

Aan: Wetenschappelijke verenigingen en overige partijen

Mercatorlaan 1200
Postbus 3320
3502 GH Utrecht
(088) 505 34 44

Datum: 5 september 2023

Onze referentie: Ki/JL

Onderwerp Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules:
Autorisatie set 2

www.kennisinstituut.nl
secretariaat@kennisinstituut.nl

KvK 56689543

Geacht bestuur,

Met veel genoegen leggen wij u Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules set 2 voor ter autorisatie. De uiterste reactietermijn is **17 oktober 2023**.

Wie wordt gevraagd om te autoriseren?

PMS

Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
Autorisatie Patiëntfederatie Nederland
Autorisatie Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)
Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (kinderarts-
endocrinologen)
Autorisatie BB4All

Primaire Amenorrhoe

Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
Autorisatie Patiëntfederatie Nederland
Autorisatie Vereniging van Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Urine-incontinentie bij vrouwen

Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)
Autorisatie BB4All
Autorisatie Patiëntfederatie Nederland
Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Fysiotherapie bij Bekkenproblematiek (NVFB)
/KNGF
Autorisatie Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

LH

Autorisatie Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)
Autorisatie Patiëntfederatie Nederland
Autorisatie BB4All

Partijen ter informatie

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ)
Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)
Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)
Nederlandse Associatie Physician Assistants (NAPA)
Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)
Nederlands Instituut van Psychologen (NIP)
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH)
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ)
Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen (STZ)
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN/CV&V)
Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)
Zorginstituut Nederland (ZiNL)
Zelfstandige Klinieken Nederland (ZKN)
Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

Wat wordt van u verwacht?

1. De **Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules set 2** verspreiden onder uw leden/*reviewers*.
2. Uw autorisatie per email te sturen naar J.S.M. (Jacqueline) Loo via j.loo@kennisinstituut.nl.

Wij hopen u hiermee afdoende te hebben geïnformeerd. Heeft u toch vragen, dan kunt u contact met ons opnemen.

Met vriendelijke groet,
mede namens de voorzitter, dr. A. (Anne) Timmermans



Y.J. (Yvonne) Labeur, adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
I.M. (Irina) Mostovaya, senior adviseur Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Bijlagen

1. Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules set 2
2. Commentarentabel Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules - set 2

Overzicht modules ter commentaar in sets

Premenstrueel syndroom (PMS)	
PMS Hoofdstuk 3 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom	Set 1
PMS Module 4.1 Ovulatieregming door OAC bij vrouwen met PMS	Set 2
PMS Module 4.2 Ovulatieregming door GnRH bij vrouwen met PMS	Set 1
PMS Module 4.5 Ovulatieregming door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS	Set 2
PMS Module 4.6 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS	Set 2
PMS Module 4.8 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS	Set 1
Primaire amenorroe (PA)	
PA Module 2.3 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA)	Set 2
PA Module 3.2 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD)	Set 2
PA Module 3.3 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD)	Set 2
Urine-incontinentie bij vrouwen (UI bij vrouwen)	
UI Hoofdstuk 17 Medicatie bij aandrangincontinentie	Set 2
UI Module 18.2 TENS en PTNS bij aandrangincontinentie	Set 1
UI Module 18.3 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie	Set 2
UI Module 18.6 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie	Set 2
Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)	
HMB Module 7.1.7 Laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met myomen	Set 1
HMB Module 7.1.8 MRgFUS versus hysterectomie bij vrouwen met myomen	Set 1
Totaal ruptuur (TR)	
TR Module 2.1 Routinematige episiotomie bij kunstverlossing ter voorkoming van totaal ruptuur	Set 3
TR Module 2.2 Preventieprogramma (training zorgverlener) ter voorkoming van totaal ruptuur	Set 3
TR Module 3.1 Endoanale echo en manometrie bij een volgende zwangerschap na eerdere totaal ruptuur	Set 3
TR Hoofdstuk 6 Counseling bij een volgende zwangerschap na eerdere totaal ruptuur	Set 3
Laparoscopische hysterectomie (LH)	
LH Hoofdstuk 14 Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie	Set 2
LH Hoofdstuk 15 V-NOTES	Set 1
LH Hoofdstuk 16 Converteren bij vaginale hysterectomie	Set 1

5

10

Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules

Set 2

15

20

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

25

IN SAMENWERKING MET

Bekkenbodem4All (BB4All)

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB) / Koninklijk Nederlands

30

Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)

35

Patiëntfederatie Nederland (PFN)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40

FINANCIERING

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

Colofon

Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules – Set 2

© 2023

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

10

15

20

25

30

35

40

45 **Alle rechten voorbehouden**

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

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

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroepen	4
	Samenvatting voor zorgverleners	6
5	Startpagina - Premenstrueel syndroom (PMS)	21
	PMS Module 4.1 Ovulatieremming door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS	23
	PMS Module 4.5 Ovulatieremming door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS....	28
	PMS Module 4.6 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS	32
10	Startpagina - Primaire Amenorroe (PA).....	38
	PA Module 2.3 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA).....	40
	PA Module 3.2 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD)	46
	PA Module 3.3 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD)	61
15	Startpagina - Urine-incontinentie (UI) bij vrouwen	66
	UI Hoofdstuk 17 Medicatie bij aandrangincontinentie.....	68
	UI Module 18.3 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie.....	84
	UI Module 18.6 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie	97
20	Startpagina / Inleiding richtlijn Laparoscopische Hysterectomie	124
	LH Hoofdstuk 14 Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie.....	126
	Bijlagen bij modules.....	134
	Bijlage Overzicht modules ter commentaar in sets	243
25	*Voor een volledig overzicht van alle modules uit set 1, 2 en 3, zie overzicht modules op de laatste pagina van dit document.	

Samenstelling van de werkgroepen

Voorzitter project (technisch voorzitter)

Timmermans A. (Anne), gynaecoloog, AmsterdamUMC, NVOG

5

Werkgroep richtlijn Premenstrueel Syndroom

Dijkstra J.R. (Jeroen), gynaecoloog, Isala Ziekenhuis te Zwolle, NVOG

Traas-Hofmans M.A.F. (Maaïke), gynaecoloog, Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn en Zutphen, NVOG

10 Uijt de Haag J.A.M. (Jenna), ANIOS gynaecologie en obstetrie, Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ), NVOG

van Leeuwen J. (Jeanette), gynaecoloog, UMCU te Utrecht, NVOG

Versluis M.A.C. (Marco), gynaecoloog, UMCG te Groningen, NVOG

15 Clusterwerkgroep richtlijn Premenstrueel syndroom

Bosch M. (Marlies), patiëntvertegenwoordiger, Bekkenbodem4All

de Boer M.K. (Marrit), psychiater, Synaeda Psycho Medisch Centrum te Leeuwarden, NVvP

de Voogd I. (Ingrid), huisarts, NHG

Labots-Vogel S.M. (Marijke), huisarts, NHG

20 Vlaardingbroek H. (Hester), kinderarts-endocrinoloog, LUMC te Leiden, NVK

Werkgroep richtlijn Primaire Amenorroe

van den Boogaard E. (Emmy), gynaecoloog AmsterdamUMC, NVOG

van Dorp. (Wendy), gynaecoloog, fellow Voortplantingsgeneeskunde, Erasmus MC te

25 Rotterdam, NVOG

van Leeuwen J. (Jeanette), gynaecoloog UMCU te Utrecht, NVOG

Clusterwerkgroep richtlijn Primaire Amenorroe

Hannema S.E. (Sabine), kinderarts-endocrinoloog, AmsterdamUMC, NVK

30 van der Heyden J.C. (Josine), kinderarts-endocrinoloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland te Rotterdam, NVK

van Ee I. (Ilse), patiëntvertegenwoordiger, Patiëntfederatie Nederland

Zwijnenburg P.J.G. (Petra), klinisch geneticus en kinderarts, AmsterdamUMC, VKGN

35 Werkgroep Urine-incontinentie bij vrouwen

Engberts M.K. (Marian), urogynaecoloog, Isala Ziekenhuis te Zwolle, NVOG

Klerkx W.M. (Wenche), urogynaecoloog, St. Antonius Ziekenhuis te Utrecht, NVOG

Koldewijn E.L. (Evert), uroloog, Catharina Ziekenhuis te Eindhoven, NVU

Labrie J. (Julien), gynaecoloog, Spaarne Gasthuis te Haarlem, NVOG

40 Martens F. (Frank), uroloog, Radboudumc te Nijmegen, NVU

Steures P. (Pieternel), urogynaecoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis te Den Bosch, NVOG

Clusterwerkgroep Urine-incontinentie bij vrouwen

45 Adamse C. (Corine), geregistreerd bekkenfysiotherapeut en klinisch epidemioloog, Antonius Ziekenhuis Sneek, docent Master opleiding Bekkenfysiotherapie, SOMT Amersfoort, NVFB/KNGF

Bosch M. (Marlies), patiëntvertegenwoordiger, Bekkenbodem4all

Dos Santos A. (Ana), bekkenfysiotherapeut MSc, PelviCentrum te Leiden, NVFB/KNGF

Lagro-Janssen A.L.M. (Toine), prof, huisarts n.p., RadboudUMC Nijmegen, NHG

50 Teunissen T.A.M. (Doreth), huisarts, RadboudUMC te Nijmegen, NHG

Werkgroep Laparoscopische Hysterectomie

Engberts M.K. (Marian), urogynaecoloog, Isala Ziekenhuis te Zwolle, NVOG

Kok H.S. (Helen), gynaecoloog, Alrijne Ziekenhuis te Leiden, NVOG

5 van Kesteren P.J.M. (Paul), gynaecoloog, OLVG te Amsterdam, NVOG

van Rijn C.A.L. (Karin), gynaecoloog, Haaglanden Medisch Centrum te Den Haag, NVOG

Clusterwerkgroep Laparoscopische Hysterectomie

Bosch M. (Marlies), patiëntvertegenwoordiger, Bekkenbodem4all

10

Ondersteuning project

Abdollahi M. (Mohammadreza), adviseur Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Labeur Y.J. (Yvonne), adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

15 Sussenbach A.E. (Annelotte), junior adviseur Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Verhoeven M. (Maxime), adviseur, Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Projectleiding

20 Augustus 2022- nu Mostovaya I.M. (Irina) (projectleider), senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

April 2020 tot augustus 2021: Bijlsma-Rutte A. (Anne), adviseur, Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

25 September 2021 tot januari 2022: Venhorst K. (Kristie), adviseur, Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Februari 2022 tot juni 2022: Göthlin M. (Mattias), adviseur, Kennisinstituut van de Federatie van Medisch Specialisten

Samenvatting voor zorgverleners

PMS Module 4.1 Ovulatierepressing door OAC bij vrouwen met PMS

5 **Uitgangsvraag**

Zijn OAC (orale anticonceptiva) effectief bij de behandeling van PMS (premenstrueel syndroom)?

Deze vraag bevat de volgende deelvragen:

1. Wat is de effectiviteit van het traditionele combinatiepreparaat vergeleken met placebo bij vrouwen met PMS?
2. Wat is de effectiviteit van de subgroep drospirenonhoudend OAC vergeleken met niet-drospirenonhoudend OAC?

15 **Aanbevelingen**

OAC met drospirenon is effectief voor de behandeling van premenstruele klachten. De effectiviteit van niet-drospirenonhoudend OAC ten opzichte van drospirenonhoudend OAC is niet goed onderzocht. Er is geen bezwaar om in overleg met patiënte een niet-drospirenonhoudend OAC voor te schrijven. Daarbij dient het tromboserisico mee te worden gewogen.

Aanbeveling-1

Bespreek dat OAC met of zonder drospirenon effectiever zijn dan placebo bij de behandelingen van PMS.

Aanbeveling-2

Leg het DVT-risico bij OAC met en zonder drospirenon uit aan de patiënt.

25

Aanbeveling-3

Adviseer bij voorkeur een 2de generatie OAC of OAC met drospirenon als behandeling van premenstruele klachten.

PMS Module 4.5 Ovulatierepressing door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS

30 **Uitgangsvraag**

Wat is de plaats voor een salpingo-oöforectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oöforectomie in de behandeling van PMS?

Aanbevelingen

- 35 Operatieve behandeling van PMS in de vorm van een laparoscopische bilaterale adnexectomie is een interventie waarvan alleen in retrospectieve studies op de korte en middellange termijn goede resultaten zijn beschreven. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het langdurige effect van deze ingreep op PMS-klachten. Omdat de interventie irreversibel is en risico's met zich meebrengt op iatrogene schade en lange termijn gevolgen,
- 40 beschouwt de werkgroep deze behandeling als ultimum refugium.

Wees terughoudend met uitvoer van een operatieve behandeling als PMS daarvoor de enige indicatie is.

Overweeg, in multidisciplinair overleg, een operatieve ingreep ter behandeling van PMS en eventuele bijkomende gynaecologische pathologie pas als andere behandelmethode geen

effect hebben gesorteerd. Pas voorafgaand aan een operatieve ingreep een proefbehandeling met een GnRH-analoog toe gedurende tenminste 3 maanden, waarbij tijdens volledige onderdrukking van de cyclus de premenstruele klachten volledig verdwenen moeten zijn.

Consulteer laagdrempelig een medisch psycholoog of psychiater ter ondersteuning van de keuze tot operatieve ingreep.

Beperk bij voorkeur tot een laparoscopische bilaterale adnexectomie als een operatieve ingreep vanwege PMS wordt overwogen.

PMS Module 4.6 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de waarde van behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS?

Aanbevelingen

Geef SSRI's, bij voorkeur, in de luteale (symptomatische) fase. Een continue dosering wordt gezien als alternatief.

Schrijf, bij behandeling van ernstige PMS, SSRI's in een lage dosering voor en verhoog deze alleen bij uitblijvend of onvoldoende effect. Maak samen met de patiënte een afweging tussen verwacht effect en mogelijke bijwerkingen.

Stel, zo nodig, de medicatie bij, afgestemd op de individuele patiënt, op basis van voorkeur, klachtenreductie en bijwerkingen.

- 10 **PA Module 2.3 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA)**

Uitgangsvraag

- 15 Wat is de toegevoegde diagnostische waarde van de progesteronbelastingtest aan voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek, voorafgaand aan beeldvorming en hormonaal onderzoek, bij adolescenten met primaire amenorroe met normale secundaire geslachtskenmerken?

Aanbevelingen

Sluit zwangerschap uit.

Is er een afwijkende puberteitsontwikkeling, voer dan als eerste stap hormonaal onderzoek uit.

Initieel laboratoriumonderzoek bij primaire amenorroe en een normale ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken omvat de volgende bepalingen: TSH, FT4, LH, FSH, oestradiol, testosteron, SHBG, androsteendion, DHEAS, 17-OH-Progesteron, prolactine.

Overweeg bij een patiënte met primaire amenorroe en normale puberteitsontwikkeling een progesteronbelastingtest uit te voeren na initieel normaal labonderzoek. Als de progesteronbelastingtest negatief is, kan nog niet geconcludeerd worden dat er een anatomische afwijking is. Overweeg dan een oestrogeen/progestageenbelastingtest of herhaal laboratoriumonderzoek. Dit aanvullende laboratoriumonderzoek is afhankelijk van

de differentiaaldiagnose.

PA Module 3.2 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD)

Uitgangsvraag

- 5 Welke methoden van neovagina kunnen worden toegepast bij patiënten met agenesie van de vagina?

Aanbeveling

- 10 Alleen op de cruciale uitkomstmaat complicaties wordt een mogelijk verschil beschreven, meest gunstig voor intercourse methode, gevolgd door methode Frank. Voor de uitkomstmaat seksueel functioneren is geen verschil beschreven. Voor de uitkomstmaat vaginale lengte is er een mogelijk verschil ten gunste van de chirurgische behandeling, dit wordt echter niet als klinisch relevant geacht.

- 15 Gezien het grote verschil in invasiviteit, kosten (hier niet apart onderzocht), het complicatierisico en nadelige effecten is de werkgroep van mening dat de chirurgische interventie niet geschikt is als eerstelijns therapie. Ook niet mee te worden gewogen dat postoperatief intensieve nazorg (met pelotte therapie) nodig is.

Gebruik bij voorkeur de methode Frank of de vaginale coitus methode voor het creëren van een neovagina bij patiënten met vaginale agenesie. Verwijs patiënten naar een ervaren en toegewijde hulpverlener voor de medische en psychosociale begeleiding.

Bespreek met patiënte dat er meerdere methodes zijn voor het creëren van een vagina bij vaginale agenesie.

Verwijs patiënten bij wie de conservatieve methode niet succesvol of niet mogelijk is naar een centrum met expertise in chirurgische methodes voor neovagina.

20 PA Module 3.3 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD)

Uitgangsvraag

- Op basis van welke diagnoses is er een indicatie om de gonaden te verwijderen?

25 Aanbevelingen

- Er is geen literatuur gevonden waarin is gekeken naar algemeen onderliggende genetische aandoeningen bij meisjes met primaire amenorroe als voorspellende factor voor het optreden van een gonadale tumor of kiemceltumor, of voorstadium van een maligniteit. Dit heeft er mee te maken dat er alleen beschrijvende cohortstudies zijn gepubliceerd over diverse DSD-aandoeningen. Waarschijnlijk is er te weinig patiëntdata om een prognostische analyse uit te voeren. De aanbevelingen zijn dan ook gebaseerd op de overige literatuur, waaronder de beschrijvende studies en expert opinion.
- 30

Hoewel de verschillende antimuscarinica mogelijk even effectief zijn bij ouderen, is de impact van medicatie met anticholinerge effecten cumulatief en neemt de impact mogelijk toe bij langdurig gebruik. Mirabegron is mogelijk veiliger bij ouderen.

Overweeg bij ouderen afhankelijk van de al gebruikte medicatie te starten met mirabegron i.p.v. antimuscarinica.

5

UI Module 18.3 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie

Uitgangsvraag

10

Wat is de plaats van botuline toxinezuur A bij vrouwen en mannen met idiopathische, refractaire aandrangincontinentie?

Aanbeveling

15

BoNT-A leidt tot minder incontinentie episodes en minder hinder van mictieklachten in vergelijking met vrouwen die placebo behandeling kregen. Echter, de BoNT-A injectie gaat wel gepaard met significant meer bijwerkingen zoals urineweginfectie, urineretentie, dysurie en mogelijk bacteriurie. Laat vrouwen vóór de blaasinjectie oefenen met zelfkatheterisatie.

Bied BoNT-A blaasinjecties aan bij patiënten met idiopathische, refractaire aandrangincontinentie bij wie conservatieve of medicamenteuze behandeling tot onvoldoende verbetering van klachten leidt.

Bespreek met patiënten met idiopathische, refractaire aandrangincontinentie:

- Het risico op urineweginfectie en urineretentie waarvoor zelfkatheterisatie bij BoNT-A injecties
- De noodzaak voor herhaalde interventie door tijdelijke werkzaamheid van BoNT-A.

20

UI Module 18.6 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie

Uitgangsvraag

Welke (minimaal) chirurgische interventie (synthetische suburethrale slings, fascie slings en het injecteren van bulkmaterialen) heeft de voorkeur bij vrouwen met stressincontinentie?

25

Aanbevelingen

30

Behandel vrouwen met stress urine-incontinentie als een chirurgische interventie gewenst is bij voorkeur met het plaatsen van een midurethrale sling. Daarbij moeten vrouwen worden gecounseld over de te verwachten succespercentages, mogelijke complicaties en lange termijn uitkomsten. Over de keuze van het type sling dient transparant te worden gecounseld, waarbij voorkeur en ervaring van de operateur ook meetellen. Een retropubische sling of een single incision sling verdienen de voorkeur. De werkgroep constateert dat er bij gebruik van single incision slings minder postoperatieve pijnklachten zijn, minder mesh wordt gebruikt en er bij klachten een betere mogelijkheid tot volledige excisie is, met maar kleine verschillen in effectiviteit ten opzichte van transobturator tapes.

35

Daarbij is de kans op blaasletsel bij een single-incision sling kleiner dan bij een retropubische sling waardoor er geen cystoscopie gedaan hoeft te worden en de operatietijd korter is. Hierbij wordt wel erkend dat er nog geen lange termijn resultaten zijn gepubliceerd. Urethrale bulktherapie kan ook aangeboden worden als eerst behandelkeuze, met name bij vrouwen die een zo minimaal mogelijk invasieve ingreep wensen, een kinderwens hebben of

bij kwetsbare ouderen. Echter is deze behandeling minder effectief, zijn herhaal injecties mogelijk nodig en zijn de lange termijn uitkomsten nog niet bekend.

Aanbeveling-1

5

Bied vrouwen met stress urine-incontinentie een midurethrale sling aan als chirurgische behandeling. Er is geen bewijs voor superioriteit van een van de type slings. Neem in de counseling voorafgaande aan de ingreep de specifiek bij deze interventie behorende complicaties en voor- en nadelen mee. Welke chirurgische route wordt gekozen is een individuele afweging die op basis van patiëntkarakteristieken en ervaring van de operator in samenspraak met de patiënt dient te worden gemaakt.

Aanbeveling-2

Bied vrouwen met stress urine-incontinentie die een zo minimaal mogelijk invasieve ingreep wensen bulking agents aan, met daarbij de opmerking dat dit minder effectief is, herhaal injecties nodig kunnen zijn en lange termijn resultaten nog niet bekend zijn.

10 **LH Hoofdstuk 14 Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie**

Uitgangsvraag

Welke indicaties, patiënt- of uteriene kenmerken bepalen de benaderingswijze (vaginaal/abdominaal/laparoscopisch)?

15

Aanbeveling

Een hogere BMI, hogere leeftijd, abdominale chirurgie in de voorgeschiedenis, nullipariteit, ASA-score > 1, mensen van kleur, hoger gewicht van uterus en minder expertise van de operator zijn mogelijke voorspellers voor het niet slagen van een LH. Een gevalideerd prognostisch model is er niet. Kennis van deze factoren dienen bij de counseling en keuze voor een bepaalde techniek meegenomen te worden om de kans op conversie te verlagen.

20

Bespreek en houd bij het verrichten van een vaginale of laparoscopische hysterectomie rekening met het risico op conversie. De volgende risicofactoren kunnen mogelijk de kans op conversie vergroten:

- Hoger BMI
- Hogere leeftijd
- Abdominale chirurgie in de voorgeschiedenis
- Nullipariteit
- ASA-score >1
- Mensen van kleur
- Hoger gewicht van uterus
- Minder expertise van de operator

Verantwoording

Autorisatie en geldigheid

	Autorisatiedatum:	Volgt, 2023
5	Geautoriseerd door:	Volgt, 2023
	Belangrijkste wijzigingen	
	Herbevestiging:	Volgt
	Regiehouder(s):	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

10

Leeswijzer

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

15

Algemene gegevens

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

20

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodules zijn in 2020 per module schrijvers en meelezers benoemd. Deze personen werden aangewezen als vertegenwoordigers door de relevante beroepsgroepen die betrokken zijn bij de in de module beschreven zorg (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep). Alle schrijvers van modules vallend onder één richtlijn vormden samen een schrijfgroep. Alle meelezers van modules vallend onder één richtlijn vormden samen een clusterwerkgroep. In totaal resulteerde dit dus in zes werkgroep en zes clusterwerkgroepen.

25

Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoek financiering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een module worden wijzigingen in belangen doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase.

30

Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

35

Werkgroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
<i>Timmermans (technisch voorzitter van</i>	Gynaecoloog, Amsterdam UMC (0.5 fte)	Commissie kwaliteitsdocumenten NVOG (onbetaald);	Geen	Geen actie

<i>het project)</i>	gynaecoloog, Bergman Vrouwenzorg Amsterdam (0.3 fte): gedetacheerd vanuit Amsterdam UMC	projectgroep Gynae Goes Green NVOG (onbetaald)		
Premenstrueel syndroom - werkgroep				
<i>Dijkstra</i>	Gynaecoloog, fulltime, Isala Zwolle	(Plaatsvervangend) opleider gynaecologie, onbetaald Bestuurslid sedatie commissie Isala, onbetaald Lid onderzoeksgroep "my choiche trial" (The MYoma treatment Comparison study: High intensity image guided fOcused ultrasound versus standard (minimally) Invasive fibroid care - a (Cost) Effectiveness analysis, Trial NL8863), onbetaald Voorzitter Werkgroep psychosomatische Obstetrie en Gynaecologie, onbetaald Second opinion arts voor "de tweede arts online", betaald Trainer voor het Myosure device, Hologic, betaald Lid European advisory board Hologic, betaald	Geen	Louter betrokken bij besluitvorming rondom modules PMS. Niet betrokken bij de besluitvorming rondom HMB, myomectomieën, endometriumabla tie etc.
<i>Traas-Hofmans</i>	Gynaecoloog - subspecialist voortplantingsgeneesku nde Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn en Zutphen	Secretaris NVOG- werkgroep Psychosomatische Obstetrie en Gynaecologie (onbetaald), tot 2021 Coördinator medisch team Buddy Runs Achterhoek (onbetaald)	Geen	Geen actie
<i>Uijt de Haag</i>	ANIOS gynaecologie en obstetrie, Wilhelmina Kinderziekenhuis (WKZ)	Geen	Geen	Geen actie
<i>Van Leeuwen</i>	Gynaecoloog UMC Utrecht/WKZ 0,8fte aandacht benigne gynaecologie & kindergynaecologie	Geen	Geen	Geen actie
<i>Versluis</i>	- Gynaecoloog, vakgroep gynaecologie, Universitair Medisch Centrum Groningen (0.9) fte - Deelnemer werkgroep Premenstrueel Syndroom.	Geen	Geen	Geen actie

Premenstrueel syndroom - clusterwerkgroep				
<i>Bosch</i>	Stichting Bekkenbodem4All. PR Belangenbehartiging	Fotograaf Bisdom Groningen-Leeuwarden. Deels betaald, deels vrijwilligerswerk	Functie Belangenbehartiging Patiënten organisatie	Geen
<i>De Boer</i>	Psychiater/ eerste geneeskundige, Synaeda Psycho Medisch Centrum, Leeuwarden.	Copromotor, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen. Onderwerp onderzoeksproject: hormonen en depressie. Onbetaald. Afgerond in 2021.	Geen	Geen
<i>De Voogd</i>	Praktijk-houdend huisarts Kaderhuisarts Urogynaecologie	Geen	Geen betaling voor kaderhuisarts functies	Geen
<i>Labots</i>	Huisarts niet-praktiserend	Onderzoeker Radboudumc, afdeling Eerstelijngeneeskunde / Vrouwenstudie Medische Wetenschappen . Onbezoldigd Geen betaalde functie	Praktiserend huisarts ruim 30 jaar Expertise als onderzoeker Premenstrueel syndroom In verleden wetenschappelijk medewerker NHG, afd. Richtlijnontwikkeling en Wetenschap	Geen actie
<i>Vlaardingebroek</i>	Kinderarts-endocrinoloog, LUMC Leiden	Geen	Geen	Geen actie
Primaire amenorroe - werkgroep				
<i>Van den Boogaard</i>	Gynaecoloog Amsterdam UMC, locatie AMC en VUMC	Geen	Geen	Geen actie
<i>Van Dorp</i>	Gynaecoloog, Fellow Voortplantingsgeneeskunde ErasmusMC Rotterdam	Bestuurslid NVOG-werkgroep kinder- en adolescentengynaecologie (onbetaald) lid local organizing committee congres EURAPAG 2021 (onbetaald)	Geen	Geen actie
<i>Van Leeuwen</i>	Gynaecoloog UMC Utrecht/WKZ 0,8fte aandacht benigne gynaecologie & kindergynaecologie	Geen	Geen	Geen actie
Primaire amenorroe - clusterwerkgroep				
<i>Hannema</i>	Kinderarts-endocrinoloog, AmsterdamUMC	ESPE Science Committee, ESPE science symposium convener Steering Committee I-DSD Postgraduate Course Steering Committee European Society for Paediatric Endocrinology working	Lecture fee van Pfizer	Geen actie, is via werkgroepleden gevraagd om PA-modules mee te lezen wegens expertise op DSD-gebied.

		group Gender Incongruence Coordinator Netwerk Gonadale Endocrinologie, Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie Adviesgroep Neonatale screening CHT/AGS Lid Wetenschappelijke Adviesraad Nederlandse Klinefelter Vereniging		
<i>Van der Heyden</i>	Kinderarts-kinderendocrinoloog. Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam	Bestuurslid werkgroep Kinder & Adolescenten Gynaecologie. Onbetaald	Geen	Geen actie
<i>Van Ee</i>	Adviseur Patiëntenbelang - Patientenfederatie Nederland - fulltime - betaald	Patiëntvertegenwoordiger -EUPATI fellow - Psoriasispatiënten Nederland - ook aan farmaceutische bedrijven inbreng patiëntenperspectief - onbetaald Coördinator patiëntenparticipatie en onderzoek - Psoriasispatiënten Nederland - onbetaald Lid centrale redactie - Psoriasispatiënten Nederland - Onbetaald	Geen	Geen actie
<i>Zwijnenburg</i>	Amsterdam UMC, locatie VUmc klinisch geneticus, kinderarts	Geen	Lid DSO-team Amsterdam UMC (expertisecentrum)	Geen actie
Urine-incontinentie bij vrouwen - werkgroep				
<i>Engberts</i>	Urogynaecoloog ISALA Lid bestuur werkgroep bekkenbodem	Trainer Altis® Sling voor Coloplast, betaald	Geen	Niet betrokken bij de besluitvorming rondom (fasci)slings.
<i>Klerkx</i>	Urogynaecoloog, St. Antonius Ziekenhuis	Geen	Geen	Geen actie
<i>Koldewijn</i>	Uroloog 100% Catharina ziekenhuis Eindhoven	Voorzitter Stichting Opleidingen Medici (SOM). Stichting acquireert gelden voor promotieonderzoek: onbetaald	Geen	Geen actie
<i>Labrie</i>	Gynaecoloog Spaarne Gasthuis Vrije vestiging	Medisch Manager vkgroep gynaecologie gevaceerd	Geen	Geen actie
<i>Martens</i>	Uroloog, radboudumc	Geen	OASIS trial, implantaat PTNS, BlueWind, multicenter, PI Nijmegen.	Geen trekker van module over PTNS/TENS.
<i>Steures</i>	Urogynaecoloog Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch	Geen	Geen	Geen actie

Urine-incontinentie bij vrouwen - clusterwerkgroep				
<i>Adamse</i>	Geregistreerd bekkenfysiotherapeut en klinisch epidemioloog, Antonius Ziekenhuis Sneek.	Commissielid Wetenschapscommissie NVFB Commissielid Richtlijn chronische bekkenpijn FMS Docent Master opleiding Bekkenfysiotherapie, SOMT Amersfoort	Geen	Geen actie
<i>Bosch</i>	Zie boven	Zie boven	Zie boven	Zie boven
<i>Dos Santos</i>	Geregistreerd bekkenfysiotherapeut MSc bij PelviCentrum - Centrum voor Bekkenfysiotherapie Leiden Eigenaresse van PelviCentrum - Centrum voor Bekkenfysiotherapie Leiden	Lid van NVFB Wetenschappelijke Commissie. Vergoeding van de reiskosten en bijwonen van vergaderingen. In samenwerking met Mom in Balance Leiden geeft ik workshops aan de trainers van Mom in Balance Leiden, Oegstgeest en Voorschoten. Deze werkzaamheden zijn onbetaald. In samenwerking met verloskundigenpraktijk en Mamacafé Leiden geef ik workshops aan zwangere vrouwen en vrouwen postpartum. Deze werkzaamheden zijn onbetaald.	Deelname aan het ontwikkelen van de richtlijn kan ervoor zorgen dat collega vaker gaan verwijzen naar mijn praktijk vanwege meer bekendheid. Mogelijk belangen bij bescherming positie bekkenfysiotherapie.	Geen actie
<i>Lagro-Janssen</i>	Geen werkgever huisarts, np; em hoogleraar Vrouwenstudies Medische Wetenschappen, Radboudumc	Adviseur centrum Seksueel Geweld Gelderland-Zuid en Midden (onbetaald) Lid Raad van Toezicht Stichting Landelijk CSG (onbetaald) Lid Commissie van aanbeveling Johannes Wier Stichting (onbetaald) Lid Vereniging Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (onbetaald) Adviseur ZonMw onderzoek naar 2 studies over VGV (onbetaald)	Geen	Geen actie
<i>Teunissen</i>	Huisarts, zelfstandig 0,6 fte Docent, senior onderzoeker Radboudumc afdeling eerstelijns geneeskunde 0,4 fte	Huisarts -> huisartswerkzaamheden (betaald) Radboudumc -> docent senior onderzoeker (betaald)	Geen	Geen actie
Laparoscopische hysterectomie - werkgroep				
<i>Engberts</i>	Urogynaecoloog ISALA	Trainer Altis® Sling	Geen	Niet betrokken bij

	Lid bestuur werkgroep bekkenbodem	voor Coloplast, betaald		de besluitvorming rondom (fasci)slings.
<i>Kok</i>	Gynaecoloog; Alrijne Ziekenhuis; 0,53fte Gynaecoloog; LUMC; 0,35 fte	Geen	Geen	Geen actie
<i>Van Kesteren</i>	Gynaecoloog OLVG Oost Amsterdam	Geen	Geen	Geen actie
<i>Van Rijn</i>	Gynaecoloog/ chef de clinique Haaglanden Medisch Centrum	Richtlijnondersteuner NVOG	Geen	Geen actie
Laparoscopische hysterectomie - clusterwerkgroep				
<i>Bosch</i>	Zie boven	Zie boven	Zie boven	Zie boven

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van Patiëntenfederatie Nederland en Stichting Bekkenbodem4All voor de schriftelijke knelpunteninventarisatie en voor deelname aan de clusterwerkgroepen. De verkregen input is meegenomen bij het opstellen van de uitgangsvragen, de keuze voor de uitkomstmaten en bij het opstellen van de overwegingen. De richtlijn is voor commentaar voorgelegd aan Patiëntenfederatie Nederland en Stichting Bekkenbodem4All en de eventueel aangeleverde commentaren worden bekeken en verwerkt.

