij wenst actueel geen anticonceptie.
Mevr. vertelt hevig menstrueel bloedverlies te hebben gedurende gemiddeld zeven dagen. Ze gebruikt overdag luierbroekjes, tot zes per dag. ’s Nachts staat ze één of twee keer op om haar menstruatieproduct te veranderen.

Zowel huisarts A als huisarts B zouden voor de diagnostische uitwerking een laboratoriumonderzoek uitvoeren. Ze zouden onder meer een hemoglobine bepalen, alsook

een ferritinewaarde. Verder beschrijven ze een 'algemeen screenend labo'. Huisarts A vermeldt expliciet geen oestrogeen of progesteron te willen bepalen. Huisarts A wenst een baarmoederhalsuitstrijkje uit te voeren indien dit langer dan drie jaar geleden werd uitgevoerd. Tenslotte zouden beide huisartsen ook een transvaginale echografie laten uitvoeren, met als hoofddoel het uitsluiten van een myoom. Ze zouden hiervoor doorverwijzen naar een gynaecoloog.

Ter behandeling zou huisarts A toch eerst het plaatsen van een hormoonspiraal of het gebruiken van een anticonceptiepil bespreken. Volgens huisarts A zijn dit de meest effectieve methodes om vermindering van het bloedverlies te bekomen.
Huisarts B zou eerder opteren voor Exacyl (tranexaminezuur) of een NSAID.

Na het doornemen van de richtlijn gaven beide huisartsen aan de schildklierhormomen over het hoofd te hebben gezien. Achteraf gezien zouden ze deze dan nog bijvragen. Verder zouden ze zowel het diagnostisch noch het behandelplan veranderen na het overlopen van de richtlijn.

Huisarts A geeft aan dat in de praktijk het beleid zelden door de huisarts zal bepaald worden. Een transvaginale echografie kent talrijke indicaties. Hiervoor wordt meestal naar een gynaecoloog verwezen, waardoor deze vaak het verdere traject met de patiënt zal doorlopen. Dit wordt als de grootste barrière omschreven. Vervolgens geeft huisarts B aan zelf onvoldoende vaginale touchers te hebben uitgevoerd om met voldoende zekerheid te kunnen vertrouwen op de bevindingen. Dit wordt als een tweede barrière beschouwd om de richtlijn correct te kunnen toepassen.

Discussie

Sterktes

Voor het adaptatieproces staan meerdere hulpmiddelen ter beschikking; onder meer de uitgeschreven handleiding van Ebpracticenet en de regelmatige feedbacksessies met professor Delvaux. Hierdoor is het gedurende het volledige proces zeer duidelijk welke stappen ondernomen dienen te worden. De systematische aanpak die hieruit voortvloeit is de basis voor een kwaliteitsvolle adaptatie van de richtlijn.
Verder worden de AGREE II- en GRADE-systemen toegepast. Ook het gebruik maken van deze gestandaardiseerde systemen draagt bij aan de kwaliteit van de adaptatie. Het vergemakkelijkt de beoordeling van de kwaliteit van de richtlijn door andere zorgprofessionals.

Ook het feit dat deze masterproef een samenwerking is met collega Amelie Jacobs, is een sterkte. Er werd op regelmatige basis overlegd. Hierdoor bleven we met kritische blik naar het eigen geleverde werk kijken en kon er tijdig bijgestuurd worden indien nodig.

Het vergaren en verwerken van de feedback van de experten is in eerste plaats een positief aspect. Hun praktijkervaring en klinische inzichten bieden een waardevol perspectief op de effectiviteit en praktische toepasbaarheid van de richtlijn. Het integreren van hun feedback zorgt ervoor dat de richtlijn niet alleen wetenschappelijk onderbouwd is, maar ook relevant en bruikbaar is in de dagelijkse praktijk. De richtlijn wordt afgestemd op de behoeften van de eindgebruiker.