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld volgens de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de werkgroep de knelpunten in de zorg en de actualiteit van de aanbevelingen beschreven in de te reviseren modules. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL), Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN), Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ), Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB) / Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) en Pré- en Postpartum Gezondheidszorg, Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Patiëntenfederatie Nederland, Zorginstituut Nederland (ZiNL), Zelfstandige Klinieken Nederland (ZKN) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN) via een schriftelijke knelpunteninventarisatie.

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Ook definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Methode literatuursamenvatting

5 Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur en de beoordeling van de risk-of-bias van de individuele studies is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

10 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de [GRADE-methode](#). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een
15 beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

20 GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Hultcrantz, 2017; Schünemann, 2013).

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

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

35

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

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

Formuleren van aanbevelingen

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

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

Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
Voor patiënten	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
Voor behandelaars	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
Voor beleidsmakers	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen.

Commentaar- en autorisatiefase

De richtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren worden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren wordt de richtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule wordt aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en akkoord.

Literatuur

- 10 Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593.
- 15 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016.
- 20 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089.
- 25 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42.
- 30 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). [Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit](#).
- 35 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. [GRADE handbook](#) for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013.
- 40 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1106-10. Erratum in: *BMJ*. 2008 May 24;336(7654).
- 45 Wessels M, Hielkema L, van der Weijden T. How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *J Med Libr Assoc*. 2016 Oct;104(4):320-324.

Startpagina - Premenstrueel syndroom (PMS)

Beoordeeld: september '23

Updates

- 5 In 2020-2023 zijn de volgende updates gepubliceerd, of nog in ontwikkeling:
- [Hoofdstuk 3 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom](#) (publicatie 30-06-2023)
Hoofdstuk 4.1 Ovulatie­remming door OAC bij vrouwen met PMS (in ontwikkeling, zie onder)
 - [Hoofdstuk 4.2 Ovulatie­remming door GnRH bij vrouwen met PMS](#) (publicatie 30-06-2023)
 - Hoofdstuk 4.5 Ovulatie­remming door salpingo-­oöforectomie bij vrouwen met PMS (in ontwikkeling, zie onder)
 - Hoofdstuk 4.6 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS (in ontwikkeling, zie onder)
 - [Hoofdstuk 4.8 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS](#) (publicatie 30-06-2023)

Waar gaat deze richtlijn over?

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

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

25 Voor wie is de richtlijn bedoeld?

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

30 Voor patiënten

35 Veel vrouwen hebben last van milde klachten voorafgaand aan de menstruatie. Wanneer deze klachten zo hevig zijn dat ze het dagelijks leven belemmeren, kan er sprake zijn van het premenstrueel syndroom (PMS). Hierbij ontstaan lichamelijk en/of psychische klachten in de tweede helft van de menstruatiecyclus. Deze nemen weer af vanaf het begin van de menstruatie. Vele klachten zijn bij PMS beschreven, zoals pijnlijke borsten, een opgeblazen gevoel, prikkelbaarheid of wisselende stemmingen. Naar schatting heeft ongeveer 5 procent van alle vrouwen tussen de 15 en 45 jaar last van PMS (Pearlstein, 2007; O'Brien, 2007)

40 Bij aanverwante informatie is een patiëntenfolder te vinden.

Meer informatie over PMS is te vinden op Thuisarts:

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

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

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

Pearlstein, TB. Prevalence, impact on morbidity, and disease burden (2007). Book
The Premenstrual Syndromes. 1st edition, 2007, CRC Press.

O'Brien PMS, Rapkin A, Schmidt PJ. The Premenstrual Syndromes PMS and PMDD. 1st
edition, 2007, London, CRC Press, 204p.

5

PMS Module 4.1 Ovulatierechting door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS

Uitgangsvraag

- 5 Zijn OAC (orale anticonceptiva) effectief bij de behandeling van PMS (premenstrueel syndroom)?

Deze vraag bevat de volgende deelvragen:

- 10 1. Wat is de effectiviteit van het traditionele combinatiepreparaat vergeleken met placebo bij vrouwen met PMS?
2. Wat is de effectiviteit van de subgroep drospirenonhoudend OAC vergeleken met niet-drospirenonhoudend OAC?

Inleiding

- 15 In de richtlijn module "ovulatierechting door anticonceptiva bij PMS" wordt beschreven dat OAC een optie kan zijn voor vrouwen met PMS met behoefte aan anticonceptie. Bij onvoldoende effect kan een OAC met drospirenon 24+4 worden gebruikt. Daarnaast zijn er geen trials die in gaan op het effect bij langdurig gebruik of bij doorslikken van een OAC. Ook opmerkelijk is dat de RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)-richtlijn een wat positievere toon heeft ten aanzien van OAC bij PMS. De RCOG richtlijn adviseert een drospirenonhoudend OAC als eerstelijnsbehandeling. Ook geven ze aan dat recente data meer spreken in het voordeel van OAC continu.

Search and select

- 25 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: what is the effectivity of COC (combined oral contraceptives) compared to a placebo in women with PMS?

- 30 **P:** Women with PMS
I: Treatment with COC
C: Placebo
O: PMS complaints: stomach aches, mastalgia, oedema, bloating, depressive complaints; Side effects of COC: nausea, intermenstrual bleeding, mastalgia

35 Relevant outcome measures

The guideline development group considered no outcome measure to be crucial for decision-making; PMS complaints and side effects of COC as important outcome measures for decision making.

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

Search and select (Methods)

- 45 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 5-2-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 357 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) The study population consisted of women with PMS, 2) The study compared COC with placebo.

- 50 51 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full texts, 50 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

Results

One study (Shehata 2020) was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Summary of literature

Description of studies

Shehata (2020), in a randomized double-blind placebo-controlled three-arm trial, compared efficacy of fluoxetine plus combined oral contraceptives (COC) versus COC alone in treating 300 women with severe PMS. Group 1 received oral fluoxetine 20 mg daily in addition to COC containing drospirenone daily for 21 days. Group 2 received COC containing drospirenone daily for 21 days in addition to daily oral placebo. Group 3 received placebo similar to COC and oral placebo similar to fluoxetine. Drug duration was 6 months, and women kept daily records of their symptoms using the Daily Record of Severity of Problems (DRSP) form. The main outcome was the number of women with improved PMS in the final cycle of treatment. The main limitation of the study is that all results are depended on the subjective evaluation of the women's symptoms which may differ from woman to another and is related to the patient's previous symptoms experience and level of anxiety.

Results

PMS complaints

The study by Shehata (2020) showed that women with improved PMS decreased progressively between groups during the last treatment month (65% vs. 50% and 2% respectively; $p < 0.0001$). Their results showed that adding fluoxetine to COC significantly reduced mean DRSP scores in the 5 days before menstruation. The difference between luteal and proliferative phase scores when compared to COC alone, increased the proportion of women with improved PMS and improved the overall severity of PMS. They found that combined use of fluoxetine and COC containing drospirenone is superior to COC in severe PMS.

Side effects of COC

The proportion of women reporting side effects was higher in the fluoxetine and COC group when compared to the COC group ($p = 0.041$), but the difference in side effects was significant only for nausea ($p = 0.015$). The COC group had higher proportion of women reporting side effects when compared to the placebo ($p = 0.005$), but there was no significant difference in the incidence of individual side effects.

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level "high". The level of evidence regarding the outcome measure PMS complaints and Side effects of COC downgraded two levels to a low GRADE because of imprecision (low number of included patients).

Conclusions

Low GRADE	COC may reduce PMS complaints when compared with placebo in women with PMS. <i>Sources: Shehata (2020)</i>
------------------	---

Low GRADE	COC may result in higher side effects when compared with placebo in women
------------------	---

with PMS.

Sources: Shehata (2020)

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

5 De werkgroep heeft literatuuronderzoek gedaan naar de effectiviteit van het traditionele combinatiepreparaat ten opzichte van een placebo bij vrouwen met PMS. Op basis van de resultaten van de literatuuranalyse vermindert OAC PMS-klachten in vergelijking met Placebo bij vrouwen met PMS. Het gewicht van bewijs werd als hoog beoordeeld.

10 De gepubliceerde onderzoeken naar de behandeling van PMS met OAC betreft overwegend onderzoek met drospirenonhoudende OAC. Deze laten een positief effect zien op de klachten bij PMS en PMDD (Premenstrual Dysphoric Disorder). Veel, maar niet alle van deze onderzoeken zijn gefinancierd door de farmaceutische industrie (Foidart et al., 2000; Freeman et al., 2001a; Pearlstein et al., 2005; Yonkers et al., 2005, Shehata 2020).

15 Onderzoeken naar OAC met een ander progestativum zijn beperkt in aantal en kwaliteit. Vrouwen met PMS vertonen vaker andere genetische polymorfismen voor presynaptische serotonine receptoren dan vrouwen die geen last van premenstruele aandoeningen hebben (Dhingra et al., 2007). Verschillen in deze polymorfismen verklaren wellicht de heterogeniteit van niet alleen de reactie van vrouwen op progestativa en diens metabolieten, maar ook de verschillen in respons op hormonale therapie in het algemeen. OAC met drospirenon lijken de voorkeur te hebben bij behandeling van PMS. Het is echter te overwegen om andere OAC te proberen afhankelijk van de patiënte.

20 Er zijn geen studies die de effectiviteit van OAC bij de behandeling van premenstruele aandoeningen over langere perioden hebben onderzocht. Ook het continu doorslikken van een OAC is niet onderzocht.

25 De effecten van OAC zijn in de regel bestudeerd bij vrouwen met anticonceptiewens. Het is niet aannemelijk dat het effect bij vrouwen zonder anticonceptiewens anders zou zijn. Er zijn maar weinig placebogecontroleerde trials gedaan naar de behandeling van PMS met OAC.

30 In een Cochrane review uit 2012 werden 5 studies geïncludeerd met totaal 1920 vrouwen (Lopez, 2012). Twee placebogecontroleerde studies vergeleken het effect van drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 20 µg dan met placebo bij vrouwen met PMDD. De interventiegroepen vertoonden minder ernstige premenstruele symptomen na drie maanden (MD -7,92; 95% BI -11,16 tot -4,67). Ook werd een effect gevonden op secundaire uitkomstmaten zoals productiviteit en sociale activiteit. Bijwerkingen kwamen overeen met die beschreven in het farmacotherapeutisch kompas. In drie onderzoeken is het effect van drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 30 µg op minder ernstige symptomen onderzocht. Een van deze studies beschreef onvoldoende uitkomsten. In een andere studie werd de interventie vergeleken met levonorgestrel 150 µg / ethinylestradiol 30 µg over een duur van 6 maanden maar leverde onvoldoende gegevens op. Tot slot werd in een studie drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 30 µg vergeleken met desogestrel 150 µg plus ethinylestradiol 30 µg over een periode van 2 jaar. Er werd geen significant verschil gevonden (OR 1,02; 95% BI 0,78 tot 1,33) wat zou kunnen wijzen op een vergelijkbaar effect van beiden op de klachten. De Cochrane review concludeert dat een drospirenonhoudende pil effectief lijkt bij de behandeling van hevige premenstruele klachten. Het is niet duidelijk of deze effecten langer dan drie maanden aanhouden en er wordt opgeroepen tot meer onderzoek. Een meta analyse uit 2021 liet een positief effect zien van verschillende OAC op PMS klachten en vond geen verschil in effectiviteit tussen verschillende OAC (de Wit, 2021).

45 Verondersteld wordt dat dit vooral komt door de progestagene component in orale anticonceptiva. Metabolieten van progestativa hebben een effect op GABA-A-receptoren en

kunnen zo echter PMS klachten oproepen bij hiervoor gevoelige vrouwen (Andreen et al., 2009; Klatzkin, Morrow, Light, Pedersen, & Girdler, 2006; Rapkin, 2003).

OAC continu versus cyclisch

5 In de bovengenoemde Cochrane review werden alleen cyclische regimes met de combinatiepil geanalyseerd. Er werden geen trials gevonden waarin PMS patiënten werden gerandomiseerd voor een continu dan wel cyclisch regime. Er is beperkt onderzoek waarbij continu gebruik wordt vergeleken met cyclisch. Dit onderzoek laat zien dat er geen bezwaar is tegen, en mogelijk een voordeel van, continu gebruik.

10

Aanbevelingen

OAC met drospirenon is effectief voor de behandeling van premenstruele klachten. De effectiviteit van niet-drospirenonhoudend OAC ten opzichte van drospirenonhoudend OAC is niet goed onderzocht. Er is geen bezwaar om in overleg met patiënte een niet-drospirenonhoudend OAC voor te schrijven. Daarbij dient het tromboserisico mee te worden gewogen. De tromboserisico's van Drospirenon staan beschreven in de NHG-standaard [Anticonceptie](#).

15

Aanbeveling-1

Bespreek dat OAC met of zonder drospirenon effectiever zijn dan placebo bij de behandelingen van PMS.

20

Aanbeveling-2

Leg het DVT-risico bij OAC met en zonder drospirenon uit aan de patiënt.

Aanbeveling-3

Adviseer bij voorkeur een 2de generatie OAC of OAC met drospirenon als behandeling van premenstruele klachten.

25

Kennislacunes

Op basis van bovenstaande analyse kunnen verschillende kennis lacunes worden benoemd:

1. P) Patiënten met PMS, I) Drospirenon-OAC, C) placebo, O) PMS klachten op langere termijn
2. P) Patiënten met PMS, I) niet-drospirenon OAC, C) Drospirenon-OAC, O) PMS klachten
- 30 3. P) Patiënten met PMS, I) Drospirenon-OAC continu, C) Drospirenon-OAC met stopweek, O) PMS klachten

Literatuur

35 Andreen, L., Nyberg, S., Turkmen, S., van, W. G., Fernandez, G., & Backstrom, T. (2009). Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1121-1132.

de Wit AE, de Vries YA, de Boer MK, Scheper C, Fokkema A, Janssen CAH, Giltay EJ, Schoevers RA. Efficacy of combined oral contraceptives for depressive symptoms and overall symptomatology in premenstrual syndrome: pairwise and network meta-analysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Dec;225(6):624-633.

40

- Dhingra, V., Magnay, J. L., O'Brien, P. M., Chapman, G., Fryer, A. A., & Ismail, K. M. (2007). Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet.Gynecol.*, 110, 788-792.
- 5 Foidart, J. M., Wuttke, W., Bouw, G. M., Gerlinger, C., & Heithecker, R. (2000). A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur.J Contracept.Reprod.Health Care*, 5, 124-134.
- 10 Freeman, E. W., Kroll, R., Rapkin, A., Pearlstein, T., Brown, C., Parsey, K. et al. (2001a). Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Womens Health Gend.Based.Med.*, 10, 561-569.
- Klatzkin, R. R., Morrow, A. L., Light, K. C., Pedersen, C. A., & Girdler, S. S. (2006). Associations of histories of depression and PMDD diagnosis with allopregnanolone concentrations following the oral administration of micronized progesterone. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 1208-1219.
- 15 Lopez, L. M., Kaptein, A. A., & Helmerhorst, F. M. (2009). Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD006586.
- Pearlstein, T. B. & Stone, A. B. (1994). Long-term fluoxetine treatment of late luteal phase dysphoric disorder. *J Clin.Psychiatry*, 55, 332-335.
- 20 Shehata NAA, Moety GAFA, El Wahed HAA, Fahim AS, Katta MA, Hussein GK. Does Adding Fluoxetine to Combined Oral Contraceptives Containing Drospirenone Improve the Management of Severe Premenstrual Syndrome? A 6-Month Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Three-Arm Trial. *Reprod Sci.* 2020 Feb;27(2):743-750.
- Rapkin, A. (2003). A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 28 Suppl 3, 39-53.
- 25 Yonkers, K. A., Brown, C., Pearlstein, T. B., Foegh, M., Sampson-Landers, C., & Rapkin, A. (2005). Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet.Gynecol*, 106, 492-501.

PMS Module 4.5 Ovulatierepressing door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats voor een salpingo-oöforectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oöforectomie in de behandeling van PMS?

Inleiding

- 10 De huidige richtlijn acht een operatieve behandeling voor PMS alleen geïndiceerd indien andere behandelmethode tekortschieten en waarnaast blijkt dat bij volledige onderdrukking van de cyclus de klachten volledig verdwenen zijn. Indien een operatieve ingreep wordt overwogen, gaat de voorkeur uit naar beperking tot een laparoscopische bilaterale adnexectomie. Deze ingreep is een optie als er óók andere redenen zijn voor een operatie. Als PMS de enige indicatie is dient men uiterst terughoudend te zijn, vanwege de
- 15 onomkeerbare gevolgen van een oöforectomie.

Search and select

- A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness of salpingo-oophorectomy or combined hysterosalpingo-oophorectomy compared to no treatment in women with PMS?
- 20

- P:** Women with PMS.
I: Salpingo-oophorectomy or combined hysterosalpingo-oophorectomy.
C: No treatment.
O: PMS complaints: abdominal pain, mastalgia, edema, bloating, depressive symptoms. Short-term risks of hysterosalpingo-oophorectomy: bleeding, infection, damage to nearby organs, pelvic pain. Long term: menopausal signs and symptoms, depression or anxiety, heart disease, memory problems, decreased libido, osteoporosis.
- 25

30 Relevant outcome measures

The guideline development group considered short-term risks of the hysterosalpingo-oophorectomy as crucial outcome measures and PMS complaints as important measures for decision making.

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

Search and select (Methods)

- 40 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until April 9th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 39 hits. Studies were selected based on the following criteria: the subjects were women with PMS, the treatment consisted of salpingo-oophorectomy and was compared to no treatment. Four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were
- 45 excluded (see Table of excluded studies), and no studies were included.

Results

- No studies were included in the analysis of the literature; therefore no systematic literature analysis was performed.
- 50

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

Op basis van de systematische literatuursearch zijn er geen relevante studies geïdentificeerd die voldeden aan de PICO.

- 5 Bilaterale salpingo-oöphorectomie (BSO) met of zonder uterusextirpatie is een permanente vorm van het wegnemen van ovariële activiteit. Deze ingreep wordt slechts zelden met de indicatie PMS verricht. Vanwege de irreversibiliteit en de grote kans op iatrogene schade wordt deze ingreep niet geadviseerd. Data uit een retrospectieve studie naar de ervaring van
10 47 vrouwen van gemiddeld 42 jaar oud na hysterectomie en bilaterale ovariëctomie met als voornaamste indicatie PMS lieten een blijvende afname van de premenstruele klachten zien. De meerderheid van de vrouwen was binnen een periode van 6 jaar na de ingreep tevreden. Er zijn geen data over hun algemene welbevinden na langere tijd (Cronje, 2004).
15 Data uit een studie waarbij 14 vrouwen met PMS een bilaterale salpingo-oöphorectomie met hysterectomie ondergingen, tonen blijvend verlichting van de cyclische PMS-klachten en verbetering van kwaliteit van leven (Casson, 1990).

GnRH analogen voorafgaand aan oöphorectomie

- 20 Toediening van GnRH-analogen voorafgaand aan de ingreep lijkt waardevol om de effecten van een bilaterale oöphorectomie op PMS-klachten te kunnen voorspellen. Deze strategie is echter nooit wetenschappelijk onderzocht (Wyatt, 2004) en evaluatie van het effect van GnRH-analogen op de klachten kan lastig zijn. Indien de behandeling met analogen zonder add-back wordt gegeven, kunnen er namelijk oestrogeendervingsklachten optreden, die de verlichting van de PMS-klachten vertroebelen. Als er wel add-back wordt gegeven is het
25 resultaat daarvan mogelijk niet geheel vergelijkbaar met de situatie na een chirurgische adnexextirpatie zonder add-back. Vanwege de irreversibiliteit van een operatieve ingreep, adviseert de werkgroep wel een proefbehandeling met GnRH-analogen ondanks de beschreven beperkingen daarvan. Vrouwen bij wie alleen een hysterectomie is gedaan, met behoud van de ovaria, zullen naar verwachting hun cyclische symptomen houden (ovariële
30 cyclussyndroom) (Studd, 2004). Een bilaterale ovariëctomie met of zonder uterusextirpatie zal waarschijnlijk de cyclische klachten, al dan niet geheel, doen verdwijnen.

- Als er andere redenen zijn voor een operatieve verwijdering van uterus en/of een adnex bij vrouwen met ernstige, onbehandelbare premenstruele klachten kan men met de patiënte
35 bespreken of bovengenoemde ingreep een optie is. In de regel is de werkgroep van mening dat met de indicatie PMS voor het verwijderen van ovaria men uiterst terughoudend moet zijn. Er zal tevoren uitgebreide counseling moeten plaatsvinden over de ingrijpende (overige) gevolgen van adnexextirpatie zoals de premature climacteriële status, het toegenomen
40 risico op osteoporose en hart-vaatlijden, seksuele disfuncties, depressiviteit, agitatie, stemmingswisselingen en vaginale droogheid. Deze gevolgen overlappen deels de PMS-klachten.

- Ook de noodzaak van hormoonsubstitutie (waarbij progestagenen weer symptomen kunnen uitlokken) tot aan de natuurlijke overgangleeftijd, dient met de patiënte te worden
45 besproken. Verder adviseert de werkgroep multidisciplinair overleg met bijvoorbeeld een medisch psycholoog of psychiater voordat vanwege deze indicatie tot adnexextirpatie wordt overgegaan. Bij vrouwen jonger dan 40 jaar bestaat er volgens de werkgroep nooit een indicatie voor operatie met alleen de diagnose PMS.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

- 50 Voor patiënten met een grote lijdensdruk van PMS en een positief effect daarop van toediening van GnRH-analogen kan een operatieve ingreep bestaande uit dubbelzijdige

adnexverwijdering ervaren worden als de ultieme behandeling. Hiermee komt dan een einde aan de herhaalde toedieningen van GnRH-analogen, waarbij een subgroep hormoonschommelingen en toename van klachten ervaart aan het einde van de werkingsduur van een GnRH-depot.

5

Kosten (middelenbeslag)

De eenmalige hoge kosten van een operatieve ingreep kunnen worden afgewogen tegen de kosten van langdurig herhaald toedienen van prijzige GnRH-analogen. Afhankelijk van de leeftijd van de patiënte kan deze kosteneffectiviteitsanalyse gunstig uitvallen richting de ene of de andere behandeling.

10

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Bovengenoemde overwegingen kunnen besproken worden met patiënte. Als zij volledig is ingelicht over de procedures, risico's, korte en lange termijn gevolgen en bijkomende aspecten zoals kosten van de behandelopties kan in gezamenlijkheid (shared decision making) een besluit genomen worden.

15

Aanbevelingen

Operatieve behandeling van PMS in de vorm van een laparoscopische bilaterale adnexextirpatie is een interventie waarvan alleen in retrospectieve studies op de korte en middellange termijn goede resultaten zijn beschreven. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het langdurige effect van deze ingreep op PMS-klachten. Omdat de interventie irreversibel is en risico's met zich meebrengt op iatrogene schade en lange termijn gevolgen, beschouwt de werkgroep deze behandeling als ultimum refugium.

25

Wees terughoudend met uitvoer van een operatieve behandeling als PMS daarvoor de enige indicatie is.

Overweeg, in multidisciplinair overleg, een operatieve ingreep ter behandeling van PMS en eventuele bijkomende gynaecologische pathologie pas als andere behandelmethode geen effect hebben gesorteerd. Pas voorafgaand aan een operatieve ingreep een proefbehandeling met een GnRH-analoog toe gedurende tenminste 3 maanden, waarbij tijdens volledige onderdrukking van de cyclus de premenstruele klachten volledig verdwenen moeten zijn.

Consulteer laagdrempelig een medisch psycholoog of psychiater ter ondersteuning van de keuze tot operatieve ingreep.

Beperk bij voorkeur tot een laparoscopische bilaterale adnexextirpatie als een operatieve ingreep vanwege PMS wordt overwogen.

Kennislacunes

De kennislacune betreft de gehele onderzoeksvraag, gezien de beperkte beschikbare literatuur. Dit betreft de volgende onderzoeksvraag:

30

- Wat is de effectiviteit van salpingo-oöforectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oöforectomie versus geen behandeling bij vrouwen met PMS?

Met als subvragen:

35

- Wat is de effectiviteit van salpingo-oöforectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oöforectomie versus een behandeling met GnRH-agonisten bij vrouwen met PMS?
- Wat is de effectiviteit van salpingo-oöforectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oöforectomie versus een behandeling met OAC of SSRI bij vrouwen met PMS?

Literatuur

- Cronje WH, Vashisht A, Studd JW. Hysterectomy and bilateral oophorectomy for severe premenstrual syndrome. *Hum Reprod.* 2004 Sep;19(9):2152-5.
- 5 Casson P, Hahn PM, Van Vugt DA, Reid RL. Lasting response to ovariectomy in severe intractable premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Jan;162(1):99-105
- Studd J. Hormone therapy for reproductive depression in women. *Post Reprod Health.* 2014 Dec;20(4):132-7.
- Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric.* 2004 Dec;7(4):338-46.
- 10 Wyatt KM, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG.* 2004 Jun;111(6):585-93.

PMS Module 4.6 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS?

5

Inleiding

De huidige richtlijn beveelt SSRI's (Selective serotonin reuptake inhibitor) aan in de symptomatische, luteale fase. Er wordt geadviseerd te starten in een lage dosering en alleen bij uitblijven van effect op te hogen. Hoewel enkele studies in het verleden hebben aangetoond dat SSRI's een goed effect hebben op premenstrueel syndroom (PMS) klachten, lijkt in de praktijk een groot aantal vrouwen met PMS onvoldoende baat te hebben bij de behandeling.

10

Search and select

15

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness of SSRIs compared to placebo in women with PMS?

P: Women with PMS

I: SSRIs

20

C: Placebo

O: PMS complaints: abdominal pain, mastalgia, edema, bloating, depressive symptoms.

Relevant outcome measures

25

The guideline development group considered no outcome measure to be crucial for decision-making; and PMS complaints as important outcome measures for decision making.

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

30

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms on 21-03-2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 176 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) The study population consisted of women with PMS, 2) The study compared SSRIs with placebo.

35

13 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 11 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

40

Results

Two studies (Marjoribanks, 2013; Yonkers, 2013) were included in the literature analysis. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

45

Summary of literature

Description of studies

The Cochrane review by Marjoribanks (2013) included 31 RCTs which compared SSRIs with placebo in a total of 4372 women who were clinically diagnosed with PMS. Five different SSRIs were analyzed in the studies (fluoxetine, paroxetine, sertraline, escitalopram and citalopram) and compared with placebo. The different dosages ('low,' 'medium' or 'high') and dosage forms ('luteal' or 'continuous') were also examined. The effect of SSRIs

50

compared to placebo was examined for the following primary outcome measures: overall PMS symptoms and adverse events. In addition, the following secondary outcome measures were examined: psychological complaints, physical complaints, functional complaints and irritability.

5

Yonkers (2013) investigated in a RCT, in which 39 women with PMS were included, the effect of daily use of fluoxetine compared to calcium carbonate and placebo on PMS complaints over a period of four menstrual cycles. The primary outcome was improvement in symptoms, which were assessed using various scoring lists (The Inventory of Depressive Symptomatology, Premenstrual Tension Scale, Clinical Global Impression-Severity and -Improvement scales, and Daily Record of Severity of Problems).

10

Results

15

The results of the Cochrane review by Marjoribanks (2013) showed that SSRIs reduced overall self-rated symptoms significantly more effectively than placebo. This applied to low dose SSRIs (SMD -0.67, 95% CI -0.29 to -1.05, two studies, 301 women; I² = 59%), moderate dose SSRIs (SMD -0.65, 95% CI -0.46 to -0.84, nine studies, 1276 women; I² = 58%) and high dose SSRIs (SMD -0.95, 95% CI -0.58 to -1.31, one study, 134 women). The effect size was small when studies reporting change scores were pooled (for moderate dose SSRIs: SMD -0.36, 95% CI -0.20 to -0.51, four studies, 657 women; low heterogeneity (I²=29%), moderate quality evidence). (Figure 1) Eleven studies reported psychological symptom scores, either as end scores (five studies) or as change scores (four studies). When psychological symptoms were assessed with end scores, SSRIs reduced symptoms significantly more effectively than placebo. Low dose SSRIs were associated with a small effect size (SMD -0.38, 95% CI -0.20 to -0.57, three studies, 470 women; I² = 0%) and moderate dose SSRIs with a moderate effect size (SMD -0.51, 95% CI -0.37 to -0.65, five studies, 795 women; I² = 0%). This applied to both luteal and continuous administration. Heterogeneity was absent. Nine studies reported physical symptom scores, either as end scores (five studies) or as change scores (four studies). When physical symptoms were assessed with end scores, there were no data for low dose SSRIs. Moderate dose SSRIs reduced physical symptoms significantly more than placebo, with a small effect size and moderate heterogeneity (SMD -0.43, 95% CI -0.21 to -0.65, five studies, 781 women; I² = 50%). The heterogeneity was attributable to differences in type of administration. In the single study of luteal administration there was no significant difference between moderate dose SSRIs and placebo for this outcome (OR -0.13, 95% CI -0.40 to 0.13, one study, 219 women), while in the studies of continuous administration there was a significant benefit for the SSRI group, of moderate effect size (OR -0.52, 95% CI -0.69 to -0.3, four studies, 562 women; I² = 0%). High dose SSRIs were associated with a moderate effect size (SMD -0.56, 95% CI -0.26 to -0.86, one study, 179 women). In the SSRI group, significantly more dropout of participants was seen due to adverse events (OR 2.55, 95% CI 1.84 to 3.53). The most common side effects seen at an average dose were: nausea, asthenia, fatigue, somnolence, decreased sexual desire and sweating. The side effects appeared to be dose dependent. No significant difference was seen between luteal use and continuous use in side effects, except for loss of sexual interest, which was reported more frequently with continuous use.

30

35

40

45

The study by Yonkers (2013) showed that fluoxetine had a greater effect on symptom reduction than the use of calcium and placebo. There was a significant difference in the Daily Record of Severity of Problems (β -0.28; 95% CI -0.53 to -0.04; p=0.02) and the Clinical Global Impression-Severity and Improvement (β -1.03 95% CI -1.70 to -0.35; p=0.04). There were no severe adverse events. Events were uncommon and occurred in all 3 groups with a numerically higher number in the calcium group.

50

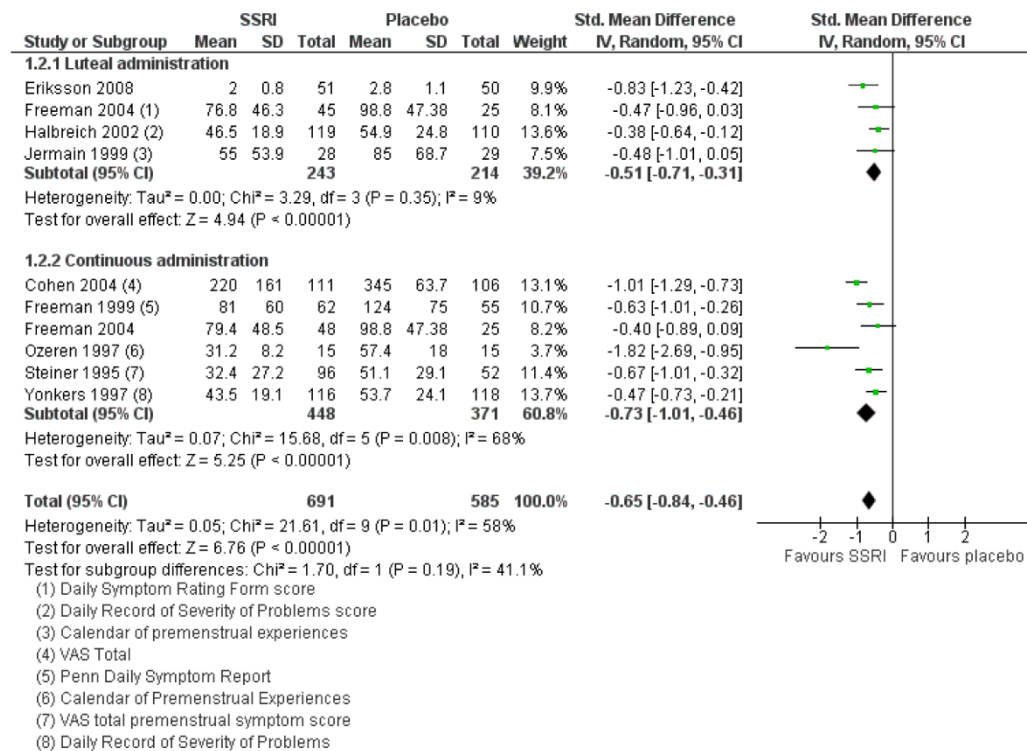


Figure 1. Forest plot of comparison: 1 SSRIs versus placebo - all symptoms (end scores), outcome: 1.2 Moderate dose SSRI. (Marjoribanks, 2013)

5

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level “high”. Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

10

The level of evidence regarding the outcome measure PMS complaints was downgraded by two levels to a low GRADE because of study limitations (risk of bias: no adequate description of methods of randomization and allocation concealment; and high risk of attrition bias) and inconsistency (substantial overall heterogeneity).

15

Conclusions

Marjoribanks (2013) concluded that SSRIs have been shown to be effective in reducing PMS symptoms, both when used in the luteal phase and continuously. Side effects are common, especially nausea and asthenia and are dose dependent. The level of evidence for the various studies included in this systematic review is low to moderate, mainly due to poor documentation of methods. There is also moderate heterogeneity in one of the primary analyses.

20

Yonkers (2013) concluded that fluoxetine has a clear therapeutic effect on PMS.

25

Low GRADE	<p>The evidence suggests that SSRI's reduce PMS complaints when compared with placebo in a patient population of PMS.</p> <p><i>Sources: Marjoribanks, 2013; Yonkers, 2013</i></p>
------------------	--

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

De keuze voor een SSRI kan gemaakt worden op basis van kosten, ervaring, voorkeur van de patiënte en eventuele bijwerkingen. Bij voorkeur wordt met een zo laag mogelijke dosering gestart (bijvoorbeeld fluoxetine 10 mg per dag). Bij onvoldoende effect op vermindering van de klachten kan overwogen worden de dosering te verhogen. Alle onderzochte SSRI's lijken effectief te zijn. Het voorschrijven van deze medicatie moet beperkt blijven tot medici met expertise op dit gebied. De minimum voorwaarden voor de anamnese worden vermeld in het hoofdstuk diagnose.

5

Vrouwen met PMS die behandeld worden met een SSRI dienen gewezen te worden op het mogelijk optreden van bijwerkingen, zoals misselijkheid, asthenie, vermoeidheid, somnolentie, verminderde zin in seks en transpireren. Deze bijwerkingen zijn dosisafhankelijk. Bij gebruik in de luteale fase treden klachten van een verminderd seksueel verlangen minder op ten opzichte van continu gebruik.

10

De lichamelijke bijwerkingen kunnen in belangrijke mate verklaard worden door de aanwezigheid van perifere serotoninereceptoren zoals in het gastro-intestinale stelsel. Gastro-intestinale klachten, hoofdpijn, angst, duizeligheid, paresthesie, slaapstoornissen, vermoeidheid, afname van seksuele interesse, griepachtige symptomen en zweten zijn de meest voorkomende kenmerken van het abrupt staken van een SSRI of een duidelijke vermindering van de dosis.

15

Bij langdurig continu gebruik moet langzaam worden afgebouwd. Vanwege de mogelijke bijwerkingen en overige specifieke risico's van SSRI-gebruik is het raadzaam dat het middel wordt voorgeschreven door een zorgverlener die hier ervaring mee heeft.

20

Wanneer een SSRI de klachten niet voldoende laat afnemen of wanneer de bijwerkingen van de SSRI onvoldoende verdwijnen, kan een ander SSRI geprobeerd worden (Freeman, Jabara, Sondheimer, & Auletto, 2002). Ernstige PMS verbeterde significant met escitalopram tijdens de luteale fase of volgens een symptoomonset dosering (= starten op het moment dat de symptomen beginnen). Escitalopram wordt bij vrouwen met PMS vaak getolereerd.

25

Vrouwen met ernstige PMS reageren mogelijk beter wanneer een luteale fase dosering van 14 dagen wordt gegeven in vergelijking met een symptoomonset dosering (Freeman, Sondheimer, Sammel, Ferdousi, & Lin, 2005). Het voorschrijven van SSRI's voor gebruik in de luteale fase geeft minder kans op bijwerkingen.

30

Ofschoon SSRI's op basis van meta-analyses (Brown et al., 2009; Dimmock, Wyatt, Jones, & O'Brien, 2000) steeds meer gezien worden als middel van eerste keus bij de behandeling van PMS en PMDD (Freeman, Sammel, Lin, Rickels, & Sondheimer, 2011) blijkt in de praktijk dat ongeveer 40% van de vrouwen met PMS of PMDD vanwege onbekende oorzaken onvoldoende reageren op de behandeling met SSRI's (Mitwaly, Kahn, & Halbreich, 2002). Het is van belang bewust te zijn van de bijwerkingen van SSRI's en het is aan te bevelen nauw samen te werken met huisartsen met ervaring met het gebruik van SSRI's.

35

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het voornaamste doel van de behandeling is vermindering/wegnemen van PMS klachten. Indien effectief gebleken bij een patiënte, ervaart zij hier voordeel van. Mogelijke nadelen zijn de bijwerkingen ervan en deze dienen dan ook uitvoerig met patiënte besproken te worden. Daarnaast kan het een nadeel zijn dat patiënten dagelijks in de luteale fase, dan wel continu de medicatie moeten innemen. In de praktijk zijn redenen voor continu in plaats van luteaal gebruik; een irregulaire cyclus en daardoor onvoldoende duidelijkheid over het startmoment of een individuele voorkeur voor continu gebruik of onvoldoende effect van gebruik in de luteale fase.

45

Kosten (middelenbeslag)

50

Het voornaamste doel van de behandeling is vermindering/wegnemen van PMS klachten. Indien effectief gebleken bij een patiënte, ervaart zij hier voordeel van. Mogelijke nadelen zijn de bijwerkingen ervan en deze dienen dan ook uitvoerig met patiënte besproken te worden. Daarnaast kan het een nadeel zijn dat patiënten dagelijks in de luteale fase, dan wel
5 continu, de medicatie moeten innemen.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Ook dit aspect wordt niet specifiek in de artikelen genoemd. Het voorschrijven van SSRI's lijkt een haalbare interventie te zijn, aangezien er behalve het voorschrijven van de
10 medicatie geen extra interventies of aanpassingen gedaan hoeven te worden (zoals scholing, aanschaf apparatuur, hogere opnamecapaciteit, etc.). Wel dient het door of in samenwerking met medici met expertise op dit gebied voorgeschreven te worden.

Aanbevelingen

15

Geef SSRI's, bij voorkeur, in de luteale (symptomatische) fase. Een continue dosering wordt gezien als alternatief.

Schrijf, bij behandeling van ernstige PMS, SSRI's in een lage dosering voor en verhoog deze alleen bij uitblijvend of onvoldoende effect. Maak samen met de patiënte een afweging tussen verwacht effect en mogelijke bijwerkingen.

Stel, zo nodig, de medicatie bij, afgestemd op de individuele patiënt, op basis van voorkeur, klachtenreductie en bijwerkingen.

Kennislacunes

Wat is de effectiviteit van SSRI vergeleken met placebo bij vrouwen met PMS?

20 **Literatuur**

Brown J, O' Brien PM, Marjoribanks J, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD001396. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD001396.

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

Freeman EW, Jabara S, Sondheimer SJ, Auletto R. Citalopram in PMS patients with prior SSRI treatment failure: a preliminary study. J Womens Health Gend Based Med. 2002 Jun;11(5):459-64.

30 Freeman EW, Sondheimer SJ, Sammel MD, Ferdousi T, Lin H. A preliminary study of luteal phase versus symptom-onset dosing with escitalopram for premenstrual dysphoric disorder. J Clin Psychiatry. 2005 Jun;66(6):769-73.

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Rickels K, Sondheimer SJ. Clinical subtypes of premenstrual syndrome and responses to sertraline treatment. Obstet Gynecol. 2011 Dec;118(6):1293-1300.

35 Mitwally MF, Kahn LS, Halbreich U. Pharmacotherapy of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder: current practices. Expert Opin Pharmacother. 2002 Nov;3(11):1577-90.

40 Marjoribanks, Brown, O' Brien, & Wyatt. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD001396.

Yonkers, Pearlstein, Gotman. A pilot study to compare fluoxetine, calcium and placebo in the treatment of premenstrual syndrome. *Journal of clinical psychopharmacology* 2013, 33:614-620.

5

Startpagina - Primaire Amenorroe (PA)

Beoordeeld: september '23

Update

- 5 In 2020-2023 zijn de volgende updates gepubliceerd, of nog in ontwikkeling:
- Hoofdstuk 2.3 Aanvullend onderzoek (in ontwikkeling, zie onder)
 - Hoofdstuk 3.2 Voorlichting neovagina (in ontwikkeling, zie onder)
 - Hoofdstuk 3.3 Gonadectomie (in ontwikkeling, zie onder)
- 10 In 2019-2020 zijn de volgende modules herzien
- [Hoofdstuk 2.4 Beeldvormende technieken](#) (gepubliceerd 22-04-2020)
 - [Hoofdstuk 2.5 Karyotypering en de rol van de klinisch geneticus](#) (gepubliceerd 22-04-2020)

15 Waar gaat deze richtlijn over?

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

- 20
- Welke onderzoeken kunnen worden ingezet bij patiënten met (verdenking op) primaire amenorroe
 - Lichamelijk onderzoek
 - Aanvullend (laboratorium) onderzoek
 - Beeldvormende technieken
 - Genetisch onderzoek
- 25
- Kijkoperatie
 - De behandelingen bij verschillende diagnoses als oorzaak van primaire amenorroe
 - De counseling en begeleiding van (ouders van) patiënten met primaire amenorroe

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

- 30 Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met primaire amenorroe. Huisartsen hebben eigen richtlijnen, waaronder een NHG-Standaard Amenorroe.

Voor patiënten

- 35 Primaire amenorroe is het uitblijven van de eerste menstruatie. Bij de meeste meisjes treedt de eerste menstruatie op tussen het elfde en zestiende jaar. In Nederland is sprake van primaire amenorroe als de eerste menstruatie nog niet heeft plaatsgevonden op de leeftijd van 16 jaar of als deze 5 jaar na het begin van de eerste borstontwikkeling nog niet heeft plaatsgevonden. Door allerlei oorzaken kan de eerste menstruatie later beginnen of
- 40 uitblijven.

- Tegenwoordig wordt internationaal, en ook in Nederland, soms ook een grens van 15 jaar aangehouden (ACOG, 2008; Talma, 2013; Teede, 2018; Seppa, 2021 en Sultan, 2018), echter hier is tijdens de update van de richtlijn (2020-2023) geen uitgebreide literatuursearch naar verricht.
- 45

Voor hulpverleners is hierover meer informatie te vinden in de [algemene inleiding](#) (2012).

- Voor patiënten is meer informatie te vinden op Thuisarts:
- 50 <http://www.thuisarts.nl/vaginaal-bloedverlies/ik-ben-nog-niet-ongesteld>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

- Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de gynaecologen, kinderartsen, klinische genetica en psychologen. Bij de ontwikkeling van de richtlijn waren verschillende patiëntengroepen betrokken door middel van een focusgroep-gesprek met vertegenwoordigers vanuit Stichting Mayer-Rokitanski-Küster, Turner Contact Nederland en AIS Nederland. Ook hebben zij de conceptrichtlijn becommentarieerd.
- 5
- 10 ACOG: Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S219-25.
Talma H, Schönbeck Y, van Dommelen P, Bakker B, van Buuren S, Hirasing RA. Trends in menarcheal age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *PLoS One*. 2013
- 15 Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364-79.
Seppä S, Kuiri-Hanninen T, Holopainen E, Voutilainen R. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary amenorrhea and female delayed puberty. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):R225-R42
- 20 Sultan C, Gaspari L, Maimoun L, Kalfa N, Paris F. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;48:62-89.

PA Module 2.3 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA)

Uitgangsvraag

5 Wat is de toegevoegde diagnostische waarde van de progesteronbelastingtest aan voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek, voorafgaand aan beeldvorming en hormonaal onderzoek, bij adolescenten met primaire amenorroe met normale secundaire geslachtskenmerken?

10 Inleiding

De progesteronbelastingtest (PBT) kan in een vroeg stadium differentiëren tussen anatomische en niet-anatomische oorzaken, maar geeft ook een extra belasting en mogelijke vertraging in het diagnostisch proces. Gezien de epidemiologie is de PBT alleen bij normale secundaire geslachtskenmerken een mogelijke diagnostische stap. Tevens wordt geadviseerd om hormonaal onderzoek te verrichten, gezien ook nog steeds een kans op een (verworven) hypo-oestrogene status. Met de zoekvraag wil de werkgroep uitzoeken of de huidige progesteronbelastingtest onderdeel moet zijn van diagnostiek, voorafgaand aan standaard gynaecologisch onderzoek bij adolescenten met primaire amenorroe met normale secundaire geslachtskenmerken.

20

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the added value of the progesterone stress test in addition to medical history and physical examination preceding standard examination (sonograms/hormonal tests) in girls with primary amenorrhea and normal pubertal development?

25

P: Girls with primary amenorrhea

I: Progesterone stress test in addition to medical history and physical examination

C: Medical history and physical examination

30 **R:** Standard tests: medical history, physical examination, sonogram and hormonal tests.

O: Primary outcome: added value of progesterone stress test preceding standard examination, defined as the percentage correctly diagnosed (anatomical vs. non-anatomical deviations) after progesterone stress test in addition to medical history and physical examination, compared to the percentage correctly diagnosed after solely medical history and physical examination.

35

Secondary outcome: diagnostic accuracy of the test (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value).

Relevant outcome measures

40 The guideline development group considered the added value of the progesterone stress test as a critical outcome measure for decision making; and the diagnostic accuracy, defined as the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value, as an important outcome measure for decision making.

45 The working group defined the primary outcome measure as follows: defined as the percentage correctly diagnosed (anatomical vs. non-anatomical deviations) after progesterone stress test in addition to medical history and physical examination, compared to the percentage correctly diagnosed after solely medical history and physical examination.

50 For the secondary outcome measure, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

For this question, the working group did not define a minimal clinical patient important difference beforehand. Because no studies could be included, this was not necessary.

5 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until February 19th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 63 hits. Studies were selected based on the following criteria: studies comparing girls with primary amenorrhea who underwent progesterone stress test in addition to medical history and physical examination, compared to a medical history and physical examination only and reporting one or more of our outcome measures. In total, 3 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 3 studies were excluded (see Table of excluded studies), and no studies were included.

15

Results

No studies were included in the analysis of the literature therefore no systematic literature analysis was performed.

20 **Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling**

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

Op basis van de literatuuranalyse zijn er geen studies geïdentificeerd die de PICO beantwoorden. De overall bewijskracht is daarom gegradeerd als 'zeer laag'. Dit wordt beschouwd als een kennislacune.

25

De progesteronbelastingtest (PBT)

Bij een progesteronbelastingtest worden gedurende 5 tot 10 dagen progestativa gegeven om afstoting van het endometrium (onttrekkingsbloeding) te induceren (Fritz & Speroff L., 2011). Door het al dan niet optreden van een bloeding kan deze test bij een patiënte met primaire amenorroe en normale secundaire geslachtsontwikkeling, een onderscheid maken tussen verschillende oorzaken van de amenorroe.

30 Als er in de week na het beëindigen van de progestativa een onttrekkingsbloeding optreedt, is het aannemelijk dat er geen absolute afvloedbelemmering is vanuit het cavum uteri. Ook is dan waarschijnlijk dat er een progesteron-receptief endometrium is opgebouwd,

35 waarvoor oestrogenen vereist zijn. Die worden normaal gesproken in de ovaria aangemaakt door hormonale stimulatie vanuit de hypofyse/hypothalamus. Wanneer de onttrekkingsbloeding optreedt na PBT is de oorzaak van de amenorroe meestal anovulatie waardoor er geen corpus luteum gevormd wordt en geen progesteronproductie optreedt.

40 Als de onttrekkingsbloeding uitblijft, kan daaraan een anatomische oorzaak ten grondslag liggen, maar ook gebrek aan ovariële stimulatie vanuit de hypofyse/hypothalamus of ovariële insufficiëntie, waardoor oestrogeenexpositie en proliferatie van het endometrium ontbreekt. Naar aanleiding van de differentiaaldiagnose op basis van anamnese en lichamenlijk onderzoek dient specifiek laboratoriumonderzoek te worden verricht.

45 *Oestrogeen/progestageenbelastingtest*

Bij een uitblijvende onttrekkingsbloeding na de progesteronbelastingtest kan een oestrogeen/progestageenbelastingtest worden uitgevoerd om onderscheid te maken tussen een anatomische afwijking en gebrek aan oestrogeenexpositie (bijvoorbeeld met een strip orale anticonceptie, ®Microgynon 30). Als hierna wel een onttrekkingsbloeding ontstaat, is gebrek aan oestrogeenexpositie de meest waarschijnlijke oorzaak van de amenorroe. De oorzaak van het probleem moet dan worden gezocht op het niveau van de

50

hypofyse/hypothalamus of de ovaria (premature ovariële insufficiëntie). Als er geen bloeding optreedt, is het waarschijnlijk dat een anatomische afwijking van de genitalia interna de oorzaak is (Fritz & Speroff L., 2011), echter sluit dit een hypo-oestrogene oorzaak niet uit. Er is weinig literatuur beschikbaar over de voorspellende waarde van de 5 belastingtesten. De progesteronbelastingtest correleert slecht met oestrogeenstatus, en de test resulteert mogelijk in een vertraging van het diagnostisch proces. De foutpositieve waarde is hoog: tot 20% van de vrouwen met een amenorroe en normale oestrogenen heeft geen onttrekkingsbloeding (Rarick, 1990). De foutnegatieve waarde is ook hoog: 10 onttrekkingsbloedingen komen voor bij tot 40% van de vrouwen met amenorroe door stress, gewichtsverlies, overmatig bewegen of een hyperprolactinemie, waar oestrogeen productie is verlaagd (Nakamura, 1996), en tot 50% bij vrouwen met POI (Rebar, 1990).

Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek bij een patiënte met een primaire amenorroe richt zich op het uitsluiten van een stoornis op het niveau van de ovaria, de hypothalamus, de hypofyse of de 15 bijniere. Zwangerschap dient uitgesloten te zijn. Afhankelijk van de aanwezigheid van normale secundaire geslachtskenmerken wordt het initiële laboratoriumonderzoek ingezet (zie diagnostische stroomschema figuur 1 bij normale secundaire geslachtskenmerken, 20 figuur 2 bij onvoldoende of afwijkend ontwikkelde geslachtskenmerken).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een onttrekkingsbloeding kan voor de patiënte opluchting geven dat de baarmoeder aanwezig is. Voordeel is dat het een gemakkelijk uit te voeren test is. Bij normale secundaire 25 geslachtskenmerken kan de test op een laagdrempelige manier anatomische en niet-anatomische oorzaken onderscheiden. Nadelen kunnen zijn: de spanning van het wachten op wel/geen bloedverlies na de kuur, mogelijke hormonale bijwerkingen en de vals-positieve of vals-negatieve uitslag. Ook is hormonaal onderzoek in ieder geval de volgende stap.

Kosten (middelenbeslag)

30 De progesteronbelastingtest is relatief goedkoop en gemakkelijk uit te voeren. Er zijn verschillende mogelijkheden in type en dosis progestageen. Een voorbeeld: ®Provera 10 mg gedurende 10 dagen kost 1,30 euro (Farmacotherapeutisch Kompas, ®Provera).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

35 Er is geen kwantitatief of kwalitatief onderzoek gedaan naar de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de PBT. Wel is de algemene ervaring dat de test gemakkelijk uit te voeren is voor de patiënte.

Aanbevelingen

40

Sluit zwangerschap uit.

Is er een afwijkende puberteitsontwikkeling, voer dan als eerste stap hormonaal onderzoek uit.

Initieel laboratoriumonderzoek bij primaire amenorroe en een normale ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken omvat de volgende bepalingen: TSH, FT4, LH, FSH, oestradiol, testosteron, SHBG, androsteendion, DHEAS, 17-OH-Progesteron, prolactine.

Overweeg bij een patiënte met primaire amenorroe en normale puberteitsontwikkeling een progesteronbelastingtest uit te voeren na initieel normaal labonderzoek. Als de

progesteronbelastingtest negatief is, kan nog niet geconcludeerd worden dat er een anatomische afwijking is. Overweeg dan een oestrogeen/progestageenbelastingtest of herhaal laboratoriumonderzoek. Dit aanvullende laboratoriumonderzoek is afhankelijk van de differentiaaldiagnose.

Kennislacunes

Wat is de diagnostische waarde van een progesteronbelastingtest bij adolescenten met primaire amenorroe met normale secundaire geslachtskenmerken?