Zwaktes

Tegelijkertijd blijkt de beperkte respons ook een eerste zwakte. Van de 13 gecontacteerde artsen ontvingen we slechts feedback van zes artsen, en bovendien vulden alleen de huisartsen het antwoordformulier correct in. Dit maakt de feedback van de specialisten moeilijker te integreren. Dit had mogelijk voorkomen kunnen worden door de studieopzet helderder te communiceren, vooral wat betreft het stapsgewijze proces van richtlijnontwikkeling voor

huisartsen en het belang van het antwoordformulier in dit proces. Bovendien bestaat, als gevolg van de beperkte respons, de mogelijkheid dat de gegeven opmerkingen niet door de meerderheid van de gynaecologen ondersteund worden.

Voorts wijzen de bevindingen uit stap 4 op de matige kwaliteit van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. Regelmatig is de bronvermelding onduidelijk of worden de bronnen ruim geïnterpreteerd. Ook wordt de opbouw van de richtlijn door één van de experten bekritiseerd. Deze bevindingen bemoeilijken het proces van het verbeteren van de richtlijn, wat het hoofddoel is van deze masterproef.

Verder, zoals tijdens het vergaren van de feedback benadrukt werd, omvatten de klinische vragen niet de volledige richtlijn. Bijgevolg blijven enkele onderdelen van de richtlijn onaangeroerd, die op deze manier mogelijk onvoldoende up-to-date blijven. Voor het publiceren van een volledige richtlijn omtrent abnormaal menstrueel bloedverlies, is het wenselijk het proces te herhalen met additionele klinische vragen.

Tenslotte, zoals aangehaald in de consensusprocedure, blijkt de aanpak van abnormaal menstrueel bloedverlies frequent opgesteld te worden in de tweede lijn. Dit wordt de belangrijkste barrière genoemd. Het is mogelijk dat dit bijdraagt aan het onvoldoende vergaren van ervaring omtrent dit topic door huisartsen. Het versterken van de opleiding en praktijkervaring van huisartsen in het herkennen en beheren van dergelijke gevallen kan essentieel zijn om deze barrière te overwinnen. Ook de beschikbaarheid van duidelijke en betrouwbare richtlijnen kent hierin een belangrijke rol.

Conclusie

Deze masterproef heeft zich gericht op de optimalisatie van de behandeling voor hevig regelmatig menstrueel bloedverlies binnen de Belgische zorgcontext door het aanpassen van de Duodecim-richtlijn. Belangrijke bevindingen omvatten het uitgebreider gebruik van vaginale echografie, wat een verbetering in de diagnostische nauwkeurigheid biedt. Daarnaast is de bevestiging van het hormoonspiraal als voorkeursbehandeling een significante ontwikkeling, gebleken uit de effectiviteit in het reduceren van bloedverlies en het verbeteren van de levenskwaliteit.

Een sleutelaspect van dit onderzoek was het actief betrekken van een panel van gynaecologen en huisartsen, wiens feedback essentieel was voor het verfijnen van de richtlijn. Hun inzichten hebben geleid tot praktische aanpassingen die de toepasbaarheid en acceptatie van de richtlijn in de dagelijkse praktijk versterken, wat de brug slaat tussen klinische evidence en patiëntgerichte zorg.

Dankwoord

Ten eerste wil ik graag onze promotor prof. dr. Johan Vansintejan en onze co-promotor dr. Glenn Boulanger bedanken voor hun sturing en advies bij het tot stand brengen van deze masterproef. Vervolgens wens ik ook prof. dr. Nicolas Delvaux te bedanken voor zijn begeleiding. Ten derde ben ik ook de artsen die meewerkten erg dankbaar, voor het nemen van de tijd om ons van kwalitatieve feedback te voorzien. Tenslotte wil ik collega-auteur Amelie Jacobs heel erg bedanken voor de fijne samenwerking.