5

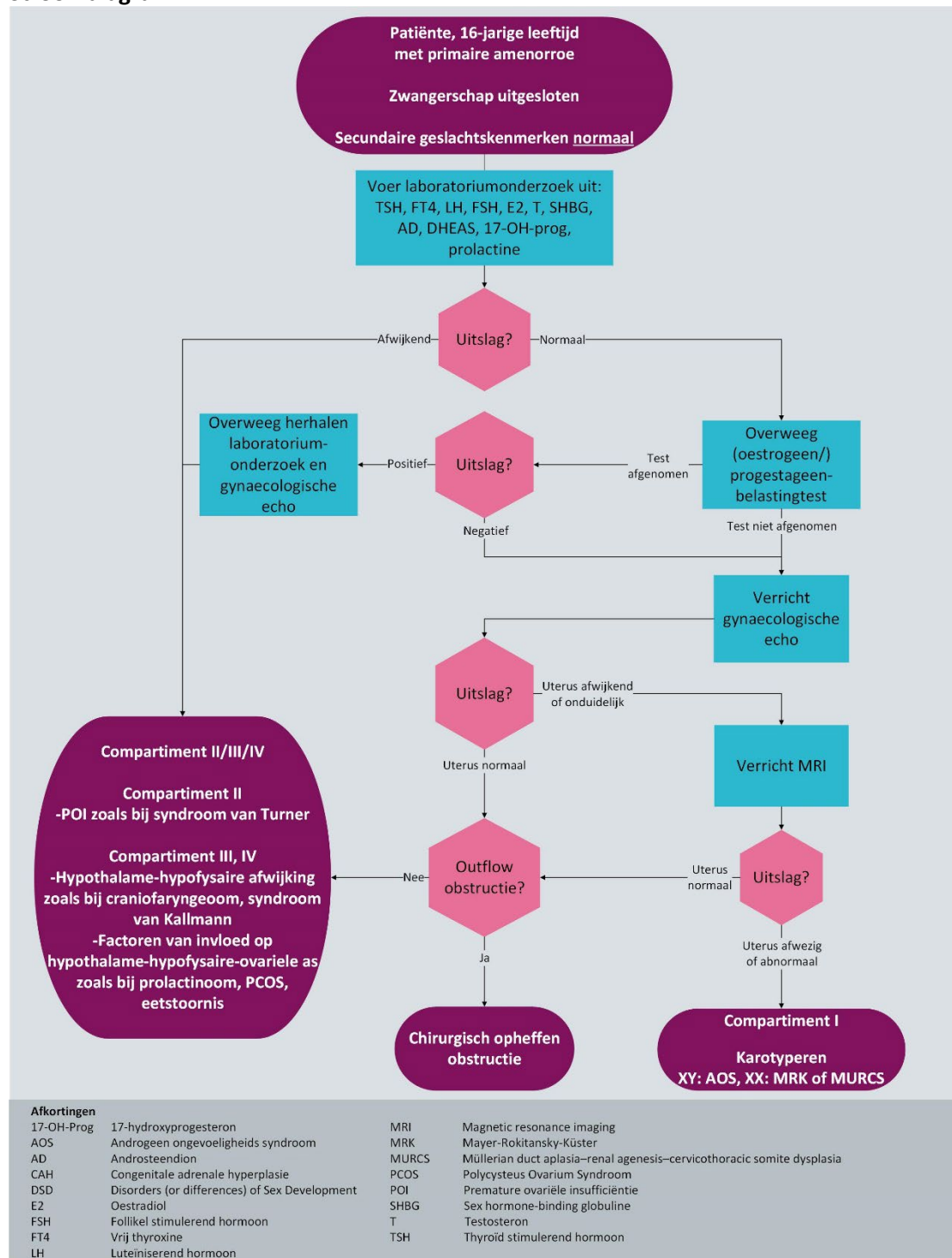
Literatuur

- Cohen, H. L., Eisenberg, P., Mandel, F., & Haller, J. O. (1992). Ovarian cysts are common in premenarchal girls: a sonographic study of 101 children 2-12 years old. *AJR Am.J Roentgenol.*, 159, 89-91.
- 10 Farmacotherapeutisch Kompas > Geneesmiddelen > Norethisteron. Webpagina [https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/norethisteron#kosten] Geraadpleegd op 24 november 2021
- Fritz, M. A. & Speroff L. (2011). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th edition.
- Lau, Y. F. (1999). Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am.J Hum.Genet.*, 64, 921-927.
- 15 Lermann, J., Mueller, A., Wiesinger, E., Haberle, L., Brucker, S., Wallwiener, D. et al. (2011). Comparison of different diagnostic procedures for the staging of malformations associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil.Steril.*, 96, 156-159.
- Li, Y., Tabatabai, Z. L., Lee, T. L., Hatakeyama, S., Ohyama, C., Chan, W. Y. et al. (2007). The Y-encoded TSPY protein: a significant marker potentially plays a role in the pathogenesis of testicular germ cell tumors. *Hum.Pathol.*, 38, 1470-1481.
- 20 Li, Y., Vilain, E., Conte, F., Rajpert-De, M. E., & Lau, Y. F. (2007). Testis-specific protein Y-encoded gene is expressed in early and late stages of gonadoblastoma and testicular carcinoma in situ. *Urol.Oncol.*, 25, 141-146.
- 25 Master-Hunter, T. & Heiman, D. L. (2006). Amenorrhea: evaluation and treatment. *Am.Fam.Physician*, 73, 1374-1382.
- Nakamura S, Douchi T, Oki T, Ijuin H, Yamamoto S, Nagata Y. Relationship between sonographic endometrial thickness and progestin-induced withdrawal bleeding. *Obstet Gynecol.* 1996 May;87(5 Pt 1):722-5.
- 30 Pompili, G., Munari, A., Franceschelli, G., Flor, N., Meroni, R., Frontino, G. et al. (2009). Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Radiol.Med.*, 114, 811-826.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2008). Current evaluation of amenorrhea. *Fertility and Sterility*, 90, 219-225.
- 35 Rarick LD, Shangold MM, Ahmed SW. Cervical mucus and serum estradiol as predictors of response to progestin challenge. *Fertil Steril.* 1990 Aug;54(2):353-5.
- Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril.* 1990 May;53(5):804-10.
- Rosenberg, H. K. (2009). Sonography of the pelvis in patients with primary amenorrhea. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.*, 38, 739-760.
- 40 Rosenfield, R. L., Cooke, D. W., & Radovick, S. (2008). Puberty and its disorders in the female. In *Pediatric Endocrinology*. Sperling MA. 3 th, 530-609.
- Stranding, S. & GRay H. (2008). *Gray's anatomy: the anatomical basis of the clinical practice*. 40th.

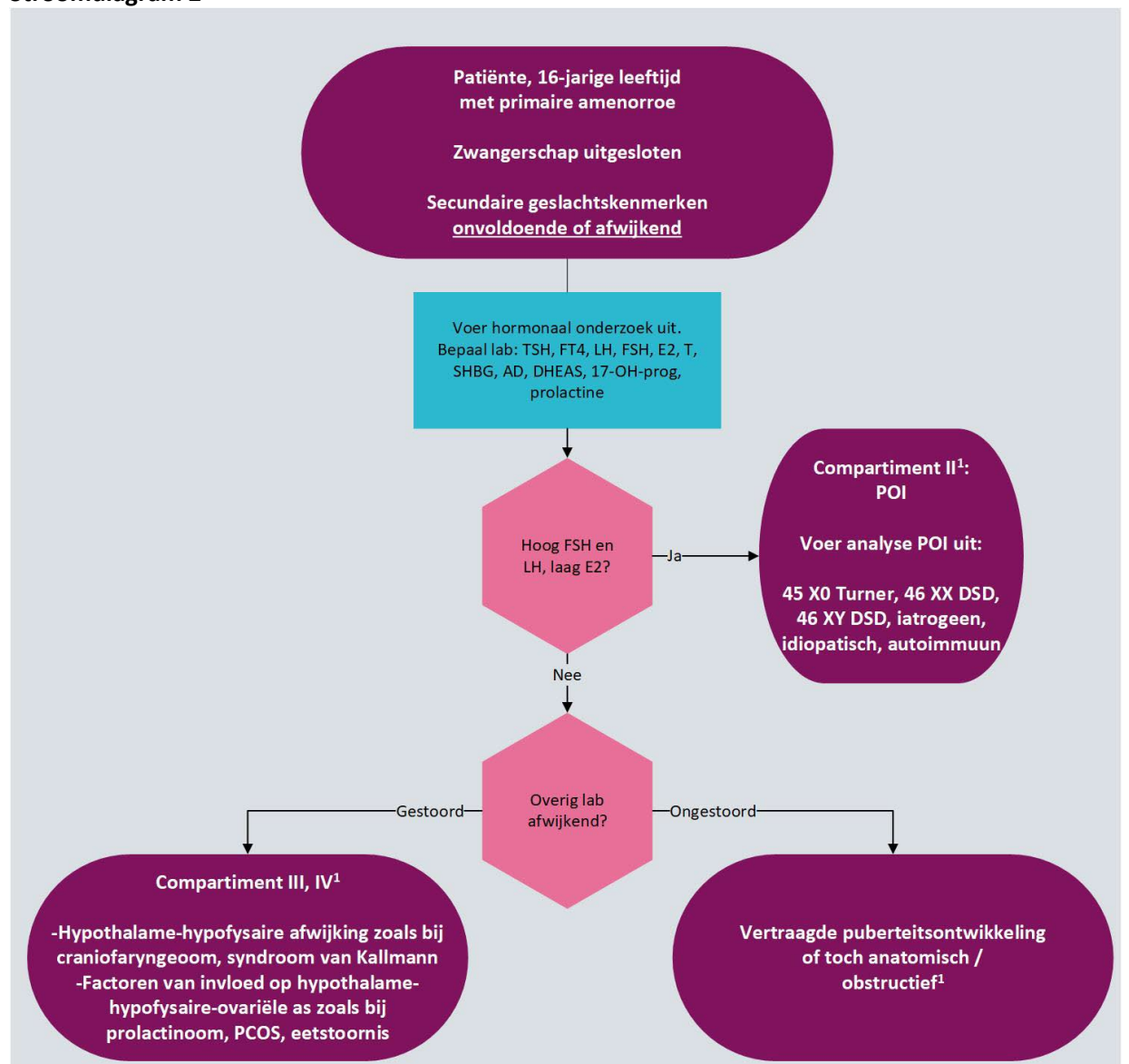
45

Bijlage bij PA Module 2.3 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA)

Stroomdiagram 1



Stroomdiagram 2



Voetnoot

1. Voer laagdrempelig gynaecologische echo uit

Afkortingen

17-OH-Prog	17-hydroxyprogesteron	MRI	Magnetic resonance imaging
AOS	Androgeen ongevoeligheids syndroom	MRK	Mayer-Rokitansky-Küster
AD	Androsteendion	MURCS	Müllerian duct aplasia–renal agenesis–cervicothoracic somite dysplasia
CAH	Congenitale adrenale hyperplasie	PCOS	Polycysteus Ovarium Syndroom
DSD	Disorders (or differences) of Sex Development	POI	Premature ovariële insufficiëntie
E2	Oestradiol	SHBG	Sex hormone-binding globuline
FSH	Follikel stimulerend hormoon	T	Testosteron
FT4	Vrij thyroxine	TSH	Thyroid stimulerend hormoon
LH	Luteïniserend hormoon		



Initiatiefnemende vereniging

NB1: Dit stroomschema hoort bij de module 'Aanvullend onderzoek' van richtlijn 'Primaire Amenorroe'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

NB2: Betrek de patiënt bij de besluitvorming.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

© 2023 Versie 1 (12-4-2023)

PA Module 3.2 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD)

Uitgangsvraag

- 5 Welke methoden van neovagina kunnen worden toegepast bij patiënten met agenesie van de vagina?

Inleiding

- 10 Patiënten met agenesie van de vagina, meestal adolescenten, worden gecounseld over de conservatieve methode voor creëren van een neovagina. Daarnaast wordt besproken dat er verschillende methodes zijn om operatief een neovagina te creëren. Patiënten en soms ook hun ouders melden zich vaak initieel met vraag voor een operatieve ingreep. Er is behoefte aan een overzicht met voor- en nadelen, voor goede counseling; bovendien, is er een voorkeur van behandeling?

15

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectivity of surgical methods compared to non-surgical methods for creation of a neovagina in females with vaginal agenesis with a desire for a neovagina?

20

- P:** Females with vaginal agenesis, with a wish for a neovagina.
I: Surgical method of creating a neovagina.
C: Non-surgical method of creating a neovagina (e.g., Frank's dilation or intercourse).
O: Functionality: sexual functioning, complications, complaints/adverse events (e.g., blood loss, mucus).

25

Relevant outcome measures

- 30 The guideline development group considered sexual functioning, vaginal length, vaginal width and complications as critical outcome measures for decision making; and complaints/adverse events as important outcome measures for decision making.

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

- 35 The working group did not define clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

- 40 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 21st, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 166 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews, randomized controlled trials, or comparative observational studies on surgical vs non-surgical methods to create a neovagina in females with vaginal agenesis. Thirty-seven studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 30 studies were excluded (see Table of excluded studies) and seven studies were included.

45

Results

- 50 Seven studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature

Description of studies

- 5 Callens (2012) performed a prospective cohort study to compare surgery (total n=15), including Baldwin vaginoplasty (n=2), McIndoe vaginoplasty (n=11), and Vecchiatti
vaginoplasty (n=2) to Frank dilation (n=8). Cross-sectional data was gathered from women
with no treatment (n=3) and intercourse dilation (n=9). Women with MRKH syndrome or
CAIS were included, at least 2 years after vaginal agenesis management. Women were
excluded if they were less than 18 years old or more than 60 years old, if they had been
10 diagnosed less than 6 months before inclusion, or if they had gonadal dysgenesis. Median
(range) age was: 29 (20–42) in the surgery group, 24 (18–36) in the Frank dilation group, 28
(20–48) in the intercourse dilation group, and 19 (18–19) in the group with no treatment.
Mean (range) years of follow up was 6 (2–23) in the surgery group, and 5 (0.5–17) in the
Frank dilation group. Data from last follow-up were analyzed. Outcome measures were FSFI
score, vaginal length (cm), and complications.
- 15 Carrard (2012) used a prospective cohort to compare Sigmoid vaginoplasty (n=48) to Frank
dilation (n=11). Women with MRKH were included. Women were excluded if they had been
operated less than 6 months before inclusion. Mean age at time of the study was 24 years
(not specified for groups. Time (range) since surgery was 6 years (10 months-17.8 years).
20 Follow up was not mandatory and was performed 6 months after surgery and then repeated
yearly. Mean length of follow up was not reported. Data from last follow up were analyzed.
Outcome measures were FSFI score, complications, and complaints/undesirable effects.
- 25 Cheikhelard (2018) performed a multicenter, comparative observational study. Sigmoid
vaginoplasty (n=57), Davidov vaginoplasty (n=8), Dupuytren vaginoplasty (n=8), Vecchiatti
vaginoplasty (n=6), and McIndoe vaginoplasty (n=5) were all included in the surgery group
(total: n=84) and were compared to dilation therapy (n=26) and intercourse dilation (n=20).
Women with MRKH-syndrome of 18 years or older, and vaginal agenesis management of at
least one year ago were included. Women were excluded if they had a severe chronic
30 disease. Mean age (SD) at inclusion was 27.1 (5.2) for the surgery group, 27.8 (6.6) for the
intercourse group, and significantly lower in the dilation group 23.8 (4.7) (p=0.01). Mean age
(SD) at management was 18.6 (2.4) for the surgery group and 17.8 (3.41) for the dilation
group (not significantly different). Data was collected at one timepoint, at least one year
after intervention. Outcome measures were FSFI score, vaginal length (cm), vaginal width
35 (cm), and complications.
- A retrospective cohort described by Herlin (2018) compares McIndoe vaginoplasty (n=54),
Baldwin vaginoplasty (n=4), Williams vaginoplasty (n=3), and Davidov vaginoplasty (n=2)
with Frank dilation (n=60), intercourse (d'Alberton) (n=20) and no treatment (n=29). Women
40 with MRKH syndrome were included. Women were excluded if they had any other diagnosis
than congenital absence of uterus, congenital absence of cervix, atresia of uterus hypoplasia
of uterus, or congenital absence of vagina. Median age (IQR) at start of treatment was 19.7
(17.8-21.1) for McIndoe vaginoplasty, 17.9 (17.2–20.1) for Frank dilation, and 18.1 (17.0–
20.6) for intercourse dilation. Other intervention groups were not analyzed, due to the small
45 number of participants. Median years (IQR) of follow up was 5.6 (0.9–10.3) in the McIndoe
group, 2.1 (0.9–3.9) in the Frank dilation group, and 3.9 (2.4–4.5) in the intercourse group.
Outcomes were measured at every follow-up appointment (not mandatory), and data from
last follow-up was analyzed. Outcome measures were vaginal depth (cm) and complications.
- 50 Kang (2020) performed a cross-sectional study comparing surgery (total: n=45) including
Davidov vaginoplasty (n=17) and vaginoplasty with a biomaterial graft (n=28), to Frank

dilation (n=88). Women with MRKH syndrome were included, if they had been treated to create a neovagina before, and if they were between 18 and 40 years old. Women were excluded if they had vaginal atresia caused by other factors, such as complete androgen insensitivity syndrome or congenital cervical atresia, if they had any severe chronic medical disease. Mean (SD) age at inclusion was 26.9 (4.56) in the surgery group, and 26.4 (4.40) in the dilation group (p=0.512). Data were collected at one timepoint after dilation or surgery (no specific timepoint was used). Outcome measures were FSFI score and vaginal length (cm).

Morcel (2013) performed a cross-sectional study to compare surgery (total n=20) including Sigmoid vaginoplasty (n=12) and Davydov vaginoplasty (n=8) to Frank dilation (n=20). Women with MRKH syndrome were included. Mean (SD) age at inclusion was: 26.2 (12.6) in Frank dilation group, and 25.0 (8.9) in the surgery group (p=0.7). Mean (SD) age at procedure was: 18.9 (5.1) in the Frank dilation group and 18.6 (2.5) in the surgery group (p=0.8). There was no follow up. Data were collected at one timepoint at least 6 months after vaginal agenesis management. Outcome measure was FSFI score.

A retrospective cohort performed by Willemsen (2015) compared Davydov vaginoplasty (n=68, including n=34 after unsuccessful Frank dilation) with Frank dilation (n=75, including n=5 combined with intercourse) and intercourse only (n=17). Women with MRKH syndrome were included. Mean (range) age at surgery was 23 (16-45). Mean age at inclusion was not mentioned. Length of follow up was defined as last clinical follow up or death and was not mandatory. Mean (range) length of follow up was: 35 (1-128) in the intercourse only group, 45 (1-320) in the Frank dilation group (combined with intercourse: 40 (1-147)), 135 (0-444) in the Davydov group (with Frank dilation: 95 (1-300); with other surgery: 138 (8-361)). Data from last follow-up were analyzed. Outcome measures were sexual satisfaction, vaginal depth (cm), and complications.

Results

Seven studies were included in analysis. Pooling of data was not possible since no risk ratios or odds ratios were reported. Three comparisons were made: 1) Surgery versus Frank dilation, 2) Surgery versus intercourse dilation, and 3) Frank dilation versus intercourse dilation.

Comparison 1) Surgery versus Frank dilation

Seven studies reported on surgery versus Frank dilation. In total, 326 women were included in the surgery group, including McIndoe, Baldwin, Williams, Davidov, Vecchietti, Sigmoid, and Dupuytren vaginoplasty, versus 288 women included in the Frank dilation group. Six of seven studies report on sexual functioning of the neovagina after surgery compared to Frank dilation, of which 5 report FSFI scores. Five studies reported on vaginal length in cm, and one study reported on vaginal width. Four studies reported on complications. One study reported on undesirable effects.

Critical outcome measures

1. Sexual functioning

Callens (2012) reported a mean \pm SD FSFI score of 21.9 ± 9.5 for the surgery group (n=8, including Baldwin, McIndoe and Vecchietti vaginoplasty) versus 23.8 ± 10.5 for the Frank dilation group (n=6), favouring Frank dilation (not significant, p-value was not mentioned).

Carrard (2012) reported a mean \pm SD FSFI score of 28.00 ± 3.1 for the surgery group (n=48, Sigmoid vaginoplasty) versus and 30.25 ± 6.2 for the Frank dilation group (n=11) (p=0.13), favouring Frank dilation (not significant).

5 Cheikhelard (2018) reported a median (range) FSFI score of 26 (2.8 to 34.8) in the surgery group (n=84, including Sigmoid, Davidov, Dupuytren, Vecchietti, and McIndoe vaginoplasty) versus 24.7 (2.6 to 34.4) in the Frank dilation group (n=26) (p=0.85), favouring surgery (not significant).

10 Kang (2020) reported a mean \pm SD FSFI score of 23.79 ± 3.57 in the surgery group (n=45, including Davidov and biomaterial graft vaginoplasty) versus 24.49 ± 4.51 in the Frank dilation group (n=88) (p=0.507), favouring Frank dilation (not significant).

15 Morcel (2013) reported a mean \pm SD FSFI score of 25.3 ± 8.0 in the surgery group (n=20, Sigmoid vaginoplasty) versus 25.3 ± 7.5 for the Frank dilation group (n=20) (p=1.0), which was equal.

Willemsen (2015) reported that 11% (n=7) of surgery patients were not sexually satisfied, due to deep dyspareunia. No FSFI score was reported.

20 Herlin (2018) did not report on sexual functioning.

Table 1: FSFI scores of included studies

Study	Surgery mean \pm SD cm	Number of participants	Frank dilation mean \pm SD cm	Number of participants	p-value
Callens (2012)	21.9 \pm 9.5	8 Baldwin, McIndoe and Vecchietti vaginoplasty	23.8 \pm 10.5	6	NS
Carrard (2012)	28.00 \pm 3.1	48 Sigmoid vaginoplasty	30.25 \pm 6.2	11	0.13
Cheikhelard (2018)	26 (2.8 to 34.8) median (IQR)	84 Sigmoid, Davidov, Dupuytren, Vecchietti, and McIndoe vaginoplasty	24.7 (2.6 to 34.4)	26	0.85
Kang (2020)	23.79 \pm 3.57	45 Davidov and biomaterial graft vaginoplasty	24.49 \pm 4.51	88	0.507
Morcel (2013)	25.3 \pm 8.0	20 Sigmoid vaginoplasty	25.3 \pm 7.5	20	1.0

25 **2. Anatomical outcomes:**

2.1 Vaginal length

Callens (2012) reported a mean \pm SD vaginal length of 9.1 ± 2.7 cm after surgery group (n=8, including Baldwin, McIndoe and Vecchietti vaginoplasty), versus 7.3 ± 1.3 cm after Frank dilation (n=6) (p=0.21), favouring surgery (not significant).

30 Cheikhelard (2018) reported a median (range) vaginal length of 11.3 (11-12) cm following Vecchietti vaginoplasty, 11 (6-15) cm following Sigmoid vaginoplasty, 12 (11-13) cm following McIndoe vaginoplasty, 8.5 (7-11) cm following Davidov vaginoplasty, 9.3 (8-12) cm

following Dupuytren vaginoplasty. The median (range) vaginal length for surgery overall (n=84) was 11 (6-15) cm versus 9.3 (5.5-12) cm after Frank dilation (n=26) (p=0.039), favouring surgery (significant).

5 Herlin (2018) reported a mean (95% CI) vaginal length of 7.4 (6.8–8.1) cm after surgery (n=54, McIndoe vaginoplasty), versus 7.3 (6.7–7.9) cm after Frank dilation (n=60) (p=1.0), which was equal.

10 Kang (2020) reported a mean ± SD vaginal length of 8.1 ± 1.59 cm after surgery (n=45, Davidov or with graft), versus 6.5 ± 2.04 cm after Frank dilation (n=88) (p=0.005), favouring surgery (significant).

15 Willemsen (2015) reported a mean (range) vaginal length of 8.4 (3-13) cm after surgery (n=86, Davidov vaginoplasty), 8.4 (4-13) cm when combined with Frank dilation, and 7.4 (4-11) cm when combined with other surgery versus 6.7 (1-13) cm after Frank dilation (n=75) and 7.2 (4-10) cm after Frank dilation combined with intercourse (n=5), which was equal.

Carrard (2012) and Morcel (2013) did not report on vaginal length.

20 **Table 2: Results of vaginal length (cm) of included studies**

Study	Surgery mean ± SD cm	Number of participants	Frank dilation Mean ± SD cm	Number of participants	p-value
Callens (2012)	9.1 ± 2.7	8 Baldwin, McIndoe and Vecchietti vaginoplasty	7.3 ± 1.3	6	0.21
Cheikhelard (2018)	11 (6-15) median (range)	84 Sigmoid, Davidov, Dupuytren, Vecchietti, and McIndoe vaginoplasty	9.3 (5.5-12) median (range)	26	0.039
Herlin (2018)	7.4 (6.8–8.1) mean (95% CI)	54 McIndoe	7.3 (6.7–7.9) mean (95% CI)	60	1.0
Kang (2020)	8.1 ± 1.59	45 Davidov and biomaterial graft vaginoplasty	6.5 ± 2.04	88	0.005
Willemsen (2015)	8.4 (3-13) mean (range)	68 Davidov vaginoplasty	6.7 (1-13) mean (range)	75	Not reported

2.2 Vaginal width

Only Cheikhelard (2018) reported a median (range) vaginal width of 3 (2-4) cm in all groups.

25 Callens (2012), Carrard (2012), Herlin (2018), Kang (2020), Morcel (2013), and Willemsen (2015) did not report on vaginal width.

3. Complications

30 Callens (2012) reported 3 (30%) complications in the surgery group (n=8, Baldwin, McIndoe, and Vecchietti). No complications were reported in the Frank dilation group. This favours Frank dilation (significance not reported).

Carrard (2012) reported 2 major complications in the surgery group (n=48, Sigmoid vaginoplasty). Two patients developed pelvic hematomas due to bleeding in the perineal

cleavage. Also, 5 minor complications were observed, which were: rectal injury (n=2), left tubal abscess (n=1), and prolapse of neovagina (n=2). No comparison was made with Frank dilation.

5 Herlin (2018) reported 35 (65%) complications after surgery (n=54, McIndoe vaginoplasty), of which 19 (35%) were shrinkage/stenosis, 13 (24%) were granulation tissue, 11 (20%) were transplant defect, 12 (22%) were infection, 8 (15%) were bleeding, and 2 (94%) were psychiatric trauma. Following Frank dilation (n=60), 21 (35%) complications were observed,
10 of which 15 (25%) were low compliance, 5 (8%) were urethral dilation, and 2 (3%) were vaginal prolapse. This favours Frank dilation (significance not reported).

15 Willemsen (2015) reported 9 events in 7 patients that underwent Davydov vaginoplasty, which were rectal perforation (n=4), liver necrosis (due to allergic reaction to narcotic gas) (n=1), adhesions between vagina and sigmoid (n=1), rectal prolapse (n=1), rectovaginal fistula (n=1), and bladder lesion (n=1). No comparison was made with Frank dilation.

Cheikhelard (2018), Kang (2020), and Morcel (2013) did not report on complications.

Important outcome measures

20 **4. Undesirable effects**

Only Carrard (2012) reported on undesirable effects. Vaginal discharge discomfort was reported in 23 patients (68%) after Sigmoid vaginoplasty (n=48), and in no patients after Frank dilation (n=11). Abdominal pain was observed in 22 patients (65%) following Sigmoid vaginoplasty, and in 1 patient (20%) following Frank dilation. Dyspareunia was observed in
25 24 patients (80%) after Sigmoid vaginoplasty, and in 2 patients (50%) after Frank dilation. This favours Frank dilations (significance was not reported).

Callens (2012), Cheikhelard (2018), Herlin (2018), Kang (2020), Morcel (2013), and Willemsen (2015) did not report on undesirable effects.

30

Comparison 2) Surgery versus intercourse dilation

Four studies reported on surgery versus intercourse dilation. In total, 213 women were included in the surgery group, including McIndoe, Baldwin, Williams, Davidov, Vecchieti, Sigmoid, and Dupuytren vaginoplasty, versus 66 women included in the intercourse dilation
35 group. Two of four studies report on sexual functioning of the neovagina after surgery compared to intercourse dilation, of which all report FSFI scores. All studies reported on vaginal length in cm, and one study reported on vaginal width. All studies reported on complications. No study reported on comparison of undesirable effects between Frank dilation and intercourse dilation.

40

Critical outcome measures

1. Sexual functioning

45 Callens (2012) reported a mean \pm SD FSFI score of 21.9 ± 9.5 for the surgery group (n=8, including Baldwin, McIndoe and Vecchietti vaginoplasty) versus 19.2 ± 4.9 for the intercourse group (n=2), favouring the surgery group (not significant, p-value was not mentioned).

50 Cheikhelard (2018) reported a median (range) FSFI score of 26 (2.8 to 34.8) in the surgery group (n=84, including Sigmoid, Davidov, Dupuytren, Vecchietti, and McIndoe vaginoplasty) versus 30.2 (7.8 to 34.8) in the intercourse group (n=20) (p=0.048), favouring the intercourse group (significant).

Carrard (2012), Herlin (2018), Kang (2020), Morcel (2013), and Willemsen (2015) did not report on sexual functioning of surgery versus intercourse dilation.

5 **Table 3: results of sexual functioning of included studies**

Study	Surgery mean \pm SD cm	Number of participants	Intercourse dilation mean \pm SD cm	Number of participants	p-value
Callens (2012)	21.9 \pm 9.5	8 Baldwin, McIndoe and Vecchietti vaginoplasty	19.2 \pm 4.9	2	NS
Cheikhelard (2018)	26 (2.8 to 34.8) median (IQR)	84 Sigmoid, Davidov, Dupuytren, Vecchietti, and McIndoe vaginoplasty	30.2 (7.8 to 34.8) median (IQR)	20	0.048

2. Anatomical outcomes:

2.1 Vaginal length

10 Callens (2012) reported a mean \pm SD vaginal length of 9.1 \pm 2.7 cm after surgery (n=8, Baldwin, McIndoe and Vecchietti vaginoplasty), versus 8.9 \pm 2.6 cm after intercourse dilation (n=9), which was equal (not significant, p-value was not mentioned).

15 Cheikhelard (2018) reported a median (range) vaginal length of 11.3 (11-12) cm following Vecchietti vaginoplasty, 11 (6-15) cm following Sigmoid vaginoplasty, 12 (11-13) cm following McIndoe vaginoplasty, 8.5 (7-11) cm following Davidov vaginoplasty, 9.3 (8-12) cm following Dupuytren vaginoplasty. The median (range) vaginal length for surgery overall (n=84) was 11 (6-15) cm versus 11 (6-12.5) cm after intercourse dilation (n=20) (p=1.00), which was equal.

20 Herlin (2018) reported a mean (95% CI) vaginal length of 7.4 (6.8–8.1) cm after surgery (n=54, McIndoe), versus 8.7 (7.9–9.5) cm after intercourse dilation (n=20) (p=0.07), favouring the intercourse group (not significant).

25 Willemsen (2015) reported a mean (range) vaginal length of 8.4 (3-13) cm after surgery (n=68, Davidov vaginoplasty), when combined with Frank dilation 8.4 (4-13) cm, and when combined with other surgery 7.4 (4-11) cm versus 7.7 (4-10) cm after intercourse dilation (n=17), which was equal (significance was not reported).

30 Carrard (2012), Kang (2020), and Morcel (2013) did not report on vaginal length.

Table 4: Outcomes of vaginal length (cm) of included studies

Study	Surgery mean \pm SD cm	Number of participants	Intercourse dilation mean \pm SD cm	Number of participants	p-value
Callens (2012)	9.1 \pm 2.7	8 Baldwin, McIndoe and Vecchietti vaginoplasty	8.9 \pm 2.6	9	0.07
Cheikhelard (2018)	11 (6-15) median (range)	84 Sigmoid, Davidov, Dupuytren, Vecchietti, and McIndoe	11 (6-12.5) median (range)	20	1.00

		vaginoplasty			
Herlin (2018)	7.4 (6.8–8.1) mean (95% CI)	54 McIndoe vaginoplasty	8.7 (7.9–9.5) mean (95% CI)	20	1
Willemsen (2015)	8.4 (3-13) mean (range)	68 Davidov	7.7 (4-10) mean (range)	17	Not reported

2.2 Vaginal width

Only Cheikhelard (2018) reported a median (range) vaginal width of 3 (2-4) cm in all groups.

- 5 Callens (2012), Carrard (2012), Herlin (2018), Kang (2020), Morcel (2013) and Willemsen (2015) did not report on vaginal width.

3. Complications

- 10 Callens (2012) reported 3 (30%) complications in the surgery group (n=8, Baldwin, McIndoe, and Vecchietti). No complications were reported in the intercourse dilation group.

- 15 Carrard (2012) reported 2 major complications in the surgery group (n=48, Sigmoid vaginoplasty). Two patients developed pelvic hematomas due to bleeding in the perineal cleavage. Also, 5 minor complications were observed, which were: rectal injury (n=2), left tubal abscess (n=1), and prolapse of neovagina (n=2). Significance was not reported.

- 20 Herlin (2018) reported 35 (65%) complications after surgery (n=54, McIndoe vaginoplasty), of which 19 (35%) were shrinkage/stenosis, 13 (24%) were granulation tissue, 11 (20%) were transplant defect, 12 (22%) were infection, 8 (15%) were bleeding, and 2 (94%) were psychiatric trauma. One (5%) complication was observed after intercourse dilation (n=20), which was low compliance. The p-value of the Pearson Chi-square test was $p < 0.00001$.

- 25 Willemsen (2015) reported 9 events in 7 patients that underwent Davydov vaginoplasty, which were rectal perforation (n=4), liver necrosis (due to allergic reaction to narcotic gas) (n=1), adhesions between vagina and sigmoid (n=1), rectal prolapse (n=1), rectovaginal fistula (n=1), and bladder lesion (n=1). Significance is not reported.

Cheikhelard (2018), Kang (2020), and Morcel (2013) did not report on complications.

- 30 *Important outcome measures*

4. Undesirable effects

No study reported on comparison of undesirable effects between Frank dilation and intercourse dilation.

- 35 **Comparison 3) Frank dilation versus intercourse dilation**

- 40 Four studies reported on Frank dilation versus intercourse dilation. In total, 169 women were included in the Frank dilation group, versus 66 women included in the intercourse dilation group. Two of four studies report on sexual functioning of the neovagina after surgery compared to intercourse dilation, of which all report FSFI scores. All studies reported on vaginal length in cm, and one study reported on vaginal width. Two studies reported on complications. No study reported on comparison of undesirable effects between Frank dilation and intercourse dilation.

Critical outcome measures

- 45 **1. Sexual functioning**

Callens (2012) reported a mean \pm SD FSFI score of 23.8 ± 10.5 for the Frank dilation group (n=6) versus 19.2 ± 4.9 for the intercourse group (n=2), favouring the intercourse group (not significant, p-value is not mentioned).

5 Cheikhelard (2018) reported a median (range) FSFI score of 24.7 (2.6 to 34.4) in the Frank dilation group (n=26), versus 30.2 (7.8 to 34.8) in the intercourse group (n=20), favouring Frank dilation (p=0.048).

10 Carrard (2012), Herlin (2018), Kang (2020), Morcel (2013), and Willemsen (2015) did not report on sexual functioning of Frank dilation versus intercourse dilation.

Table 5: results of sexual functioning of included studies

Study	Frank dilation mean \pm SD cm	Number of participants	Intercourse dilation mean \pm SD cm	Number of participants	p-value
Callens (2012)	23.8 ± 10.5	6	19.2 ± 4.9	2	NS
Cheikhelard (2018)	24.7 (2.6 to 34.4) median (range)	26	30.2 (7.8 to 34.8) median (IQR)	20	0.048

2. Anatomical outcomes:

15 2.1 Vaginal length

Callens (2012) reported a mean \pm SD vaginal length of 7.3 ± 1.3 cm after Frank dilation (n=6), versus 8.9 ± 2.6 cm after intercourse dilation (n=9), favouring intercourse dilation (p=0.21).

20 Cheikhelard (2018) reported a median (range) vaginal length of 9.3 (5.5-12) cm after Frank dilation (n=26) versus 11 (6-12.5) cm after intercourse dilation (n=20), favouring intercourse dilation (p=0.039).

25 Herlin (2018) reported a mean (95% CI) vaginal length of 7.3 (6.7–7.9) cm after Frank dilation (n=60), versus 8.7 (7.9–9.5) cm after intercourse dilation (n=20), favouring intercourse dilation (p=0.03).

30 Willemsen (2015) reported a mean (range) vaginal length of 6.7 (1-13) cm after Frank dilation (n=75) and 7.2 (4-10) cm after Frank dilation combined with intercourse versus 7.7 (4-10) cm after intercourse dilation (n=17), favouring intercourse dilation (significance was not reported).

Carrard (2012), Kang (2020), and Morcel (2013) did not report on vaginal length after intercourse dilation.

35 **Table 6: Outcomes of vaginal length (cm) of included studies**

Study	Frank dilation mean \pm SD cm	Number of participants	Intercourse dilation mean \pm SD cm	Number of participants	p-value
Callens (2012)	7.3 ± 1.3	6	8.9 ± 2.6	9	0.07
Cheikhelard (2018)	9.3 (5.5-12) median (range)	26	11 (6-12.5) median (range)	20	1.00
Herlin (2018)	7.3 (6.7–7.9) mean (95% CI)	60	8.7 (7.9–9.5) mean (95% CI)	20	1
Willemsen (2015)	6.7 (1-13) mean (range)	75	7.7 (4-10) mean (range)	17	Not reported

2.2 Vaginal width

Only Cheikhelard (2018) reported a median (range) vaginal width of 3 (2-4) cm in all groups.

Herlin (2018), Kang (2020), Willemsen (2015), Callens (2012), Carrard (2012), and Morcel (2013) did not report on vaginal width.

5 **3. Complications**

Callens (2012) reported no complications in the Frank dilation group or intercourse dilation group.

10 Cheikhelard (2018) reported 21 (35%) complications following Frank dilation (n=26), of which 15 (25%) were low compliance, 5 (8%) were urethral dilation, and 2 (3%) were vaginal prolapse. One (5%) complication was observed after intercourse dilation (n=20), which was low compliance. The p-value of the Pearson Chi-square test was p<0.00001.

15 Carrard (2012), Herlin (2018), Kang (2020), Morcel (2013), and Willemsen (2015) did not report on complications, between Frank dilation and intercourse dilation.

Important outcome measures

4. Undesirable effects

20 No study reported on comparison of undesirable effects between Frank dilation and intercourse dilation.

Level of evidence of the literature

Conclusions

25 All GRADE scores started at a low GRADE because all included studies were non-randomized, observational, comparative studies.

Comparison 1) Surgery versus Frank dilation

1. Sexual functioning

30 The level of evidence regarding the outcome measure sexual functioning was downgraded by one level because of conflicting results (inconsistency).

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of surgical intervention on sexual functioning when compared with Frank dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012), Carrard (2012), Cheikhelard (2018), Herlin (2018), Kang (2020), Morcel (2013), and Willemsen (2015)
-----------------------	--

2. Anatomical outcome

2.1 Vaginal length

35 The level of evidence regarding the outcome measure vaginal length was not further downgraded.

Low GRADE	Surgical intervention may increase vaginal length when compared with Frank dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012), Cheikhelard (2018), Herlin (2018), Kang (2020), and Willemsen (2015)
------------------	--

2.2 Vaginal width

40 The level of evidence regarding the outcome measure vaginal width was downgraded by one level because of number of included participants (n=146) (imprecision).

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of surgical intervention on vaginal width when compared with Frank dilation in patients with vaginal agenesis. Cheikhelard (2018)
-----------------------	--

3. Complications

The level of evidence regarding the outcome measure complications was not further downgraded.

Low GRADE	Surgical intervention may increase the risk of complications compared with Frank dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012), Carrard (2012), Herlin (2018), and Willemsen (2015)
------------------	---

5

4. Undesirable effects

The level of evidence regarding the outcome measure undesirable effects was downgraded by one level because of number of included participants (n=59) (imprecision).

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of surgical intervention on undesirable effects when compared with Frank dilation in patients with vaginal agenesis. Carrard (2012)
-----------------------	--

10 **Comparison 2) Surgery versus intercourse dilation**

1. Sexual functioning

The level of evidence regarding the outcome measure sexual functioning was downgraded by one level because of conflicting results (inconsistency).

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of surgical intervention on sexual functioning when compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012) and Cheikhelard (2018)
-----------------------	--

15 **2. Anatomical outcome**

2.1 Vaginal length

The level of evidence regarding the outcome measure complications was not further downgraded.

Low GRADE	Surgical intervention may not result in a greater increase of vaginal length when compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012), Cheikhelard (2018), Herlin (2018), Kang (2020), and Willemsen (2015)
------------------	---

20 **2.2 Vaginal width**

The level of evidence regarding the outcome measure vaginal width was downgraded by one level because of number of included participants (n=146) (imprecision).

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of surgical intervention on vaginal width when compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis. Cheikhelard (2018)
-----------------------	--

3. Complications

The level of evidence regarding the outcome measure complications was not further downgraded.

Low GRADE	Surgical intervention may increase the risk of complications compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012), Carrard (2012), Herlin (2018), and Willemsen (2015)
------------------	---

5

4. Undesirable effects

The level of evidence regarding the outcome measure vaginal width was downgraded by one level because of number of included participants (n=59) (imprecision).

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of surgical intervention on vaginal width when compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis. Carrard (2012)
-----------------------	--

10 **Comparison 3) Frank dilation versus intercourse dilation**

1. Sexual functioning

The level of evidence regarding the outcome measure sexual functioning was downgraded by one level because of conflicting results (inconsistency).

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of Frank dilation on sexual functioning when compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012) and Cheikhelard (2018)
-----------------------	---

15 2. Anatomical outcome

2.1 Vaginal length

The level of evidence regarding the outcome measure complications was not further downgraded.

Low GRADE	Intercourse dilation may increase vaginal length when compared with Frank dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012), Cheikhelard (2018), Herlin (2018), Kang (2020), and Willemsen (2015)
------------------	---

20 2.2 Vaginal width

The level of evidence regarding the outcome measure vaginal width was downgraded by one level because of number of included participants (n=146) (imprecision).

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of Frank dilation on vaginal width when compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis. Cheikhelard (2018)
-----------------------	---

3. Complications

25 The level of evidence regarding the outcome measure complications was downgraded by one level because of number of included participants (imprecision).

Very low	The evidence is very uncertain about the effect of Frank dilation on
-----------------	--

GRADE	complications when compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis. Callens (2012) and Cheikhelard (2018)
--------------	---

4. Undesirable effects

No evidence was found regarding the effect of Frank dilation on outcome undesirable effects when compared with intercourse dilation in patients with vaginal agenesis.

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

10 Voor de cruciale uitkomstmaat seksueel functioneren wordt geen klinisch relevant verschil gezien tussen de chirurgische interventie en de non-invasieve methodes (methode Frank en vaginale coitus). De algemene bewijskracht van de evidentie is dan ook zeer laag.

15 De vaginale lengte die bereikt wordt is mogelijk langer bij chirurgische interventie door middel van vaginale coitus dan bij methode Frank. Gezien de gelijke uitkomsten voor seksueel functioneren en het kleine verschil in vaginale lengte in de studies die een significant verschil rapporteren (maximaal 1,7 cm) wordt dit verschil in lengte niet als klinisch relevant geacht.

20 Voor de uitkomstmaat vaginale wijdte is alleen zeer lage graad evidence aanwezig. In de literatuur is er geen klinisch relevant verschil gevonden tussen de verschillende methodes.

25 Het complicatierisico is mogelijk hoger bij chirurgische interventies vergeleken met de methode Frank. Beschreven incidentie complicaties bij de chirurgische interventies verschilt, de complicaties die beschreven worden zijn ernstig.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

30 Het belangrijkste doel van het creëren van een neovagina bij vaginale agenesie is het mogelijk maken van penetratieve vaginale seks. Het moment om deze behandeling te starten zal daarom altijd zijn wanneer patiënte hiertoe de wens uitspreekt. Er is medisch gezien geen noodzaak voor het creëren van een vagina als patiënte dit niet wil.

35 Voor patiënten kunnen verschillende uitkomstmaten belangrijk zijn. De uitkomstmaat seksueel functioneren is voor patiënten de best te beoordelen uitkomstmaat en vaak ook de belangrijkste. De afweging welke eventuele bijwerkingen van behandeling hierbij acceptabel zijn voor patiënte kan per patiënt verschillen.

40 De methode Frank zal de patiënte, met begeleiding door de arts, thuis uitvoeren. Intrinsieke motivatie van de patiënte is hierbij van belang, aangezien er dagelijks met pelottes gewerkt moet worden. De vaginale coitus doet patiënte samen met haar partner, die dan ook betrokken dient te worden in het proces.

Patiënten komen initieel vaak met verzoek voor operatie met de gedachte dan snel resultaat te behalen. Echter ook de operatie vergt veelal nabehandeling met pelotte therapie.

45 Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen data beschikbaar over de precieze kosteneffectiviteit. Zowel bij de conservatieve als de chirurgische behandeling is de aanschaf van pelottes nodig. Als eerst een operatie wordt uitgevoerd, is de chirurgische behandeling uiteraard duurder.

- 5 Ook zijn bij zowel de conservatieve methode als bij de chirurgische interventies meerdere poliklinische controles nodig. Alleen bij de kleine subgroep waarbij conservatieve therapie uiteindelijk niet succesvol is en alsnog chirurgische behandeling nodig is met nazorg zullen de kosten hoger zijn dan directe chirurgische therapie. Aangezien er geen goede voorspellende factoren zijn voor het niet slagen van de conservatieve therapie is de werkgroep van mening dat dit geen argument kan zijn om direct over te gaan tot chirurgische interventie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 15 Conservatieve therapie is, met goede medische (en indien nodig psychische) begeleiding voor veel patiënten veilig en haalbaar. De psychische impact hiervan moet niet onderschat worden. Daarbij is begeleiding door een toegewijde en ervaren hulpverlener belangrijk. De vaginale coitus methode is uiteraard niet voor alle patiënten mogelijk.

- 20 De werkgroep is van mening dat met de beschikbare evidence er niet primair meerwaarde is van de chirurgische interventie. Waarschijnlijk zal dit slechts voor een klein aantal patiënten nodig zal zijn. Om voldoende kwaliteit te waarborgen van de interventie is het belangrijk dat deze zorg gecentreerd wordt. De zorg valt onder verzekerde zorg.

Aanbeveling

- 25 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies
Alleen op de cruciale uitkomstmaat complicaties wordt een mogelijk verschil beschreven, meest gunstig voor intercourse methode, gevolgd door methode Frank. Voor de uitkomstmaat seksueel functioneren is geen verschil beschreven. Voor de uitkomstmaat vaginale lengte is er een mogelijk verschil ten gunste van de chirurgische behandeling, dit wordt echter niet als klinisch relevant geacht.
- 30 Gezien het grote verschil in invasiviteit, kosten (hier niet apart onderzocht), het complicatierisico en nadelige effecten is de werkgroep van mening dat de chirurgische interventie niet geschikt is als eerstelijns therapie. Ook dient mee te worden gewogen dat postoperatief intensieve nazorg (met pelotte therapie) nodig is.

35

Gebruik bij voorkeur de methode Frank of de vaginale coitus methode voor het creëren van een neovagina bij patiënten met vaginale agenesie. Verwijs patiënten naar een ervaren en toegewijde hulpverlener voor de medische en psychosociale begeleiding.

Bespreek met patiënte dat er meerdere methodes zijn voor het creëren van een vagina bij vaginale agenesie.

Verwijs patiënten bij wie de conservatieve methode niet succesvol of niet mogelijk is naar een centrum met expertise in chirurgische methodes voor neovagina.

Kennislacunes

Geen kennislacunes geïdentificeerd.

Literatuur

- Callens N, De Cuypere G, Wolffenbuttel KP, Beerendonk CC, van der Zwan YG, van den Berg M, Monstrey S, Van Kuyk ME, De Sutter P; Belgian-Dutch Study Group on DSD, Dessens AB, Cools M. Long-term psychosexual and anatomical outcome after vaginal dilation or vaginoplasty: a comparative study. *J Sex Med.* 2012 Jul;9(7):1842-51.
- 5 Carrard C, Chevret-Measson M, Lunel A, Raudrant D. Sexuality after sigmoid vaginoplasty in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2012 Mar;97(3):691-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.015. Epub 2012 Jan 14. PMID: 22245530.
- Cheikhelard A, Bidet M, Baptiste A, Viaud M, Fagot C, Khen-Dunlop N, Louis-Sylvestre C, Sarnacki S, Touraine P, Elie C, Aigrain Y, Polak M; French MRKH Study Group. Surgery is not superior to dilation for the management of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a multicenter comparative observational study in 131 patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Sep;219(3):281.e1-281.e9.
- 10 Herlin M, Bay Bjørn AM, Jørgensen LK, Trolle B, Petersen MB. Treatment of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in Denmark: a nationwide comparative study of anatomical outcome and complications. *Fertil Steril.* 2018 Sep;110(4):746-753.
- 15 Kang J, Chen N, Song S, Zhang Y, Ma C, Ma Y, Zhu L. Sexual function and quality of life after the creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: comparison of vaginal dilation and surgical procedures. *Fertil Steril.* 2020 May;113(5):1024-1031.
- 20 Morcel K, Lavoué V, Jaffre F, Paniel BJ, Rouzier R. Sexual and functional results after creation of a neovagina in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a comparison of nonsurgical and surgical procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Jul;169(2):317-20.
- 25 Willemsen WN, Kluivers KB. Long-term results of vaginal construction with the use of Frank dilation and a peritoneal graft (Davydov procedure) in patients with Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. *Fertil Steril.* 2015 Jan;103(1):220-7.e1.

PA Module 3.3 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD)

Uitgangsvraag

- 5 Op basis van welke diagnoses is er een indicatie om de gonaden te verwijderen?

Inleiding

Vanwege een risico op maligniteit wordt in de oude richtlijn (uit 2012) een gonadectomie geadviseerd bij patiënten met primaire amenorroe en de aanwezigheid van Y-chromosoom materiaal zoals het partiele androgeen ongevoeligheidssyndroom (PAOS) en mozaïekvormen van Turnersyndroom. Bij het complete androgeen ongevoeligheidssyndroom (CAOS) kan deze ingreep uitgesteld worden tot de jongvolwassen leeftijd. Er blijft echter discussie over hoe groot de risico's op maligniteit zijn, en wanneer dit optreedt. De werkgroep wilde graag weten of er nieuwe literatuur is verschenen die meer duidelijkheid geeft in welke situatie/ bij welke aandoeningen een preventieve gonadectomie gerechtvaardigd is.

Search and select

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

20 Which diagnoses do or do not indicate a gonadectomy in patients with primary amenorrhea?

P: patients with primary amenorrhea

I: presence of prognostic factors (underlying genetic conditions, such as Turner syndrome, XY- DSD, CAOS, PAOS or virilization)

C: absence of prognostic factors (no genetic condition or virilization)

25 **O:** (Risk of) gonadal tumour/ germ cell tumour, early-stage malignancy

Relevant outcome measures

30 The guideline development group considered (risk of) gonadal tumor/ germ cell tumor, as a critical outcome measure for decision making; and early-stage malignancy as an important outcome measure for decision making.

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

35 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until March 19th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 111 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) studies reporting on prognostic factors of gonadal tumours/germ cell tumours and/or early-stage malignancies in patients with primary amenorrhea. 16 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 16 studies were excluded (see Table of excluded studies), and no studies were included.

45 Results

There were no studies included in the analysis of the literature, therefore no systematic literature analysis was performed.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

Op basis van de literatuursearch werden geen vergelijkende studies geïdentificeerd die voldeden aan de PICO. Nieuwe beschrijvende studies, zoals uit de oorspronkelijke module van 2012, waarin primaire amenorroe als voorspellende factor voor een gonadale tumor of kiemceltumor wordt onderzocht, werden niet gevonden. Wel zijn er kleine, beschrijvende cohortstudies gepubliceerd over diverse DSD-aandoeningen en de daarbij behorende risico's op kiemceltumoren. Het gedetailleerd behandelen van dit onderwerp valt buiten deze richtlijn. Voor meer informatie wordt verwezen naar hoofdstuk 8 van de multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek bij disorders of sex development (DSD)'. Deze module benoemt kort de belangrijkste overwegingen over het verrichten van een gonadectomie bij patiënten met primaire amenorroe.

In het algemeen kan worden gesteld dat bij patiënten met een primaire amenorroe bij wie Y-chromosoom materiaal aantoonbaar is, diverse aandoeningen het risico op kiemceltumoren verhogen. Bij 46,XX DSD is er geen verhoogd risico.

Een review van Wolffenbuttel et al (2016) toont verschillende geschatte tumorrisico's per DSD-subgroep, waarbij ook genoemd wordt dat andere factoren meegenomen moeten worden in een besluit over eventuele profylactische gonadectomie zoals leeftijd van de patiënt, de anatomische positie en endocrien potentiaal van de gonade en mogelijkheid van surveillance/screening. De timing van de gonadectomie is niet eenduidig en hangt onder andere af van het geanticipeerde risico op maligne ontaarding. Wanneer een gonadectomie verricht wordt, dient het weefsel beoordeeld te worden door een patholoog met expertise op dit gebied.

Bij patiënten met een mozaïek Turner syndroom (45,X/46,XY) wordt het risico op een kiemceltumor geschat op 15-36% (Dendrinis et al. 2015; Dabrowski et al 2020). Eerder werd gedacht dat vrouwen zonder virilisatie een lager risico hadden maar verschillende meer recente studies hebben dit niet bevestigd en laten zien dat ook zij een aanzienlijk risico hebben op kiemceltumoren (Cools et al 2011; Debo et al 2021; Dendrinis et al 2015). Het is om deze reden belangrijk om vervolgonderzoek naar mozaïcisme in te zetten bij patiënten met het Turner syndroom; bij afwezigheid van Y-chromosoom materiaal is het tumorrisico afwezig en gonadectomie niet geïndiceerd. De kiemceltumoren zijn voornamelijk gonadoblastomen; maligniteiten (dysgerminomen) zijn zeldzamer (geschat 3-10% o.b.v. case reports/series met mogelijk publicatie bias) (Dabrowski et al 2020; Dowlut-McElroy 2022)

Als meisjes met 45,X/46,XY zich presenteren met primaire amenorroe is er doorgaans sprake van hypergonadotroop hypogonadisme en zijn de gonaden niet (meer) functioneel. Bij jongere, prepuberale meisjes, is het belangrijk om te beseffen dat er wel sprake kan zijn van residuele gonadale functie. Zowel spontaan begin van de puberteit, spontane menarche en zelfs zwangerschap zijn beschreven (Dabrowski et al 2020; Landin-Wilhelmsen et al 2004).

Bij het complete androgeen ongevoeligheidssyndroom (CAOS) lijkt het tumorrisico nauwelijks verhoogd tot aan jongvolwassen leeftijd (Cools, 2017; Tack, 2018). Bij adolescenten/volwassenen wordt het risico op in situ kiemceltumoren en preneoplastische veranderingen geschat op 10-15% maar maligne ontaarding lijkt zeldzaam (Cools et al 2017; Tack et al 2018). De data zijn beperkt en gebaseerd op de pathologische beoordeling van preventief verwijderde testes.

Het is inmiddels gebruikelijk een gonadectomie pas te verrichten aan het einde van de puberteit. Op deze manier kan een spontane thelarche gezien worden (perifere conversie van endogene testosteron naar oestradiol) en is er nog geen indicatie voor hormoonsuppletie. Ook geeft dit de mogelijkheid tot shared-decision-making met de patiënt zelf;

eigen voorkeur en beslissing ten aanzien van gonadectomie zijn belangrijke onderdelen voor de kwaliteit van leven (Duranteau et al 2021).

5 Bij PAOS verschillen de strategieën ook wereldwijd ten aanzien van het verrichten van een gonadectomie. Veel DSD-centra adviseren patiënten met PAOS een preventieve gonadectomie, maar ook hier lijkt steeds meer ruimte te komen voor shared-decision-making en de testes in situ te laten mits goede screening op (pre)maligne afwijking mogelijk is zoals met echografie en gonadale biopsies (Tack et al. 2018). Meisjes dienen geïnformeerd te worden over de kans op virilisatie in de puberteit.

10

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Voor patiënten is het belangrijk adequate informatie te krijgen over het individuele risico op maligne ontaarding. Wanneer dit risico hoog is, is een preventieve ingreep geïndiceerd ten behoeve van gezondheidswinst. Ook is het belangrijk om patiënten te informeren over de mogelijkheden en beperkingen van monitoring als de gonaden in situ worden gelaten. Met 15 bepalen van tumormarkers in serum en met beeldvorming (echo, MRI) kan niet betrouwbaar worden gescreend op premaligne afwijkingen (Dabrowski et al 2020; Dowlut-McElroy 2022; Cools et al 2017). Met deze informatie in de counseling kan veel duidelijk worden. In het 20 geval van het (complete/partiele) androgeen ongevoeligheidsyndroom is shared-decision-making van belang. Als het medische verantwoord is (na adequate counseling, wanneer surveillance mogelijk is) kunnen de gonaden niet, of pas later verwijderd worden.

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen data over kosteneffectiviteit op dit gebied.

25

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Een preventieve ingreep verrichten ten behoeve van gezondheidswinst is over het algemeen geaccepteerd; gonadectomie op medische indicatie zal dus algemeen aanvaard worden. Het is van groot belang dat de diagnostiek/ informatievoorziening/ begeleiding/ behandeling en 30 pathologische beoordeling in een daartoe gespecialiseerd (DSD) centrum plaatsvindt, aangezien het gaat om zeldzame problematiek.

Aanbevelingen

Er is geen literatuur gevonden waarin is gekeken naar algemeen onderliggende genetische 35 aandoeningen bij meisjes met primaire amenorroe als voorspellende factor voor het optreden van een gonadale tumor of kiemceltumor, of voorstadium van een maligniteit. Dit heeft er mee te maken dat er alleen beschrijvende cohortstudies zijn gepubliceerd over diverse DSD-aandoeningen. Waarschijnlijk is er te weinig patiëntdata om een prognostische analyse uit te voeren. De aanbevelingen zijn dan ook gebaseerd op de overige literatuur, 40 waaronder de beschrijvende studies en expert opinion.

Verwijs patiënten met een primaire amenorroe met aanwezigheid van Y-chromosoom materiaal naar een DSD- centrum voor counseling en behandeling.

Voer een gonadectomie uit in een DSD-centrum bij patiënten met primaire amenorroe met aanwezigheid van Y-chromosomaal materiaal waarbij het risico op kiemceltumoren evident verhoogd is, zoals bij XY gonadale dysgenese en Y-cel lijn mozaïekvormen van [Turnersyndroom](#).

Het gedetailleerd behandelen van dit onderwerp valt buiten deze richtlijn. Voor meer informatie wordt verwezen naar hoofdstuk 8 van de multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek bij disorders of sex development (DSD)'.

Kennislacunes

- 5 Wat is de prognostische waarde van verschillende onderliggende genetische aandoeningen bij meisjes met primaire amenorroe voor het voorspellen van het risico op een gonadale tumor of kiemceltumor, of een voorstadium maligniteit?

Literatuur

- 10 Cools, M., Drop, S. L., Wolffenbuttel, K. P., Oosterhuis, J. W., & Looijenga, L. H. (2006). Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr.Rev.*, 27, 468-484.
- 15 Cools M, Looijenga L. Update on the Pathophysiology and Risk Factors for the Development of Malignant Testicular Germ Cell Tumors in Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev.* 2017;11(4):175-181.
- 15 Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebek P, Van Laecke E, Drop SL, Lebl J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP; Mosaicism Collaborative Group. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):E1171-80.
- 20 Dabrowski E, Johnson EK, Patel V, Hsu Y, Davis S, Goetsch AL, Habiby R, Brickman WJ, Finlayson C. Turner Syndrome with Y Chromosome: Spontaneous Thelarche, Menarche, and Risk of Malignancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020 Feb;33(1):10-14. doi: 10.1016/j.jpag.2019.08.011. Epub 2019 Aug 26.
- 25 Dendinos ML, Smorgick N, Marsh CA, Smith YR, Quint EH. Occurrence of Gonadoblastoma in Patients with 45,X/46,XY Mosaicism. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Jun;28(3):192-5.
- Diagnostiek bij Disorders of Sex Development. Multidisciplinaire richtlijn. Richtlijn Diagnostiek bij DSD juni 2017. VKGN URL: [\[https://www.vkgn.org/files/4608/Richtlijn%20DSD2017.pdf\]](https://www.vkgn.org/files/4608/Richtlijn%20DSD2017.pdf)
- 30 Dowlut-McElroy T, Gomez-Lobo V. Gonadectomy in Individuals with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: Fertility Considerations. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022 Aug;35(4):415-416.
- 35 Duranteau L, Rapp M, van de Griff TC, Hirschberg AL, Nordenskjöld A; dsd-LIFE group. Participant- and Clinician-Reported Long-Term Outcomes After Surgery in Individuals with Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021 Apr;34(2):168-175.
- Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Hanson C, Hanson L. Spontaneous pregnancies in a Turner syndrome woman with Y-chromosome mosaicism. *J Assist Reprod Genet.* 2004 Jun;21(6):229-30.
- 40 Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, Hannema SE, Audi L, Köhler B, Holterhus PM, Riedl S, Wisniewski A, Flück CE, Davies JH, T'Sjoen G, Lucas-Herald AK, Evliyaoglu O, Krone N,

Iotova V, Marginean O, Balsamo A, Verkauskas G, Weintrob N, Ellaithi M, Nordenström A, Verrijn Stuart A, Kluivers KB, Wolffenbuttel KP, Ahmed SF, Cools M. Management of Gonads in Adults with Androgen Insensitivity: An International Survey. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(4):236-246.