Referenties

1. Delvaux N, Van de Velde S, Philiphs H et al. Adaptatie Duodecim Richtlijnen. Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op Ebpracticenet.be. 2020; Versie 9.
2. Hurskainen R. Abnormal menstrual bleeding. Duodecim; 2018.
3. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Available from: http://www.g-i-n.net.
4. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
5. Guyat GH et al, for the GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008; 336:924-926.
6. Nederlands Huisartsen Genootschap. Vaginaal bloedverlies [Internet]. NHG; 2014 [updated 2024, laatst geraadpleegd 04/2024]. Beschikbaar via: https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/vaginaal-bloedverlies
7. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE; 2018 [updated 2021, laatst geraadpleegd 04/2024]. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/ng88
8. Australian Government. National Centre for Gynaecological Cancers. Abnormal vaginal bleeding in pre-, peri- and post-menopausal women. A diagnostic guide for general practitioners and gynaecologists. NCGC; 2011 [laatst geraadpleegd 03/2024]. Beschikbaar via: https://www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/publications/ncgc-vaginal-bleeding-flowcharts-march-20111_504af02038614.pdf
9. Nederlandse Vereninging voor Obstetrie en Gynaecologie. Hevig menstrueel bloedverlies (HMB). NVOG [updated 2023, laatst geraadpleegd 03/2024]. Beschikbaar via: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/hevig_menstrueel_bloedverlies/hmb_behandeling/hmb_alternatieven_voor_hysterectomie/hmb_lng-iud_versus_endometriumablatie.html
10. Bofill Rodriguez M, Dias S, Jordan V, Lethaby A, Lensen SF, Wise MR, et al. Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 31;5(5):CD013180.
11. Minerva. Welke behandeling(en) verkiezen voor menorragie? [Internet]. Minerva; 2023. Beschikbaar via: https://minerva-ebp.be/NL/Analysis/20664
12. Järvelä I. Gynaecological ultrasound examination. Duodecim; 2018.
13. 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;11(11).
14. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Fergusson RJ. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 23;2(2).
15. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, De Giorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. Hum Reprod. 1997 Aug;12(8):1768-71.
16. Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, et al. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2720-5.
17. Herman MC, Mol BW, Bongers MY. Diagnosis of heavy menstrual bleeding. Womens Health (Lond). 2016 Jan;12(1):15-20.
18. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Jordan V. Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jun 12;6(6):CD002126.
19. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Fergusson RJ. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 23;2(2):CD000329.
20. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Grigore M, Brown J, Hickey M, Farquhar C. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jan 22;1(1):CD001501.

21. 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;11(11):CD008994.
22. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 26;(12):CD005073.
23. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 15;4(4):CD000249.
24. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Sep 19;9(9):CD000400.
25. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 11;2(2):CD000154.
26. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jan 29;2016(1):CD003855.
27. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BW, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 12;2015(8):CD003677.
28. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 10;11(11):CD010338.
29. Ragni MV, Rothenberger SD, Feldman R, Nance D, Leavitt AD, Malec L, et al. Recombinant von Willebrand factor and tranexamic acid for heavy menstrual bleeding in patients with mild and moderate von Willebrand disease in the USA (VWDMin): a phase 3, open-label, randomised, crossover trial. Lancet Haematol. 2023 Aug;10(8):e612-e623.
30. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BW. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD008994.
31. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine-device use. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD006034
32. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2013;CD000400
33. Duckitt K, Collins S. Menorrhagia. Clinical Evidence 2012;01:805
34. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, Machlitt A, Serrani M, Jensen J. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebocontrolled trials of oestradiol valerate and dienogest. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011b;16:258-69
35. Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. N Engl J Med 2013;368:128-37
36. Fergusson RJ, Lethaby A, Shepperd S, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Sys Rev 2013, Issue 11. Art. No.: CD000329.
37. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Sys Rev 2015, Issue 4. Art. No.: CD002126.
38. Lethaby A, Irvine GA, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD001016
39. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 17;1(1):CD004143.
40. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie (BCFI). Geneesmiddelenrepertorium. [laatst geraadpleegd 09/2023]. Beschikbaar via: https://bcfi.be/nl/.