- 5 Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, Biermann K, Hoebeke P, Cools M, Looijenga LH. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol*. 2016 Dec;12(6):411-416.

Startpagina - Urine-incontinentie (UI) bij vrouwen

Beoordeeld: september '23

Updates:

- 5 In 2020-2023 zijn de volgende updates gepubliceerd, of nog in ontwikkeling:
- Hoofdstuk 17 Medicatie bij aandrangincontinentie (in ontwikkeling, zie onder)
 - [Hoofdstuk 18.2 TENS en PTNS bij aandrangincontinentie](#) (gepubliceerd 30-06-2023)
 - Hoofdstuk 18.3 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie (in ontwikkeling, zie onder)
- 10
- Hoofdstuk 18.6 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie (in ontwikkeling, zie onder)

Waar gaat deze richtlijn over?

15 Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor vrouwen met urine-incontinentie (UI). In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De verschillende onderzoeken die ingezet kunnen worden bij vrouwen met UI
 - Het geven van voorlichting aan vrouwen met UI
 - De effectiviteit van verschillende behandelmogelijkheden bij UI (leefstijlinterventies, fysiotherapeutische behandelingen, medicamenteuze behandelingen en operatieve ingrepen)
- 20
- De mogelijke consequenties van andere, gelijktijdig voorkomende aandoeningen op het verloop bij (onderzoek en behandeling van) UI
 - De mogelijke gevolgen van UI op arbeid
 - Incontinentie-absorptiematerialen en huidverzorging
- 25
- De rol van (continentie)verpleegkundigen bij de zorg aan vrouwen met UI
 - De organisatie van de zorg bij UI
 - De kosteneffectiviteit van de aanbevelingen in deze richtlijn

Voor wie is de richtlijn bedoeld?

30 Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor vrouwen met urine-incontinentie.

Voor patiënten

35 Urine-incontinentie betekent het verliezen van urine op ongewilde momenten. Er zijn twee soorten urineverlies: aandrang-incontinentie (ook wel urge-incontinentie genoemd) en inspannings-incontinentie (ook wel stressincontinentie genoemd). Beide vormen kunnen ook gelijktijdig voorkomen; dit heet gemengde incontinentie. Urine-incontinentie komt bij vrouwen veel voor. Ruim de helft van de volwassen vrouwen is wel eens incontinent voor urine en een kwart van de vrouwen heeft hier aanzienlijk last van.

40 Bij aanverwante informatie is een patiëntenfolder over urine-incontinentie te vinden.

Meer informatie over urine-incontinentie bij vrouwen is te vinden op Thuisarts:

<http://www.thuisarts.nl/urineverlies-bij-vrouwen>

45

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de gynaecologen, urologen, huisartsen, fysiotherapeuten, specialisten ouderengeneeskunde, continetieverpleegkundigen en bedrijfsartsen. Bij de ontwikkeling van de richtlijn is tevens de patiëntenvereniging Stichting Bekkenbodem

50

Patiënten (SPB) geraadpleegd. In samenwerking met hen is door middel van een vragenlijst bij patiënten met urine-incontinentie geïnventariseerd wat de knelpunten zijn in de terugkeer naar het werk.

5

UI Hoofstuk 17 Medicatie bij aandrangincontinentie

Uitgangsvraag

5 Wat is de effectiviteit van medicamenteuze behandeling op aandrangincontinentie bij vrouwen?

Inleiding

10 Vrouwen met aandrangincontinentie starten vaak met bekkenfysiotherapie in de eerste lijn. Hierbij wordt naast uitleg en oefentherapie ook vaak blaastraining toegepast. Als er onvoldoende verbetering van klachten bereikt wordt, is medicamenteuze behandeling de eerste behandelkeuze. Er zijn verschillende medicament beschikbaar, waarbij de meeste keuze is in antimuscarinica. Deze preparaten verschillen in farmacokinetische eigenschappen zoals vetoplosbaarheid en halfwaardetijd, maar hebben vergelijkbare bijwerkingen zoals droge mond, wazig zien, vermoeidheid of veranderde cognitieve functie. Daarnaast is er sinds een aantal jaar een beta3adrenoreceptor agonist beschikbaar, mirabegron, die een gunstiger bijwerkingen profiel lijkt te hebben. Met behulp van onderstaande PICO wordt een antwoord gezocht op bovenstaande vraag.

Search and select

20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness of treatment with anticholinergic medication or beta3-agonist, compared with placebo or no treatment in women with urge urinary incontinence on the outcome measures urge incontinence symptoms, adverse events, and quality of life?

25 **P:** Women with urge urinary incontinence
I: Anticholinergic medication (i.e., darifenacine, fesoterodine, tolterodine, solifenacine, oxybutinine) or beta3-agonist (i.e., mirabegron) with or without bladder training
C: Placebo / no treatment
O: Effect on incontinence (i.e. urge incontinence episodes), adverse events, quality of life
30 life (measured as patient related outcome measure)

Relevant outcome measures

35 The guideline development group considered urge incontinence episodes and quality of life as a critical outcome measure for decision making; and adverse events as an important outcome measure for decision making.

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

40 If urge incontinence symptoms were measured with Urinary Distress Inventory (UDI), the working group defined a difference of 8 points as a minimal clinically (patient) important difference. In all other cases, a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes or a 0.5 standard deviation (reported as SMD) for continuous outcomes was taken as a minimal clinically important difference for other outcome measures.

Search and select (Methods)

Search strategy in 2011

45 The 2011 version of this guideline was an adaptation of the NICE guideline from 2006. Hence, the literature search was based on the search from the NICE Urinary incontinence guideline from 2006 (NICE, 2006) and the updated version of the ICS guideline from 2009 (Abrams, 2009), that was published during the project. In total, 44 RCTs were selected.

These studies included both males and females, and other comparisons were of interest. Therefore, these studies were not included in the summary of literature below.

Search strategy in 2021

- 5 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 1st, 2006 to April 2nd, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 210 hits for SRs.
- 10 Studies were selected based on the following criteria:
- Women with urge incontinence.
 - Pharmacological intervention with anticholinergic medication (i.e., darifenacine, fesoterodine, tolterodine, solifenacine, oxybutinine) or beta3-agonist (i.e., mirabregon) with or without bladder training.
 - 15 - Comparison with placebo or no treatment.
 - Investigated at least one of the outcomes as reported in the PICO.

In total nineteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eighteen studies were excluded (see Table of excluded studies), and one SR was included. After selecting the most relevant SR, an updated version of the literature search was performed to select relevant RCTs that were published since the included SRs (i.e., searched from 01-01-2018 until 02-04-2021). In total, a title abstract selection of 110 RCTs was performed. Initially, 4 RCTs were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 3 RCTs were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 1 RCT was included. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

20

25

Results

One systematic review (including twelve studies of interest) was included in the analysis of the literature, and one study which used individual patient data of 10 RCTs. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

30

Summary of literature

Description of studies

35 Balk (2018) performed an update of a previous systematic review from 2012 (Shamliyan, 2012), which evaluated comparisons of nonsurgical treatments for urinary incontinence (UI) in (adult) women. Several comparisons were updated by Balk (2018), of which we here report the comparison 'What are the benefits and harms of pharmacological treatments of UI in women, and how do they compare with each other?'. All studies that were included in the review of by Shamliyan (2012) were eligible for inclusion. Balk (2018) extended the literature search from 01-01-2011 to 04-12-2017 to identify relevant new studies. The search was conducted in MEDLINE, the Cochrane Central Trials Registry, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and Embase databases. Data was selected based on the predefined PICO, a follow-up period of minimal weeks, and only RCTs for effectiveness outcomes (i.e., urge incontinence and quality of life). All relevant data was extracted for the individual studies. The Cochrane risk of bias tool was used to assess the individual risk of bias in the included studies. The total body of evidence was assessed per comparison, per outcome measure with the AHRQ Methods Guide. The primary outcomes of interest were UI outcomes (i.e., cure, improvement, and satisfaction). Other outcomes of interest were quality of life and adverse events. In total, 12 studies (with n=3845, mean age of 52 years) were included in the comparison of interest (i.e., anticholinergics (a 2nd line treatment used

40

45

50

primarily for urgency UI) vs. placebo treatment). Of them, 6 studied a comparison with *oxybutynin*, 4 with *tolterodine*, 1 with *fesoterodine*, and 1 with *solifenacin*. A limitation of the current SR was that outcomes were not described per individual study, only per comparison.

5 Yokoyama (2018) performed a pooled analysis of individual patient data from 10 identically
designed RCTs. These RCTs were double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies
over a period of 12 weeks. Patients were randomized to receive *fesoterodine* or placebo
treatment. Women aged above 65 years were included if they met the other inclusion
10 criteria; overactive bladder (OAB) symptoms for a minimum of 6 months with >0 UUI
episodes/24 h at baseline in a bladder diary. The primary aim was the change from baseline
to week 12 in the number of UUI episodes/24 h. Other outcomes of interest were changes
(baseline to 12 weeks) in OAB-q scores for symptom bother and HRQOL scales, and
treatment related adverse events. In total data of 1004 patients (i.e., without hypertension)
were used in the current summary of literature. Of them, 623 patients received *fesoterodine*
15 and 381 placebo treatment. A limitation of the current study is that it was designed to
identify difference between females with hypertension and without. However, the current
summary of literature used only data of women without hypertension. Furthermore, no data
was reported about the number of patients who were lost to follow and/or dropped out
during the study period.

20

Results

The outcomes are described below per comparison and per outcome, based on the SR of Balk (2018).

25 The crucial outcome urge incontinence symptoms was described as cure, improvement,
and/or satisfaction. This was defined as follows.

- The outcome 'cure' was defined as absence of incontinence episodes in bladder diaries,
negative pad stress, or no abnormalities noted on urodynamics.
- The outcome 'improvement' was defined as improvement in reduction of frequency and
severity of incontinence episodes by >50%; reduction in pad stress test by >50%; reduction
30 in restrictions of daily activities due to incontinence; women's perception of improvement in
their bladder condition.
- The outcome 'satisfaction' was not defined. However, it was mentioned that it was
assessed with several validated tools, including the Overactive Bladder Symptom Score, the
Benefit, Satisfaction with Treatment, and Willingness, the Estimated Percent Improvement,
35 or the Global Perception of Improvement.

The other crucial outcome quality of life was defined as subject's reports about emotional,
physical, and social wellbeing. The important outcome adverse events was defined as any
harmful and undesired effect in treated subjects.

40

Outcomes (i.e., changes in UUI episodes/24h, QoL, AE) of the study of Yokoyama (2018)
were added in the comparison '*fesoterodine vs. placebo*'.

1. Oxybutynin vs. placebo

45 This comparison was of interest in six studies of the SR (Burgio, 1998; Gittelman, 2014;
Moore, 1990; Sand, 2012 Szonyi, 1995; Thuroff, 1991).

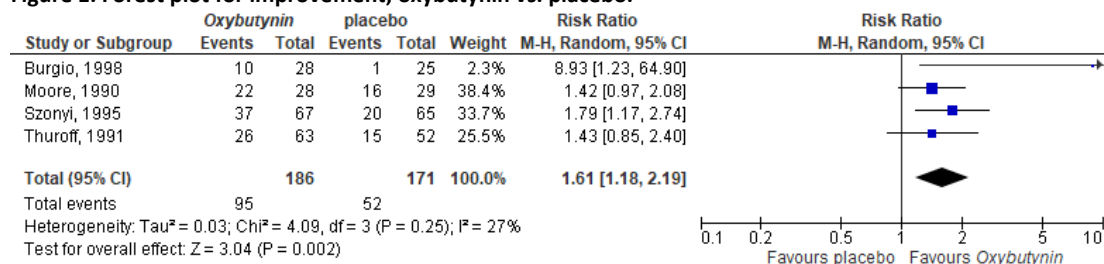
1.1 Cure

50 The outcome 'cure' was reported in one of the included studies (Moore, 1990). Only patients
in the intervention group (5/28 (18%)) achieved this outcome after 4 weeks. This resulted in
an RR of 9.90 (95%CI 0.60 to 169.90), with risk difference of 0.15 (95%CI 0.07 to 0.23).

1.2 Improvement

Improvement in UI was reported in four of the included studies (Moore, 1990; Szonyi, 1995; Burgio, 1998; Thuroff, 1991). Overall, 95/186 (51%) patients treated in the intervention group achieved this outcome, compared with 52/171 (30%) in the placebo group. This resulted in a pooled RR of 1.61 (95%CI 1.18 to 2.19), favoring the oxybutynin group, see Figure 1. The risk difference was 0.22 (95%CI 0.13 to 0.32).

Figure 1. Forest plot for improvement; oxybutynin vs. placebo.



10

1.3 Satisfaction

The study of Gittelman (2014) reported weekly incontinence episodes. More improvement in total (stress and urge) weekly incontinence episodes were shown for the intervention group (n=115) compared with the control group (n=112; mean changes -16.8 vs. -13.8). This resulted in a standardized mean difference of -0.19 (95%CI -0.45 to 0.07), in favor of the intervention group.

The study of Sand (2012) reported daily urinary incontinence episodes. More improvement in total (stress and urge) weekly incontinence episodes were shown for the intervention group (n=352) compared with the control group (n=352; mean changes -3.0 vs. -2.5). This resulted in a standardized mean difference of -0.17 (95%CI -0.32 to -0.02), in favor of the intervention group.

1.4 Quality of life

This was assessed with 2 questionnaires: Impact Questionnaire (IIQ) and the King's Health Questionnaire (KHQ) in one of the included studies (Sand, 2012). Scores improved more in the intervention group (n=352) after 12 weeks, compared with the control group (n=352). However, as only scores of subscales were reported for the KHQ, it was not possible to calculate the overall mean difference. This was possible for the IIQ, resulting in a standardized mean difference of -8.32 (95%CI -8.78 to -7.86), favoring the intervention group.

1.5 Adverse events

The occurrence of any AE was reported in Gittelman (2014) and Sand (2012). Gittelman (2014) reported that an AE occurred in 89/143 (62%) patients in the intervention group, compared with 75/155 (48%) in the control group. Urinary tract infection and dry mouth were most common in the intervention group vs. placebo, respectively (13 vs. 7 and 7 vs. 4).

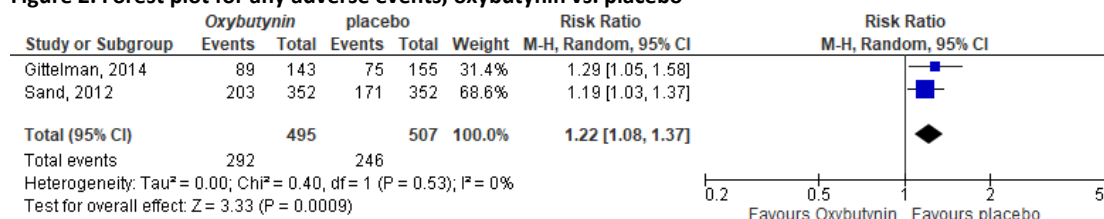
40

Sand (2012) reported that an AE occurred in 203/352 (58%) patients in the intervention group, compared with 171/352 (49%) in the control group. Dry mouth was most common in the intervention group vs. placebo, respectively (26 vs. 10).

The pooled RR was 1.22 (95%CI 1.08 to 1.37), meaning higher risk on AE in the intervention group, see Figure 2. The risk difference was 0.11 (95%CI 0.04 to 0.17).

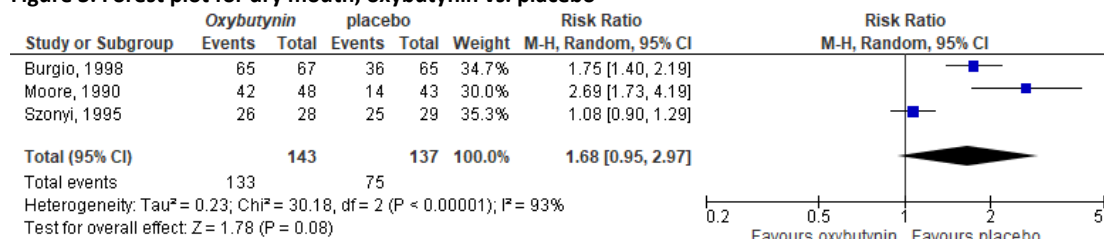
45

Figure 2. Forest plot for any adverse events; oxybutynin vs. placebo



- 5 Three other studies reported only outcomes per AE. The AE ‘dry mouth’ was the most common AE, see Figure 3. The pooled RR was 1.68 (95%CI 0.95 to 2.97), meaning higher risk on dry mouth in the intervention group. The risk difference was 0.34 (95%CI 0.07 to 0.62).

Figure 3. Forest plot for dry mouth; oxybutynin vs. placebo



10

Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level “high”. Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

15

The level of evidence regarding the outcome measures **urge incontinence symptoms (i.e., cure)**, was downgraded by 2 levels because imprecision (95%CI of the mean difference includes no significant effect (RR=1), no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25), and not meeting the optimal information size).

20

The level of evidence regarding the outcome measures **urge incontinence symptoms (i.e., improvement)**, was downgraded by 2 levels because imprecision (95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25), and not meeting the optimal information size).

25

The level of evidence regarding the outcome measures **urge incontinence symptoms (i.e., satisfaction (weekly))**, was downgraded by 2 levels because imprecision (95%CI of the mean difference includes no significant effect, no clinically relevant effect (SMD<0.5), and not meeting the optimal information size).

30

The level of evidence regarding the outcome measures **urge incontinence symptoms (i.e., satisfaction (daily))**, was downgraded by 2 levels because imprecision (95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (SMD<0.5), and not meeting the optimal information size).

35

The level of evidence regarding the outcome measures **quality of life** was downgraded by 1 level because of imprecision (not meeting the optimal information size).

40

The level of evidence regarding the outcome measures **adverse events (i.e., any AE)**, was downgraded by 2 levels because of imprecision (95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25), and not meeting the optimal information size)

- 5 The level of evidence regarding the outcome measures **adverse events (i.e., dry mouth)**, was downgraded by 2 levels because of imprecision (95%CI of the mean difference includes no significant effect (RR=1), no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25) and not meeting the optimal information size).

10 **Conclusions**

Low GRADE	Oxybutynin may reduce urge incontinence symptoms (i.e., cure, improvement) when compared with placebo in women with urge incontinence. <i>Sources: Burgio, 1998; Moore, 1990; Szonyi, 1995; Thuroff, 1991</i>
------------------	---

Low GRADE	Oxybutynin may result in little to no difference in urge incontinence symptoms (i.e., satisfaction) when compared with placebo in women with urge incontinence. <i>Sources: Gittelman, 2014; Sand, 2012.</i>
------------------	--

Moderate GRADE	Oxybutynin likely increases quality of life when compared with placebo in women with urge incontinence. <i>Sources: Sand, 2012.</i>
-----------------------	---

Low GRADE	Oxybutynin may result in little to no difference in the occurrence of any adverse events when compared with placebo in women with urge incontinence. <i>Sources: Gittelman, 2014; Sand, 2012.</i>
------------------	---

Low GRADE	Oxybutynin may increase adverse events (i.e., dry mouth) when compared with placebo in women with urge incontinence. <i>Sources: Khallur, 2004; Rogers, 2008.</i>
------------------	---

15

2. Tolterodine vs. placebo

This comparison was of interest in four studies (Khallur, 2004; McMicheal, 2013; Rogers, 2008;2009) of the SR. However, insufficient data was reported in the study of McMicheal (2013), and therefore this study was removed from the analysis.

20

2.1 Cure

The outcome ‘cure’ was reported in one of the included studies (Rogers, 2008). More patients in the intervention group (115/202 (57%)) achieved this outcome after 12 weeks, compared with the placebo group (89/211 (42%)). This resulted in an RR of 1.40 (95%CI 0.90 to 1.60), with risk difference of 0.06 (95%CI 0.02 to 0.10).

25

2.2 Improvement

The outcome 'improvement' was reported in one of the included studies (Rogers, 2009). More patients in the intervention group (79/202 (39%)) achieved this outcome after 12 weeks, compared with the placebo group (58/211 (27%)). This resulted in an RR of 1.40 (95%CI 1.10 to 1.90), with risk difference of 0.08 (95%CI 0.03 to 0.13).

5

2.3 Satisfaction

This outcome was not reported in the studies for the current comparison.

2.4 Quality of life

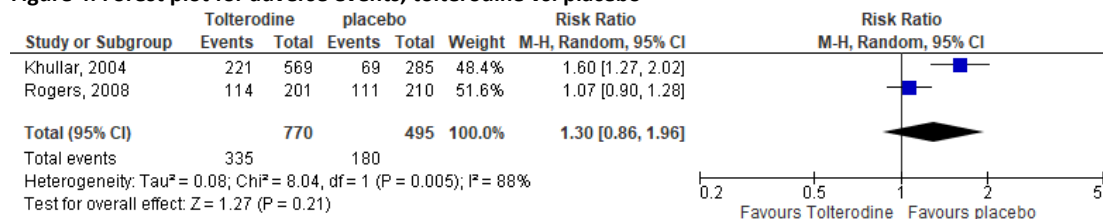
10 This outcome was described in two of the included studies (Khullar, 2004; Rogers, 2009). However, only outcomes of subscales were reported by both studies, and therefore, no effect estimate could be obtained. In the individual trial of Khullar (2004) it is mentioned that quality of life improved more in all subscales in the intervention group compared with the control group. This was also shown in the study of Rogers (2009).

15

2.5 Adverse events

20 The occurrence of any AE was reported in two of the included studies (Khullar, 2004; Rogers, 2008). Khullar (2004) reported 221/569 (39%) AEs in the intervention group, compared with 69/285 (24%) in the placebo group. Rogers (2008) reported 114/201 (57%) AEs in the intervention group, compared with 111/210 (53%) in the placebo group. The pooled estimate resulted in a RR of 1.30 (95%CI 0.86 to 1.96), meaning a higher risk on any AE in the intervention groups. The risk difference was 0.10 (95%CI -0.01 to 0.20), see Figure 4.

Figure 4. Forest plot for adverse events; tolterodine vs. placebo



25

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measures **quality of life** could not be assessed with GRADE. Since no effect estimate could be provided.

30

The level of evidence regarding the outcome measures **urge incontinence symptoms (i.e., cure)** was downgraded by 2 levels because imprecision (95%CI of the mean difference includes no significant effect (RR=1), no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25), and not meeting the optimal information size).

35

The level of evidence regarding the outcome measures **urge incontinence symptoms (i.e., improvement)** was downgraded by 2 levels because imprecision (95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25), and not meeting the optimal information size).

40

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by 2 levels because imprecision (95%CI of the mean difference includes no significant effect (RR=1), no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25), and not meeting the optimal information size).

45

Conclusions

Low GRADE	Tolterodine may reduce urge incontinence symptoms (i.e., cure and improvement) when compared with placebo in women with urge incontinence. <i>Sources: Rogers, 2008;2009.</i>
------------------	---

Low GRADE	Tolterodine may increase any adverse events when compared with placebo in women with urge incontinence. <i>Sources: Khallur, 2004; Rogers, 2008.</i>
------------------	--

3. Fesoterodine vs. placebo

This comparison was of interest in one study (Huang, 2014) of the SR and in the study of Yokoyama (2018).

3.1 Cure

This outcome was not reported in the study of Huang (2014) nor in the study of Yokoyama (2018).

3.2 Improvement

The study of Huang (2014) reported that after the intervention period of 12 weeks, symptoms were improved in 181/303 (60%) patients in the intervention group. This was shown in 140/303 (46%) patients in the control group. This resulted in a RR of 1.29 (95% CI 1.11 to 1.51), with a risk difference of 0.14 (95%CI 0.06 to 0.21).

The study of Yokoyama (2018) reported that the change in UUI episodes per 24h at week 12 was -0.84 in the intervention group (n=623) and +0.03 in the placebo group (n=381). This resulted in a mean difference of -0.83 in favor of the intervention group. As de SD was not reported, it is not possible to calculate a 95%CI.

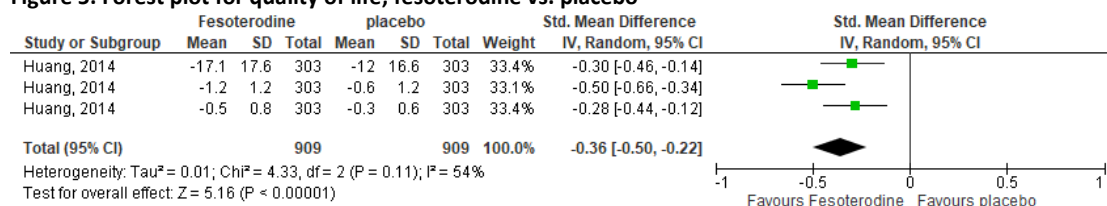
3.3 Satisfaction

This outcome was not reported in the study of Huang (2014) nor in the study of Yokoyama (2018).

3.4 Quality of life

The study of Huang (2014) assessed this outcome with 3 questionnaires: Overactive Bladder Questionnaire, Patient perception of bladder condition, and patient perception of urgency scale. Scores improved more in the intervention group after 12 weeks, compared with the control group. This resulted in a standardized mean difference of -0.36 (95%CI -0.50 to -0.22), favoring the intervention group, see Figure 5.

Figure 5. Forest plot for quality of life; fesoterodine vs. placebo



35

The study of Yokoyama (2018) assessed this outcome with the Overactive Bladder Questionnaire scores for 'symptom bother' and 'HRQOL'.

5 The mean change score for 'symptom bother' from baseline to week 12 was -27.25 (SD 1.03) in the intervention group, and -14.43 (1.24) in the placebo group. This resulted in a mean difference of -12.77 (95%CI -12.92 to 12.62) in favor of the intervention group.

10 The mean change in 'total HRQOL scores' from baseline to week 12 was 21.51 (0.88) in the intervention group, compared with 11.1 (1.07) in the control group. This resulted in a mean difference of 10.41 (95%CI -23.90 to 21.54), also in favor of the intervention group.

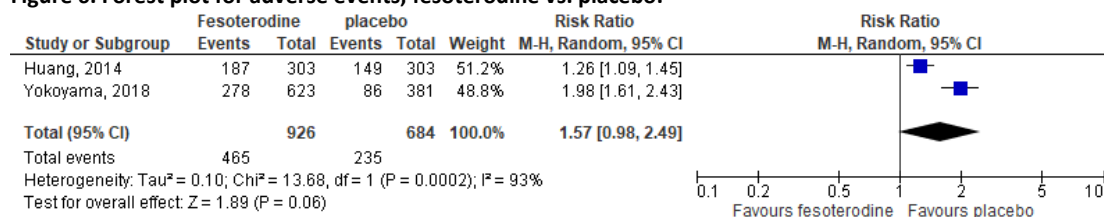
3.5 Adverse events

15 In the study of Huang (2014), any AEs were of interest. In the intervention group 187/303 (62%) patients reported the occurrence of any AE, compared with 149/303 (50%) in the placebo group. This resulted in a RR of 1.26 (95%CI 1.09 to 1.45).

Yokoyama (2018) reported any treatment-related AEs. In the intervention group 278/623 (45%) patients reported the occurrence of any AE, compared with 86/381 (23%) in the placebo group. This resulted in a RR of 1.98 (95%CI 1.61 to 2.43).

20 The pooled RR in a RR of 1.57 (95%CI 0.98 to 2.49), with a risk difference of 0.18 (0.08 to 0.27), see Figure 6.

Figure 6. Forest plot for adverse events; fesoterodine vs. placebo.



25

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **urge incontinence symptoms (i.e., improvement)** was downgraded by one level because of imprecision (95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25)).

30

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by one level because of imprecision (95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (SMD<0.5)).

35

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by one level because of imprecision (95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25)).

Conclusions

Moderate GRADE	<p>Fesoterodine probably reduces urge incontinence symptoms (i.e., improvement) when compared with placebo in women with urge incontinence.</p> <p>Sources: Huang, 2014; Yokoyama, 2018.</p>
-----------------------	---

40

Low GRADE	Fesoterodine probably results in little to no difference in quality of life when compared with placebo in women with urge incontinence. Sources: Huang, 2014; Yokoyama, 2018
------------------	--

4. Solifenacin vs. placebo

This comparison was of interest in one study (Oreskovic, 2013) of the SR.

5 4.1 Cure

This outcome was not reported in the study for the current comparison.

4.2 Improvement

10 After the intervention period of 4 weeks, 71/76 (93%) patients in the intervention group improved symptoms. This was shown in 0/73 (0%) patients in the control group. This resulted in a RR of 137.43 (95% CI 8.67 to 217.14), with a risk difference of 0.83 (95%CI 0.87 to 0.99).

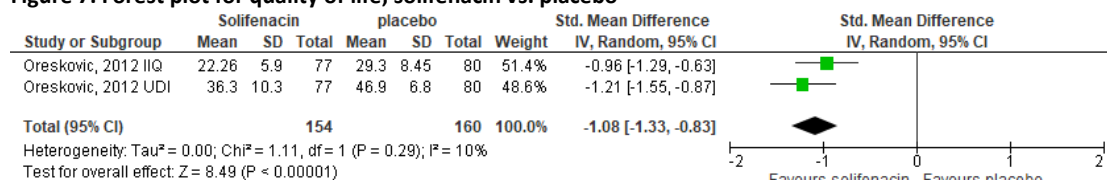
4.3 Satisfaction

15 This outcome was not reported in the study for the current comparison.

4.4 Quality of life

20 Daily activity was measured with Incontinence Impact Questionnaire (IIQ), and distress with Urinary Distress Inventory (UDI). After 4 weeks intervention IIQ and UDI scores improved more in the intervention group compared to the control group. This resulted in a standardized mean difference of -1.08 (95%CI -1.33 to -0.83), favoring the intervention group, see Figure 7.

Figure 7. Forest plot for quality of life; solifenacin vs. placebo



25

4.5 Adverse events

30 In the study of Oreskovic (2013), AEs were only reported in the intervention group, and therefore, it was not possible to calculate an effect estimate. The most common AEs were dry mouth and constipation.

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measures **adverse events** could not be assessed with GRADE. Since no effect estimate could be provided.

35

The level of evidence regarding the outcome measures **urge incontinence symptoms (i.e., improvement)** was downgraded by 3 levels because of imprecision (2 levels, wide 95%CI, and not meeting the optimal information size), and risk of bias (1 level, relative short follow-up of 4 weeks).

40

The level of evidence regarding the outcome measures **quality of life** was downgraded by 2 level because of imprecision (1 level, not meeting the optimal information size), and risk of bias (1 level, relative short follow-up of 4 weeks).

Conclusions

Very Low GRADE	It is uncertain what the effect of treatment with solifenacin is on urge incontinence symptoms (i.e., improvement) , when compared to placebo treatment, in women with urge incontinence. <i>Sources: Oreskovic, 2013.</i>
-----------------------	--

Low GRADE	Solifenacin may increase quality of life when compared with placebo in women with urge incontinence. <i>Sources: Oreskovic, 2013.</i>
------------------	---

5 Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

In de huidige samenvatting van de literatuur zijn uitkomsten beschreven afkomstig uit één SR (Balk, 2018). In totaal worden 11 van de 12 individuele studies beschreven, omdat één studie insufficiënte data rapporteert. Daarnaast is data gebruikt uit de studie van Yokoyama (2018). De omvang van de studiepoppulatie in de samenvatting van de literatuur bestaat uitsluitend uit vrouwen. De geïnccludeerde studies bestuderen allen antimuscarinica. Er zijn geen studies geïnccludeerd die beta3-agonisten (bijv., mirabegron) bestuderen in een populatie van uitsluitend vrouwen. Dit punt wordt opgenomen als kennislacune. Daarnaast zijn geen studies gevonden die de combinatie van antimuscarinica met bekkenfysiotherapie en/of blaastraining vergelijken met placebo in deze populatie vrouwen. In de EAU richtlijn (Rai, 2012) wordt beschreven dat blaastraining in aanvulling op antimuscarinica de aandrangincontinentie niet verbeterde in vergelijking met medicatie alleen, maar wel de frequentie van mictie en de nycturie.

20 *Oxybutynine vs. placebo*

Zes studies bestuderen de vergelijking *oxybutynine vs. placebo*. De cruciale uitkomstmaten laten zien dat een behandeling met oxybutynine verbetering geeft (vermindering van frequentie en ernst van incontinentie episodes) in vergelijking met placebo. Er worden klinisch relevante effecten beschreven, met uitzondering van de sub-uitkomst 'satisfaction'. De bewijskracht is *laag*. Voor de andere cruciale uitkomstmaat 'quality of life' wordt ook een klinisch relevant effect gevonden in het voordeel van oxybutynine. De bewijskracht hiervoor is *redelijk*. Voor de belangrijke uitkomstmaat 'bijwerkingen' wordt beschreven dat een behandeling met oxybutynine mogelijk gepaard gaat met een verhoogd risico op bewerkingen. Dit effect met een *redelijke* bewijskracht is niet klinische relevant. De meeste voorkomende bijwerking 'droge mond' wordt ook vaker gerapporteerd in de oxybutynine groep. Dit effect met een *lage* bewijskracht is klinisch relevant.

Tolterodine vs. placebo

Vier studies bestuderen de vergelijking *tolterodine vs. placebo*. De cruciale uitkomstmaten laten zien dat een behandeling met tolterodine verbetering geeft (vermindering van frequentie en ernst van incontinentie episodes) in vergelijking met placebo. Er worden klinisch relevante effecten beschreven, echter is de bewijskracht *laag*. De andere cruciale uitkomstmaat 'quality of life' is niet beschreven voor deze vergelijking. Een behandeling met tolterodine gaat mogelijk gepaard gaat met een verhoogd risico op bewerkingen. Dit effect met een *lage* bewijskracht is klinisch relevant.

Fesoterodine vs. placebo

Twee studies bestudeerden de vergelijking *fesoterodine vs. placebo*. De cruciale uitkomstmaten laten zien dat een behandeling met fesoterodine verbetering geeft (vermindering van frequentie en ernst van incontinentie episodes) in vergelijking met placebo. Er worden klinisch relevante effecten beschreven. De bewijskracht is *redelijk*. Voor de andere cruciale uitkomstmaat ‘quality of life’ wordt een effect gevonden in het voordeel van fesoterodine, echter is dit effect niet klinisch relevant. De bewijskracht hiervoor is *redelijk*. Voor de belangrijke uitkomstmaat ‘bijwerkingen’ wordt beschreven dat een behandeling met fesoterodine mogelijk gepaard gaat met een verhoogd risico op bewerkingen. Dit effect met een *redelijke* bewijskracht is klinisch relevant.

Solifenacine vs. placebo

Eén studie bestudeert de vergelijking *solifenacine vs. placebo*. De follow-up periode van deze studie is 4 weken. De cruciale uitkomstmaten laten zien dat een behandeling met solifenacine verbetering geeft (vermindering van frequentie en ernst van incontinentie episodes) in vergelijking met placebo. Er worden klinisch relevante effecten beschreven. Echter is de bewijskracht hiervoor *zeer laag*. Voor de andere cruciale uitkomstmaat ‘quality of life’ wordt ook een klinisch relevant effect gevonden in het voordeel van solifenacine. De bewijskracht hiervoor is *laag*. De belangrijke uitkomstmaat “bijwerkingen” is niet beschreven voor deze vergelijking.

Aanvullende literatuur

Het literatuuronderzoek heeft zich beperkt tot studies waarbij uitsluitend vrouwen geïnccludeerd werden.

Er zijn echter ook grote trials naar voren gekomen in de zoekvraag die niet geselecteerd werden in de samenvatting van de literatuur, omdat het een gemengde populatie (mannen en vrouwen) met een idiopathische overactieve blaas (OAB) betrof. In deze alinea wil de werkgroep enkele van deze trials onder de aandacht brengen. Deze studies worden momenteel ook geanalyseerd binnen een andere richtlijn, namelijk de richtlijn ‘urine-incontinentie (UI) 2^e- en 3^e-lijnszorg’, module ‘[Medicamenteuze behandeling bij UI](#)’.

De EMPOWUR-trial bestudeert het nog niet in Nederland beschikbare vibegron (Staskin, 2020). In deze internationale dubbel geblindeerde RCT werden 1518 patiënten (85% vrouw) geïnccludeerd die 12 weken vibegron 75mg, tolterodine 4mg of placebo kregen. In de vibegron groep had 52.4% een $\geq 75\%$ reductie van urge incontinentie episodes vs. 47.6% van de patiënten die tolterodine kregen en 36.38% in de placebogroep ($p < 0.05$).

Een ander artikel beschrijft de veiligheid en effectiviteit van alle door de producent gesponsorde fase 2-4 studies met mirabegron met antimuscarinica (solifenacine en tolterodine) en placebo in mannen en vrouwen (65-76% is vrouw in deze studies) met OAB wereldwijd (Chapple, 2020). Medicatie gerelateerde bijwerkingen komen meer voor bij antimuscarinica, dan bij mirabegron en de placebogroep. Het vóórkomen van hypertensie was gelijk in de antimuscarinica, mirabegron en in de placebogroep. Mirabegron zou een gunstiger bijwerkingenprofiel hebben bij ouderen en patiënten met bekende obstipatie. Hierbij moet opgewerkt worden dat dit onderzoek gefinancierd is door de producent.

In de SYNERGY II dubbel geblindeerde multicenter RCT werden 1829 patiënten (80% vrouw) geïnccludeerd met urge urine-incontinentie. Zij kregen solifenacine 5mg, mirabegron 50mg of een combinatie van beiden gedurende 1 jaar (Mueller, 2019). Combinatietherapie gaf minder incontinentie episodes vergelijken met mirabegron of solifenacine monotherapie (vs mirabegron: adjusted mean difference (AMD) -0.5 , 95%CI -0.7 to -0.2 , $p < 0.001$; vs solifenacine: AMD -0.1 , 95% CI -0.4 to 0.1 , $p = 0.002$) en mictiefrequentie (vs mirabegron: AMD -0.5 , 95% CI -0.8 to -0.2 , $p < 0.001$; vs solifenacine: AMD -0.4 , 95% CI -0.7 to -0.1 , $p = 0.004$). Een andere publicatie van de SYNERGY-trial laat de PROs (patient reported

outcomes) zien waarbij de combinatietherapie verbetering geeft op HRQOL-parameters zoals de OAB-q symptom bother score (Robinson, 2018).

5 Met behulp van de uitgangsvraag werd literatuur gezocht die uitsluitend vrouwen met urge incontinentie beschreef. Subgroepen binnen deze populatie zijn niet aangetroffen in de samenvatting van de literatuur. In de Europese richtlijn (EAU) wordt wel een subgroep beschreven t.a.v. oudere patiënten. De EAU vat de literatuur over de oudere patiënt als volgt samen:

- 10 - Antimuscarinica zijn even effectief bij ouderen, vergeleken met jongere patiënten met een overactieve blaas (OAB).
- Oxybutynine kan cognitieve functie verslechteren bij oudere mensen met OAB.
- Solifenacine, darifenacine en fesoterodine veroorzaken geen cognitieve dysfunctie in ouderen in korte termijn studies.
- 15 - De impact van medicatie met anticholinergische effecten is cumulatief en vergroot bij langduriger exposure bij ouderen.
- Mirabegron is effectief en veilig bij ouderen.

In de richtlijn *urine-incontinentie (UI) 2e- en 3e-lijnszorg* wordt ook aandacht besteed aan medicatie gebruik bij kwetsbare ouderen. Momenteel wordt [deze module](#) herzien.

20 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De tolerantie (balans tussen effectiviteit en bijwerkingen) van antimuscarinica en mirabegron is onderzocht in o.a. de PREFER-studie (Staskin, 2018), waarbij patiënten (73% vrouw) met OAB mirabegron met tolterodine in een cross-over design als monotherapie gedurende 3 maanden gebruikten. De 'medication tolerability score' en klinische verbetering was meer uitgesproken in de mirabegron groep dan bij tolterodine groep, en meer uitgesproken bij vrouwen, patiënten ouder ≥ 65 jaar en patiënten zonder incontinentie bij start van de studie.

30 In de richtlijn van de EAU wordt het volgende beschreven over waarden en voorkeur van patiënten; (1) naleving aan antimuscarinische behandeling is laag en verminderd over tijd door gebrek aan effect, bijwerkingen en kosten, (2) de meeste patiënten stoppen de antimuscarinische medicijnen in de 1^e 3 maanden.

Kosten (middelenbeslag)

35 Ten aanzien van de kosten varieert de prijs van antimuscarinica per dag tussen de 0,24 cent (solifenacine 10mg/oxybutynine 5mg) en de 0,90 cent (fesoterodine 4mg/mirabegron 50mg). Op jaarbasis kan dit een behoorlijke impact geven op het eigen risico (zie onderstaande [tabel](#) (d.d. 8-3-22). Voor deze geneesmiddelen hoeft naast het eigen risico niet te worden bijbetaald. Bij gelijke effectiviteit zou o.b.v. kosten solifenacine 10mg de eerste keuze moeten zijn.

40

Tabel prijs per geneesmiddel.

Naam geneesmiddel	Prijs per dag	Prijs per jaar
Darifenacine (emselex) 7.5mg	€ 0.88	€ 321.20
Darifenacine (emselex) 15mg	€ 0.54	€ 197.10
Fesoterodine (toviaz) 4mg	€ 0.90	€ 328.50
Fesoterodine (toviaz) 8mg	€ 0.58	€ 211.70
Oxybutynine (generiek) 2.5mg	€ 0.59	€ 215.35
Oxybutynine (generiek) 5mg	€ 0.24	€ 87.50
Solifenacine (generiek) 5mg	€ 0.43	€ 156.95
Solifenacine (generiek) 10mg	€ 0.24	€ 87.50
Tolterodine (generiek) 1mg	€ 0.74	€ 270.10
Tolterodine (generiek) 2mg	€ 0.46	€ 167.90
Tolterodine (generiek) 4mg	€ 0.30	€ 109.50

Mirabegron (betmiga) 50mg	€ 0.90	€ 328.50
---------------------------	--------	----------

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

5 Er is geen consistent bewijs dat aantoon dat medicatie superieur is over conservatieve therapie. In een systematische review van 7 RCTs waarbij antimuscarinica werd vergeleken met blaastraining en medicatie met blaastraining vergeleken werd met blaastraining gaf
 10 alleen voor oxybutinine een voordeel in verbetering of genezing van de aandrangincontinentie (Rai, 2012). Echter de geïncludeerde studies hebben kleine aantallen, heterogeniteit en een beperkt aantal onderzochte antimuscarinica. Conservatieve therapie in de vorm van blaastraining en bekkenfysiotherapie kent echter geen bijwerkingen en zou een eerste stap kunnen zijn in de behandeling van aandrangincontinentie bij vrouwen, echter valt dat buiten de onderzoeksvraag voor deze module.

15 Geen van de antimuscarinica is superieur ten opzichte van een ander ten aanzien van het genezen of verbeteren van OAB-klachten. Hogere dosis antimuscarinica zijn meer effectief in het verbeteren van OAB-symptomen, maar genereren wel meer bijwerkingen.

20 De meeste patiënten stoppen het gebruik van antimuscarinica in de eerste 3 maanden. Deze lage therapietrouw wordt verklaard door een ervaren gebrek aan effectiviteit, bijwerkingen en kosten van het geneesmiddel. De werking van antimuscarinica is maximaal na 4 weken (farmacotherapeutisch kompas). Bij mirabegron is de tijd tot maximaal effect langer, namelijk rond de 6 weken. Raadzaam is het recept voor maximaal 6 weken uit te schrijven met het oog op duurzaamheid en na 6 weken telefonisch de behandeling te evalueren t.a.v. effect en bijwerkingen. Patiënten kunnen geïnstrueerd worden bij hinderlijke bijwerkingen de medicatie te staken en eerder met de behandelaar contact op te nemen. Frequent gerapporteerde bijwerkingen van mirabegron zijn tachycardie (1-10%) en palpitaties (0,1-1%). Daarbij is bloeddrukcontrole noodzakelijk bij patiënten die antihypertensiva gebruiken.

25

Aanbevelingen

Aanbeveling-1

30 Geen antimuscarinicum is duidelijk superieur ten opzichte van de ander in het verbeteren of genezen van urge incontinentie bij vrouwen. Hogere dosis van een antimuscarinica zijn effectiever in het verbeteren van OAB-symptomen, maar genereren een hoger risico op bijwerkingen. Mirabegron is mogelijk effectiever dan placebo en even effectief als antimuscarinica voor de verbetering van OAB/urge incontinentie symptomen. Dit is echter niet naar voren gekomen uit de samenvatting van de literatuur, omdat de PICO-vraag zich
 35 heeft gelimiteerd tot literatuur met uitsluitend vrouwen, maar wordt wel beschreven in de EAU richtlijn urine-incontinentie.

Bied antimuscarinica aan als conservatieve behandeling van OAB-klachten bij vrouwen heeft gefaald.

Bied mirabegron aan als alternatief voor antimuscarinica bij gebrek aan effect of hinderlijke bijwerkingen.

Aanbeveling-2

40 De meeste patiënten stoppen antimuscarinica tijdens de eerste 3 maanden, vanwege gebrek aan effectiviteit of bijwerkingen. Patiënten die onvoldoende behandeld worden met solifenacine 5 mg hebben lijken meer te hebben aan de toevoeging van mirabegron dan aan dosis verhoging van solifenacine.

Overweeg combinatietherapie met mirabegron boven dosisverhoging als een antimuscarinica behandeling ineffectief blijkt.

Overweeg evaluatie na 4-6 weken van patiënten die gestart zijn met antimuscarinica of mirabegron.

Aanbeveling-3

Aanbeveling-subgroep ouderen

- 5 Hoewel de verschillende antimuscarinica mogelijk even effectief zijn bij ouderen, is de impact van medicatie met anticholinerge effecten cumulatief en neemt de impact mogelijk toe bij langdurig gebruik. Mirabegron is mogelijk veiliger bij ouderen.

Overweeg bij ouderen afhankelijk van de al gebruikte medicatie te starten met mirabegron i.p.v. antimuscarinica.

Kennislacunes

- 10 Wat is het verschil in effectiviteit tussen verschillende anticholinergica behandelingen bij vrouwen met aandrangincontinentie?
Wat is het effect van mirabegron in vergelijking met placebo bij vrouwen met aandrangincontinentie?
Is het toevoegen van mirabegron effectiever in vergelijking met ophogen anticholinergica bij vrouwen met aandrangincontinentie?
- 15 Zou een keuzehulp effectief zijn in het voorlichten van vrouwen met aandrangincontinentie?
Wat is de waarde van medicatie boven conservatieve therapie zoals blaastraining, bekkenfysiotherapie en toiletadviezen bij vrouwen met aandrangincontinentie?

Literatuur

- 20 Balk E, Adam GP, Kimmel H, Rofeberg V, Saeed I, Jeppson P, Trikalinos T. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Aug. Chapple CR, Cruz F, Cardozo L, Staskin D, Herschorn S, Choudhury N, Stoelzel M, Heesakkers J, Siddiqui E. Safety and Efficacy of Mirabegron: Analysis of a Large Integrated Clinical Trial Database of Patients with Overactive Bladder Receiving Mirabegron, Antimuscarinics, or Placebo. Eur Urol. 2020 Jan;77(1):119-128. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4
- 30 Mueller ER, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, Stoelzel M, Yoon SJ, Al-Shukri S, Rechberger T, Gratzke C. Long-term treatment of older patients with overactive bladder using a combination of mirabegron and solifenacin: a prespecified analysis from the randomized, phase III SYNERGY II study. Neurourol Urodyn. 2019 Feb;38(2):779-792.
- 35 Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12(12):CD003193. Robinson D, Kelleher C, Staskin D, Mueller ER, Falconer C, Wang J, Ridder A, Stoelzel M, Pairedy A, van Maanen R, Hakimi Z, Herschorn S. Patient-reported outcomes from SYNERGY, a randomized, double-blind, multicenter study evaluating combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in OAB patients. Neurourol Urodyn. 2018 Jan;37(1):394-406. d

Shamliyan T, Wyman J, Kane RL. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012 Apr. Report No.: 11(12)-EHC074-EF.

5 Staskin D, Frankel J, Varano S, Shortino D, Jankowich R, Mudd PN Jr. International Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Vibegron in Patients with Symptoms of Overactive Bladder: EMPOWUR. *J Urol*. 2020 Aug;204(2):316-324.

10 Staskin D, Herschorn S, Fialkov J, Tu LM, Walsh T, Schermer CR. A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicenter study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). *Int Urogynecol J*. 2018 Feb;29(2):273-283.

Yokoyama O, Yamagami H, Hiro S, Hotta S, Yoshida M. Efficacy and safety of fesoterodine treatment for overactive bladder symptoms in elderly women with and without hypertension. *Int J Urol*. 2018 Mar;25(3):251-257.

15

UI Module 18.3 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie

Uitgangsvraag

5 Wat is de plaats van botuline toxinezuur A bij vrouwen en mannen met idiopathische, refractaire aandrangincontinentie?

Inleiding

10 In Nederland is Botuline A (Botox®) injecties in de blaaswand een van de vervolgbehandelingen bij vrouwen met aandrangsincontinentie nadat conservatieve en medicamenteuze behandelingen hebben gefaald. Er zijn verschillende typen Botulines; Botuline A, AbobotulinumtoxinA (Dysport®), OnabotulinumtoxinA (Botox®) en IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) en Botuline B (Myobloc®). Enkel Botulinetoxinezuur A is beschikbaar in Nederland en wordt daarom opgenomen in deze richtlijn. Botulinetoxinezuur A heeft een tijdelijk paralyserend effect van de m. detrusor door passagere blokkade van de acetylcholinereceptor in de synapsspleet. De behandeling is kostbaar, moet vaak herhaaldelijk worden toegepast en kan gepaard gaan met bijwerkingen (urineretentie en urineweginfectie) en is daarom voorbehouden aan de tweede lijn. Met behulp van bovenstaande uitgangsvraag wordt onderzocht hoe effectief en veilig blaasinjecties met botulinetoxinezuur A (BoNT-A) is bij patiënten met aandrangincontinentie.

Search and select

20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the effectiveness and safety of intravesical botulin toxin A or B in women and men with urinary urge incontinence who had failed conservative and pharmacological therapy?

25

- P:** Women and men with idiopathic urinary urge incontinence who had failed conservative and pharmacological therapy.
- I:** Intravesical botulin A.
- C:** Placebo or no treatment.
- 30 **O:** Effect on incontinence (urinary urge incontinence episodes), adverse events (e.g., urinary tract infections (UTIs), urinary retention), quality of life (QoL).

Relevant outcome measures

35 The guideline development group considered effect on incontinence as a critical outcome measure for decision making; and adverse events and quality of life as important outcome measures for decision making.

The working group defined the outcome measures as follows:

- 40
- Effect on incontinence: urge incontinence episodes (UUI)
 - Quality of life (QoL): patient reported outcome measure (PROM).
 - Adverse events: all adverse events were included.

45 If the burden of urinary urge incontinence symptoms was measured with the Urinary Distress Inventory (UDI-6), the working group defined a difference of 8 points as a minimal clinically (patient) important difference (Barber, 2009). In all other cases, the working group defined the GRADE-standard limit of 25% difference for dichotomous outcomes (RR < 0.8 or > 1.25), and 10% for continuous outcomes as a minimal clinically (patient) important difference. For the King's Health Questionnaire (KHQ) score a change of 5.0 was determined to be the minimal important difference (MID). A higher score on the scale means a heavier burden on the patient. The bigger the reduction (change from baseline) the bigger the improvement from baseline.

50

Search and select (Methods)

5 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until February 26th, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 692 hits. Systematic reviews were selected. Fifty-five studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 53 studies were excluded (see Table of excluded studies). The initial search was aimed at BoNT-A and BoNT-B. Because no literature was found on BoNT-B and because it is not available in the Netherlands, we removed BoNT-B from our PICO. One systematic review was selected. Included RCTs were then analyzed for inclusion criteria and quality. Since the systematic review included was performed in 2016, an additional search was done on 21-03-2022 from 2016 onward for RCTs, and from 26-02-2021 onwards for systematic reviews. This new search resulted in 186 hits. Of those, 50 were selected based on title and abstract screening. After reading full text, 45 articles were excluded and 5 RCTs were included.

Results

20 One systematic review was selected, of which eight studies were included in the analysis of the literature. Five additional RCTs were selected. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Summary of literature

Description of studies

25 All included studies report on results of interventions with botulinum toxin A (OnabotulinumtoxinA, BoNT-A). One systematic review was selected (Ramos, 2017).

Ramos (2017) performed a systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA treatment versus placebo in patients with overactive bladder (OAB). MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane, GreyNet, and OpenGrey were searched in June 2012. Inclusion criteria were studies on humans, subjects 18 years or older, published in English or Spanish, randomized controlled trials, clinical trials, and multicenter studies. Furthermore, studies selected had to compare different doses of OnabotulinumtoxinA, the use of OnabotulinumtoxinA vs placebo, or the use of OnabotulinumtoxinA vs antimuscarinics. In total, 11 studies (n=2149) were included, of which 8 studies (n=1825) complied with our PICO (Chapple, 2013; Denys, 2011; Dmochowski, 2010; Dowson, 2011; Flynn, 2008; Nitti, 2013; Sahai, 2007; Tincello, 2011). A meta-analysis was performed to assess urinary urge incontinence episodes, urinary urge episodes, urinary frequency, adverse events, urinary retention, and urinary tract infection. Risk of bias was assessed using the Cochrane Handbook (version 5.0).

45 Five RCTs were selected (Herschorn, 2017; Jabs, 2013; Liao, 2022; McCammon, 2021; Yokoyama, 2020) that complied with our PICO and were published after the aforementioned systematic review of Ramos et al.

Herschorn (2017) performed a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study from March 2013 to March 2015, at 68 sites in North America and Europe. The aim of the study was to compare the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA or solifenacin versus placebo in overactive bladder patients with urinary incontinence. Men and women were included if they had OAB for >6 months, 2 UUI per day and >7 voids per day, no UUI-free day and no predominant stress incontinence. The intervention group (n=145, 61.4 ±

12.8 years, 84.8% female) consisted of intradetrusor 100U BoNT-A injections. The control group (n=60, 61.2 ± 12.2 years, 85% female) intervention consisted of placebo injections. Length of follow up was 12 weeks blinded, and 24 weeks unblinded. Outcomes of interest include QoL and adverse events.

5

Jabs (2013) performed a randomized, double-blind controlled trial from February 2008 to September 2009 in Canada. The aim of the study was to study the efficacy of intradetrusor injections of botulinum toxin A for non-neurogenic urinary urge incontinence. Women >18 years old were included in this study. The intervention group (n=11, 63 ± 9.4 years) received intradetrusor 100U BoNT-A injections. The control group (n=10, 63.8 ± 11.2 years) received placebo injections. Length of follow up was 6 months. Outcomes of interest include QoL.

10

Liao (2022) performed a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial from April 2016 to December 2018, in 17 sites across China. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of Hengli® Chinese botulinum toxin type A in patients with OAB. Women and men 18-75 years old with >8 micturitions per day were included in this study. The intervention group (n=144, 47.75 ± 14.20 years, 82.39% female) received intradetrusor 100U BoNT-A injections. The control group intervention (n=72, 46.39 ± 15.55 years, 85.92% female) consisted of placebo injections. Length of follow up was 24 weeks. Outcomes of interest were QoL score (International Prostate Symptom Score-QoL Subscore) and adverse events.

15

20

McCammon (2021) performed a randomized, multicenter, placebo-controlled, phase IV study from November 2013 to January 2017, in 44 sites in the United States. The aim of the study was to assess the efficacy and tolerability of onabotulinumtoxinA in patients with OAB. Men and women were included if they had OAB for 6 months or longer, were inadequately managed by an anticholinergic, had 3 or more recorded episodes of urgency UI (UUI), 1 or less UUI-free day, and 24 or greater micturitions on a 3-day paper bladder diary during screening. The intervention group (n=129, 60.8 ± 12.7 years, 88.4% female) received intradetrusor 100U BoNT-A injections. The control group intervention (n=125, 60.9 ± 12.1 years, 89.6% female) consisted of placebo injections. Length of follow up was 12 weeks. Outcomes of interest were QoL (KHQ score) and adverse events.

25

30

Yokoyama (2020) performed a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial from August 2016 to November 2018, at 53 sites in Japan. The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder and urinary incontinence. Men and women were included if they were ≥20 years old with OAB, had 3 or more episodes of UUI and had a mean of 8 or more micturitions per day in a 3-day diary. The intervention group (n=124, 65.6 ± 12.43 years, 76% female) received intradetrusor 100U BoNT-A injections. The control group intervention (n=124, 66.2 ± 12.19 years, 74% female) consisted of placebo injections. Length of follow up was 48 weeks. Outcomes of interest were UUI, QoL (KHQ score) and adverse events.

35

40

Results

Thirteen studies were included in our analysis (Chapple, 2013; Denys, 2011; Dmochowski, 2010; Dowson, 2011; Flynn, 2008; Nitti, 2013; Sahai, 2007; Tincello, 2011; Herschorn, 2017; Jabs, 2013; Liao, 2022; McCammon, 2021; Yokoyama, 2020). All studies report on the effects of onabotulinumtoxinA versus placebo.

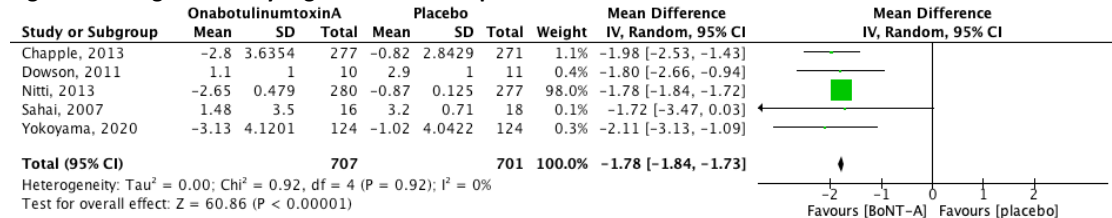
45

50

1. Urinary urge incontinence episodes

Urinary urge incontinence (UUI) episodes were measured per day. The pooled effect was mean difference -1.78 [95% CI -1.84 to -1.73] favouring OnabotulinumtoxinA (heterogeneity (I^2): 0%). The result is statistically significant and clinically relevant. Denys (2012) reported a UUI decline of -1.5 for placebo, 50U BoNT-A and 150U BoNT-A, and a decline of -2.7 for 100U BoNT-A. Dmochowski reported a mean change from baseline of -17.4 for placebo, and -20.7, -18.4, -23.0, -19.6 and -19.4 for BoNT-A dose groups of 50U, 100U, 150U, 200U and 300U. These results could not be pooled because not enough information was given.