Bijlagen

Bijlage 1: Goedgekeurd protocol Ethisch Comité

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

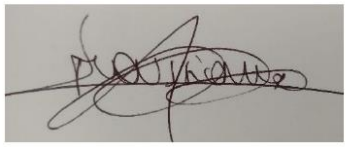
DocuSign Envelope ID: 8804325B-6703-4E19-9D33-4CBCB41619B0

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
0000B5A49ACE4FD...
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

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

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.

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

The database will be managed by both investigators simultaneously. The feedback of the experts will be reviewed on an evidence based manner and if needed adjustments will be made. The given feedback will be implemented in the thesis.

15.4 Statistical Considerations and Data Analysis

The data will be analyzed qualitatively.
The expert panel questionnaires are collected and inventoried in an excel-file on the previously mentioned Sharepoint. We will review what corrections and/or additions are suggested. Comments that occur repeatedly will be reviewed using available EBM resources before implementation.
The composition of the expert panel will be presented through descriptive statistics.

16. Ethical Considerations

16.1 Ethical conduct of the study

16.1.1 Declaration of Helsinki

Understood

16.1.2 Ethics Committee

16.2 Informed Consent

Not needed

16.3 Patient and Study Data Protection

Subjects' information will be managed using an excel-file on the VUB secured Sharepoint "Vakgroep Huisartsgeneeskunde".

16.4 Subject Identification

Subject names will be known to the investigators, but will not be published in the final guideline, nor the addenda.

16.5 Conflict of Interest

No conflicts of interest.

17. Finance and Insurance

This is not applicable to this study.

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.

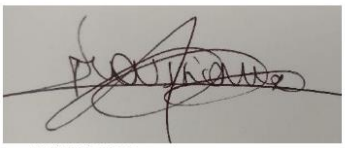
21. References

Universitair Ziekenhuis Brussel

Clinical Trial Center



17/10/2023



17/10/2023

DocuSigned by:
Prof. Dr. Johan Vansintjan
A0198C77C2A44EB...

26/10/2023

Bijlage 2: Advies Ethisch Comité

Universitair Ziekenhuis Brussel

VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL

COMMISSIE MEDISCHE ETHIEK (O.G. 016)
Reflectiegroep Biomedische Ethiek
Laarbeeklaan 101
1090 BRUSSEL

Tel + 32 2 477 55 84
Fax + 32 2 477 55 94
commissie.ethiek@uzbrussel.be

LAUREN MOUSSIAUX
VAKGROEP HUISARTSENGENEESKUNDE EN

Brussels, 2023-11-08

EC number: EC-2023-182

LEADING ETHICS COMMITTEE – SINGLE OPINION

Concerning :
Adaptation Duodecim guideline: abnormal menstrual bleeding

BUN: 1432023000154

The Medical Ethics Committee of UZ Brussel/VUB reviewed the documents (see annex EC document list) concerning the above mentioned project from the ethical, legal and medical science points of view and in accordance with the Belgian Law of 7 May 2004 concerning experiments on the human person, Chapter VIII – Article 11 – § 4 : items 1 till 11

The Ethics Committee decided, during its meeting on 2023-11-08, that there are no objections to the study in its present form.

Please remark that the Green Light Procedure has to be completed before the study can be performed at UZ Brussel.

This approval is valid for the duration of the trial. The Committee wishes to obtain an annual trial status. Results of the trial should be transmitted to the Committee at the end of the trial (publication or summary if there is no publication planned). The Committee reminds the investigator of his/her personal responsibility for this project. The Committee does not take any responsibility for its favourable advice of the project. The Ethics Committee is organised and operates according to ICH-GCP and its applicable laws and regulations. The list of members is enclosed.

Kind regards,

Chairman
Vice-Chairman

Cc: FAGG, R&D department

Bijlage 3: Geadapteerde Duodecim-richtlijn

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]