Figure 1. Change in urinary urge incontinence episodes.



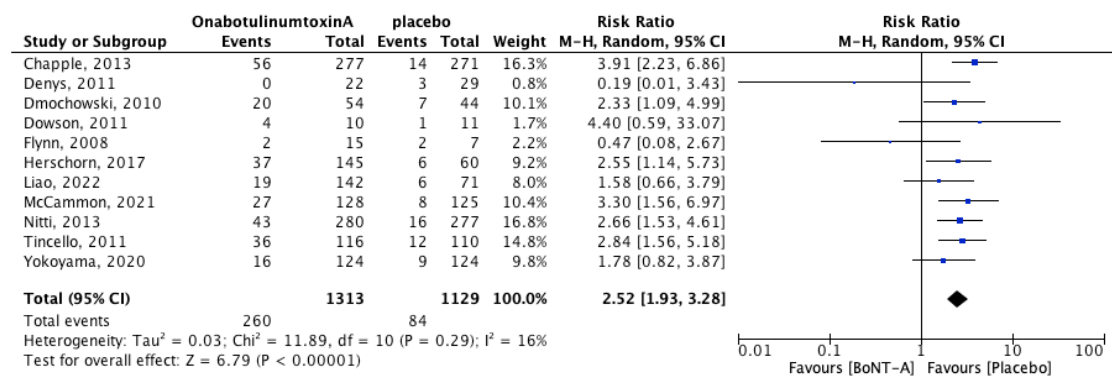
10

2. Adverse events

2.1 Urinary tract infection

Urinary tract infection as most often determined by positive urine culture and/or leukocyturia. The pooled effect was RR 2.52 [95% CI 1.93 to 3.38] favoring placebo (heterogeneity (I^2): 61%). This means that the risk of urinary tract infections is 152% higher in the BoNT-A group when compared to the placebo group. This result is both statistically significant and clinically relevant.

Figure 2. Risk of urinary tract infection.

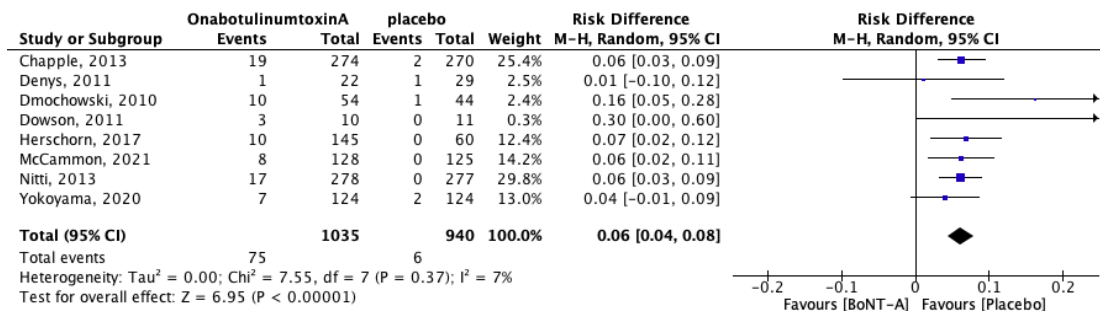


2.2 Urinary retention

Urinary retention was defined in the studies as post-void residue of ≥ 200 mL or < 350 mL with associated symptoms or as the need for clean-intermittent catheterization due to retention. The pooled effect was RD 0.06 [95% CI 0.04 to 0.08] favoring placebo (heterogeneity (I^2): 7%). This means that the absolute risk of urinary retention was 6% higher in the BoNT-A group when compared to the placebo group. Number needed to treat for an additional harmful outcome (NNT) is 15.1 (absolute risk reduction (ARR) = (6/940) - (75/1035); NNT = 1/ARR). This result is statistically significant and clinically relevant (NNT for clinically relevant RR of 0.8 is 500) (Buckingham, 2008).

35

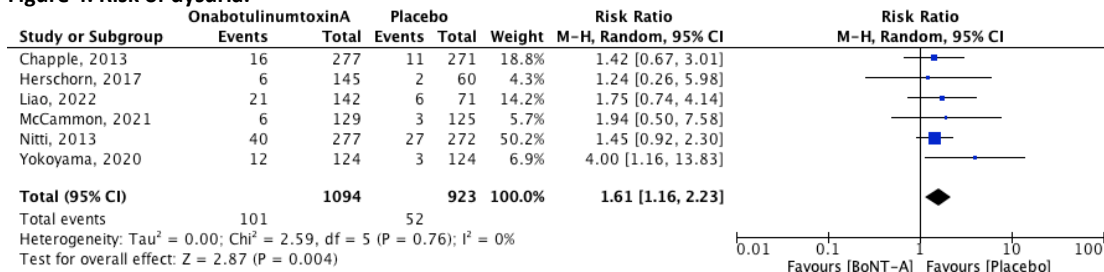
Figure 3. Risk of urinary retention.



2.3 Dysuria

- 5 Dysuria was defined as self-reported pain and/or discomfort during urination. The pooled effect was RR 1.61 [95% CI 1.16 to 2.23] favoring placebo (heterogeneity (I²): 0%). This result is statistically significant and clinically relevant. The NNT_H is 27.8 (1/ARR = 1/((52/923)-(101/1094)) = 27.8).

Figure 4. Risk of dysuria.



10

2.4 Other adverse events

Bladder adverse events

- 15 Chapple (2013) reported bacteriuria in 17 patients (6.2%) receiving OnabotulinumtoxinA versus 9 patients (3.3%) receiving placebo. Nitti (2013) reported bacteriuria in 23 patients (8.3%) receiving OnabotulinumtoxinA versus 10 patients (3.7%) receiving placebo. Herschorn (2017) reported bacteriuria in 11 patients (7.6%) receiving OnabotulinumtoxinA, versus 3 patients (5.0%) receiving placebo.

- 20 Chapple (2013) reported haematuria in 10 patients (3.6%) receiving OnabotulinumtoxinA versus 2 patients (0.7%) receiving placebo. Liao (2022) reported haematuria was reported in 3 patients (2.11%) receiving OnabotulinumtoxinA, versus 1 patient (1.41%) receiving placebo.

- 25 Chapple (2013) reported residual urine volume in 9 patients (3.3%) receiving OnabotulinumtoxinA versus 2 patients (0.7%) receiving placebo.

Liao (2022) reported ALT (Alanine transaminase) elevation in 3 patients (2.11%) receiving OnabotulinumtoxinA versus 0 patients receiving placebo.

30

Airway adverse events

- 35 Herschorn (2017) reported nasopharyngitis was reported in 2 patients (1.4%) receiving OnabotulinumtoxinA, versus 3 patients (5.0%) receiving placebo. Yokoyama (2020) reported nasopharyngitis in 15 patients (12%) receiving OnabotulinumtoxinA versus 11 patients (9%) receiving placebo.

Herschorn (2017) reported dry mouth in 4 patients (2.8%) receiving OnabotulinumtoxinA, versus 0 patients receiving placebo.

5 McCammon (2021) reported bronchitis in 1 patient (0.8%) receiving OnabotulinumtoxinA and in 4 patients (3.2%) receiving placebo. Cough was reported in 0 patients receiving OnabotulinumtoxinA and in 4 patients (3.2%) receiving placebo.

Tincello (2011) and Jabs (2013) did not report on adverse events.

10 Pooling was not possible because of the heterogeneity in outcomes reported as adverse events in the included studies. Overall, slightly more adverse were reported after intervention with onabotulinumtoxinA compared to placebo.

3. Quality of life

15 3.1 UDI-6

Urogenital Distress Inventory (UDI-6) is a questionnaire that was used to determine urogenital symptoms and its burden on a patient. The higher the score, the more of a burden the patient experiences. Four studies (Jabs, 2013; Dowson, 2011; Flynn, 2008; Sahai, 2007) reported UDI-6 as measurement for QoL (table 1). Overall, burden of symptoms 20 improved more for patients receiving OnabotulinumtoxinA compared to placebo, however, this improvement is not statistically significant.

Table 1. Included results of studies reporting UDI-6.

Study	BoNT-A		Placebo		Mean change between groups at FU (95% CI)
	Baseline	Follow-up	Baseline	Follow-up	
Dowson (2011)	10.3	8.2 (12 weeks)	8.3	8.6 (12 weeks)	-1.2 (-6.1 to 3.7)
Flynn (2008)	49.6	31.0 (6 weeks)	42.9	46.0 (6 weeks)	<i>Not reported</i>
Jabs (2013)	57.6 (13.7)	29.1 (16.2) (6 months)	62.2 (17.3)	51.1 (26.9) (6 months)	17.4 (-1.9 to 36.6)
Sahai (2007)	10.75	5.13 (12 weeks)	9.50	10.00 (12 weeks)	-4.87 (-7.83 to -2.96)

25 3.2 King's Health Questionnaire (KHQ)

The KHQ consists of seven multi-item domains (Role Limitations, Social Limitations, Physical Limitations, Personal Relationships, Emotions, Sleep/Energy, and Severity/Coping Measures) and two single-item domains (General Health Perception and Incontinence Impact). A higher score on the scale means a heavier burden on the patient. The bigger the reduction (change from baseline) the bigger the improvement from baseline. 30

Six studies (Chapple, 2013; Dmochowski, 2010; Herschorn, 2017; McCammon, 2021; Nitti, 2013; Yokoyama, 2020) reported on KHQ Role limitations domain, and six reported on social limitations domain (see table 2). Overall, QoL improved more for patients receiving 35 OnabotulinumtoxinA compared to placebo.

Table 2. Included results of studies reporting KHQ score.

Study	Role Limitations (change from baseline)		Social Limitations (change from baseline)		Symptoms component (change from baseline)	
	<i>BoNT-A</i>	<i>Placebo</i>	<i>BoNT-A</i>	<i>Placebo</i>	<i>BoNT-A</i>	<i>Placebo</i>
Chapple (2013)	-26.5	-5.0	-16.2	-1.3		
Dmochowski (2010)					50U: -10 100U: -11 150U: -16 200U: -16 300U: -18	-9
Herschorn (2017)	-31.2 (-36.2, -26.2)	-15.1 (-22.8, -7.4)	-13.7 (-16.9, -10.4)	-6.1 (-11.2, -1.1)		
McCammon (2021)	-37.8	-16.7	-20.4	-6.0		
Nitti (2013)	-24.3	-2.4	-17.3	-3.8		
Yokoyama (2020)	-21.09 ± 2.997	-6.48 ± 2.976	-13.36 ± 2.983	-4.95 ± 2.945		

3.3 I-QoL

Five studies (Chapple, 2013; Denys, 2011; Nitti, 2013; Tincello, 2011; McCammon, 2021) reported QoL with the Incontinence Quality of Life (I-QoL) questionnaire (Table 3). For this questionnaire, a minimal important difference of 10 points is standardized. The higher the score (change from baseline), the bigger the improvement from baseline. Overall, QoL improved more for patients receiving OnabotulinumtoxinA compared to placebo.

Table 3. Included results of studies reporting I-QoL.

Study	BoNT-A Change from baseline Total summary score:	Placebo Change from baseline Total summary score:
Chapple (2013)	23.1	6.3
Denys (2011)	50U: 8 100U: 35 150U: 30	8
McCammon (2021)	27.1	9.8
Nitti (2013)	21.9	6.8
Tincello (2011)	55.11 (IQR 23.30–78.41)	27.27 (IQR 18.18–46.59)

Pooling of data regarding the outcome QoL was not possible because of the heterogeneity in outcomes reported in the included studies. Overall, QoL increased more after intervention with onabotulinumtoxinA compared to placebo.

Level of evidence of the literature

1. Urinary urge incontinence episodes

The level of evidence regarding the outcome measure urinary urge incontinence episodes started at High and was downgraded with one level to a moderate GRADE due to influence of pharmaceutical industry and results in favor of the pharmaceutical industry (publication bias).

2. Adverse events

2.1 Urinary tract infection

The level of evidence regarding the outcome measure urinary tract infections started at High and was downgraded with one level to a moderate GRADE because of bias due to non-blinding of patients and researchers (-1, risk of bias). Although influence of pharmaceutical industry could be present, downgrading for publication bias (risk of bias) is not necessary in this case since results are not in favor of the pharmaceutical industry.

2.2 Urinary retention

The level of evidence regarding the outcome measure urinary retention started at High and was downgraded by two levels to a low GRADE because of small number of events (-1, imprecision), and bias due to non-blinding of patients and researchers (-1, risk of bias). Although influence of pharmaceutical industry could be present, downgrading for publication bias (risk of bias) is not necessary in this case since results are not in favor of the pharmaceutical industry.

2.3 Dysuria

The level of evidence regarding the outcome measure dysuria started at High and was downgraded by two levels to a low GRADE because of conflicting results (-1, inconsistency) and bias due to non-blinding of patients and researchers (-1, risk of bias). Although influence of pharmaceutical industry could be present, downgrading for publication bias (risk of bias) is not necessary in this case since results are not in favor of the pharmaceutical industry.

2.4 Other adverse events

The level of evidence regarding other adverse events started at High and was downgraded by three levels to very low GRADE because of conflicting results and methodological heterogeneity (-2, inconsistency), and bias due to non-blinding of patients and researchers (-1, risk of bias). Although influence of pharmaceutical industry could be present, downgrading for publication bias (risk of bias) is not necessary in this case since results are not in favor of the pharmaceutical industry.

3. Quality of life

The level of evidence regarding other adverse events started at High and was downgraded by two levels to a very low GRADE because of methodological heterogeneity (-2, inconsistency), and due to the influence of pharmaceutical industry and results in favor of the pharmaceutical industry (-1, publication bias).

Conclusions

A. BotulinumtoxinA

1 Urinary urge incontinence episodes

Moderate GRADE	OnabotulinumtoxinA likely reduces urinary urge incontinence episodes when compared with placebo in patients with idiopathic urinary urge incontinence. <i>Sources: Chapple 2013; Dowson, 2011; Nitti, 2013; Sahai, 2007; Yokoyama, 2020</i>
-----------------------	--

2 Adverse events

2.1 Urinary tract infection

Moderate GRADE	OnabotulinumtoxinA likely increases incidence of urinary tract infections when compared to placebo in patients with idiopathic urinary urge incontinence. <i>Sources: Chapple, 2013; Denys, 2011; Dmochowski, 2010; Dowson, 2011;</i>
-----------------------	--

	<i>Flynn, 2008; Herschorn, 2017; Liao, 2022; McCammon, 2021; Nitti, 2013; Tincello, 2011; Yokoyama, 2020</i>
--	--

2.2 Urinary retention

Low GRADE	OnabotulinumtoxinA may increase incidence of urinary retention when compared to placebo in patients with idiopathic urinary urge incontinence. <i>Sources: Chapple, 2013; Denys, 2011; Dmochowski, 2010; Dowson, 2011; Herschorn, 2017; McCammon, 2021; Nitti, 2013; Yokoyama, 2020</i>
------------------	--

2.3 Dysuria

Low GRADE	OnabotulinumtoxinA may increase dysuria when compared to placebo in patients with urge incontinence. <i>Sources: Chapple, 2013; Herschorn, 2017; Liao, 2022; McCammon, 2021; Nitti, 2013; Yokoyama, 2020</i>
------------------	---

5

2.4 Other adverse events

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of onabotulinumtoxinA on other adverse events when compared to placebo in patients with urge incontinence. <i>Sources: Chapple, 2013; Herschorn, 2017; Liao, 2022; McCammon, 2021; Nitti, 2013; Yokoyama, 2020</i>
-----------------------	---

3 Quality of life

Low GRADE	OnabotulinumtoxinA may increase quality of life when compared to placebo in patients with urge incontinence. <i>Sources: Chapple, 2013; Denys, 2011; Dmochowski, 2010; Dowson, 2011; Flynn, 2008; Herschorn, 2017; Jabs, 2013; Liao, 2022; McCammon, 2021; Nitti, 2013; Sahaj, 2007; Tincello, 2011; Yokoyama, 2020</i>
------------------	--

10 Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

15 Botulinetoxine-A (BoNT-A) heeft een positief effect op de klachten van aandrang incontinentie vergeleken met placebo behandeling. Het aantal *urinary urge incontinence* (UUI) episodes is met een klinisch relevant verschil verlaagd na het toedienen van BoNT-A, namelijk met gemiddeld 2 incontinentie episodes per dag. Belangrijke nadelen van BoNT-A injecties zijn het voorkomen van blaasontstekingen en urineretentie. De kwaliteit van leven werd op veel verschillende manieren gemeten. Over het algemeen nam de kwaliteit van leven na interventie met BoNT-A meer toe dan na interventie met placebo.

20 Van de 13 geïncludeerde, gerandomiseerde studies werden 10 studies ondersteund door de farmaceutische leverancier van BoNT-A. De mogelijke beïnvloeding van de resultaten is gecorrigeerd door aanpassing van de GRADE bij positief uitvallende resultaten. Ten aanzien van de nadelen is deze correctie niet toegepast, aangezien de bewijslast van de nadelen niet afgezwakt hoeven te worden door mogelijke beïnvloeding door de industrie. Dit heeft geleid tot een daling in waardering voor de cruciale uitkomstmaat UUI-episodes naar een bewijskracht GRADE gemiddeld. Hierdoor is ook de overall bewijskracht gemiddeld. Voor de uitkomstmaat risico's was de GRADE bewijskracht gemiddeld voor blaasontsteking, en laag

tot zeer laag voor alle andere bijwerkingen. Voor de kwaliteit van leven is de GRADE bewijskracht laag, mede omdat de data niet gepoold kon worden.

Er is geen bewijs gevonden voor de effectiviteit en veiligheid van Botulinetoxine-B.

5

Hoewel de richtlijn met name bedoeld is voor vrouwen met UUI is ervoor gekozen de zoekvraag ruimer op te stellen en mannen erin te betrekken. Zodat er geen literatuur verloren zou gaan. Gezien het percentage vrouw in alle geïncludeerde studies >75% betrof, en er gerandomiseerd is, denken wij toch een betrouwbare aanbeveling te kunnen geven voor vrouwen met aandrang incontinentie.

10

Er worden verschillende doseringen gebruikt, 50, 100, 150, 200 en 300 IU. Hoewel 300 IU de meest effectieve dosering is, wordt dit in de praktijk niet aanbevolen door de toename op het risico zelfkatheterisatie (Denys, 2012; Dmochowski, 2010). Dosering 100 IU en 200 IU zijn even effectief, waarbij in 100 IU eveneens minder zelfkatheterisatie nodig is (Chapple, 2013).

15

De plaats waar zou moeten worden geïnjecteerd om het beste effect te krijgen is nog niet geheel duidelijk. Studies lijken elkaar tegen te spreken of de injecties juist wel of juist niet in het trigonum plaatst zouden moeten vinden (Mangera, 2011; Kuo, 2011).

20

Standaardisering van de uitkomstmaten is in 2017 gestart en in een ICHOM-richtlijn vastgelegd (ICHOM, 2017). Sinds deze richtlijn is er nog geen publicatie geweest met de uitkomsten van deze uitkomstmaten.

25

Over de werkzame duur van de injecties kunnen we geen goede uitspraken doen o.b.v. de PICO. Een studie van Nitti uit 2016 met 3.5 jaar follow-up laat een gemiddelde werkzaamheid van 7.6 maanden zien waarbij de werkzaamheid niet afneemt. Buiten de UWIs worden er geen extra complicaties gezien (Nitti, 2016).

30

De angst om te moeten zelf-katheteriseren is de voornaamste reden om te stoppen met de behandeling (Downson, 2012).

35

Voor de specifieke (kwetsbare) oudere patiëntenpopulatie kan er geen uitspraak gedaan worden o.b.v. de PICO. Een recente review bevestigt dit (Manns, 2022). In een studie naar voorspellers van effectiviteit wordt gezien dat BoNT-A bij oudere patiënten minder lang werkt en minder effectief is in verminderen van UI episodes (Hendrickson, 2022).

40

Op basis van de gehanteerde PICO kunnen wij geen conclusies trekken over de vergelijking met medicatie of sacrale neuromodulatie bij patiënten met UUI (studies die BoNT-A vergeleken met andere behandelingen en niet met placebo werden actief geëxcludeerd). In deze geïncludeerde studies, namen alle participanten deel na gefaalde conservatieve of medicamenteuze therapie. Daarbij wisselde de follow-up duur van 6 weken tot 6 maanden.

45

Een RCT die bij 249 vrouwen met UUI 100IU BoNT-A vergeleek met solifenacine 5-10mg liet vergelijkbare verbetering van de UUI-episodes zien na 6 maanden (van 5 naar 3.3 en 3.4 respectievelijk); echter 27% van de BoNT-A groep was genezen vs 13% van de solifenacine groep. Deze resultaten stonden tegenover een hoger risico op urineretentie (5% vs 0%) en UWI (33% vs 13%) en een lagere kans op een droge mond (31% vs 46%) (Visco 2012). Deze resultaten zijn onder andere samengevat in een systematische review/ netwerk meta-analyse waarbij 65 RCTs geïncludeerd werden die BoNT-A met medicatie vergeleek ter behandeling van OAB. Na 12 weken waren alle behandelingen beter dan placebo therapie.

50

5 Wanneer BoNT-A vergeleken werd met medicatie, hadden de patiënten die BoNT-A kregen meer kans op >50% of >100% vermindering van UUI episodes/dag (Drake 2017). Een RCT die BoNT-A vergeleek met PTNS bij 60 patiënten met OAB liet zien dat na 9 maanden de BoNT-A op alle uitkomsten effectiever was dan PTNS ten koste van 2 patiënten die CIC ondergingen 2 patiënten behandeld werden voor een UWI (Sherif 2017).

10 Een systematische review van 2 geïncludeerde studies met in totaal 88 patiënten, indiceerde een positief effect van botox behandeling op het seksueel functioneren van patiënten met OAB (Shawer, 2022). Verbetering werd gezien op behoefte, opwinding, lubricatie, orgasme en tevredenheid. Er werd geen verbetering gezien in dyspareunie.

Kosten (middelenbeslag)

15 BoNT-A is kostbaar. De injectie kan meestal poliklinisch worden gegeven, eventueel onder lokale anesthesie. Afgewogen tegen de kosten van de behandeling zal het verminderde gebruik van incontinentiemateriaal en toegenomen QoL staan. Er is een Amerikaanse studie gepubliceerd waarbij verschillende behandelopties (100EH botox, SNM, PTNS, medicatie) vergeleken wordt met best supportive care in een Markov model (Murray, 2019). Deze studie laat zien dat botox de hoogste QALY geeft van deze behandelopties.

20 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie zal geen probleem zijn, aangezien de behandeling al wordt toegepast in de huidige praktijk.

Aanbeveling

25 BoNT-A leidt tot minder incontinentie episodes en minder hinder van mictieklachten in vergelijking met vrouwen die placebo behandeling kregen. Echter, de BoNT-A injectie gaat wel gepaard met significant meer bijwerkingen zoals urineweginfectie, urineretentie, dysurie en mogelijk bacteriurie. Laat vrouwen vóór de blaasinjectie oefenen met zelfkatheterisatie.

Bied BoNT-A blaasinjecties aan bij patiënten met idiopathische, refractaire aandrangincontinentie bij wie conservatieve of medicamenteuze behandeling tot onvoldoende verbetering van klachten leidt.

Bespreek met patiënten met idiopathische, refractaire aandrangincontinentie:

- Het risico op urineweginfectie en urineretentie waarvoor zelfkatheterisatie bij BoNT-A injecties
- De noodzaak voor herhaalde interventie door tijdelijke werkzaamheid van BoNT-A.

30

Kennislacunes

Lange termijneffecten zijn nog niet duidelijk.

35 Geeft aanhoudende CIC een dusdanige irritatie dat dit risico's met zich meebrengt? Zoals een permanente urinekatheter in situ in zeldzame gevallen kan leiden tot een blaascarcinoom.

Geeft herhaaldelijke injecties en uitval van de synapsen een verhoogde kans op gehele atonie? Wat zijn daarbij de aanvullende risico's voor de nieren?

Wat is het effect van BoNT-A op patiënten met gemengde urine-incontinentie?

40 Er is geen goede evidence over de effectiviteit en veiligheid van BoNT-A bij ouderen, een recent review (Manns, 2022) kan geen informatie over verschillende leeftijdsgroepen geven, dit is een belangrijk kennishiaat.

Literatuur

Barber MD, Spino C, Janz NK, Brubaker L, Nygaard I, Nager CW, Wheeler TL; Pelvic Floor Disorders Network. The minimum important differences for the urinary scales of the Pelvic Floor Distress Inventory and Pelvic Floor Impact Questionnaire. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 May;200(5):580.e1-7.

5 Buckingham J, Fisher B, Saunders D. [Evidence Bases Medicine Toolkit – Intervention calculations.](#)

Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C. OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2013 Aug;64(2):249-56.

10 Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, Hermieu JF, Amarenco G, Karsenty G, Saussine C, Barbot F; VESITOX study group in France. Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):520-9.

15 Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, Daniell G, Zhou J, Haag-Molkenteller C. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol.* 2010 Dec;184(6):2416-22.

Dowson C, Sahai A, Watkins J, Dasgupta P, Khan MS. The safety and efficacy of botulinum toxin-A in the management of bladder oversensitivity: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2011 Jun;65(6):698-704.

20 Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A. Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):834-9.

25 Flynn MK, Amundsen CL, Perevich M, Liu F, Webster GD. Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol.* 2009 Jun;181(6):2608-15.

30 Hendrickson WK, Xie G, Rahn DD, Amundsen CL, Hokanson JA, Bradley M, Smith AL, Sung VW, Visco AG, Luo S, Jelovsek JE. Predicting outcomes after intradetrusor onabotulinumtoxinA for non-neurogenic urgency incontinence in women. *Neurourol Urodyn.* 2022 Jan;41(1):432-447.

Herschorn S, Kohan A, Aliotta P, McCammon K, Sriram R, Abrams S, Lam W, Everaert K. The Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA or Solifenacin Compared with Placebo in Solifenacin Naïve Patients with Refractory Overactive Bladder: Results from a Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3b Trial. *J Urol.* 2017 Jul;198(1):167-175.

ICHOM – OVERACTIVE OVERACTIVE BLADDER DATA COLLECTION REFERENCE GUIDE; Version 1.2.2 Revised: April 10th, 2017

40 Jabs C, Carleton E. Efficacy of botulinum toxin a intradetrusor injections for non-neurogenic urinary urge incontinence: a randomized double-blind controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Jan;35(1):53-60. doi: 10.1016/s1701-2163(15)31049-5. PMID: 23343798.

Kuo HC. Bladder base/trigone injection is safe and as effective as bladder body injection of onabotulinumtoxinA for idiopathic detrusor overactivity refractory to antimuscarinics. *Neurourol Urodyn.* 2011 Sep;30(7):1242-8.

45 Liao L, Liu Q, Cong H, Xu Z, Li E, Weng Z, Jiang H, Liu B, Huang X, Xia S, Wen W, Wu J, Shi G, Wang Y, Li P, Yu Y, Fang Z, Zheng J, Tian Y, Shang D, Li H, Huang Z, Zhou L, Xiao Y, Zhang Y, Wang J, Zhang X, Zhang P, Wang D, Zhang X, Xie K, Wang B, Ma L, Tian X, Chen L, Dong J. Hengli® Chinese Botulinum Toxin Type A for Treatment of Patients With Overactive Bladder: A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 18;13:840695.

- Mangera A, Andersson KE, Apostolidis A, Chapple C, Dasgupta P, Giannantoni A, Gravas S, Madersbacher S. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of botox (onabotulinumtoxinA) and dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):784-95.
- 5 Manns K, Khan A, Carlson KV, Wagg A, Baverstock RJ, Trafford Crump R. The use of onabotulinumtoxinA to treat idiopathic overactive bladder in elderly patients is in need of study. *Neurourol Urodyn.* 2022 Jan;41(1):42-47.
- 10 McCammon K, Gousse A, Kohan A, Glazier D, Gruenenfelder J, Bai Z, Patel A, Hale D. Early and Consistent Improvements in Urinary Symptoms and Quality of Life With OnabotulinumtoxinA in Patients With Overactive Bladder and Urinary Incontinence: Results From a Randomized, Placebo-controlled, Phase IV Clinical Trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2021 Jul 1;27(7):450-456.
- 15 Murray B, Hessami SH, Gulyaev D, Lister J, Dmochowski R, Gillard KK, Stanisis S, Tung A, Boer R, Kaplan S. Cost-effectiveness of overactive bladder treatments: from the US payer perspective. *J Comp Eff Res.* 2019 Jan;8(1):61-71.
- 20 Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, Sand P, Thompson C, Nardo C, Yan X, Haag-Molkenteller C; EMBARK Study Group. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol.* 2013 Jun;189(6):2186-93.
- Ramos H, Torres Castellanos L, Ponce Esparza I, Jaramillo A, Rodríguez A, Moreno Bencardino C. Management of Overactive Bladder With OnabotulinumtoxinA: Systematic Review and Meta-analysis. *Urology.* 2017 Feb;100:53-58. .
- 25 Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2007 Jun;177(6):2231-6.
- Tincello DG, Kenyon S, Abrams KR, Mayne C, Toozs-Hobson P, Taylor D, Slack M. Botulinum toxin a versus placebo for refractory detrusor overactivity in women: a randomised blinded placebo-controlled trial of 240 women (the RELAX study). *Eur Urol.* 2012 Sep;62(3):507-14. doi: 10.1016/j.eururo.2011.12.056. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22236796.
- 30 Shower S, Khunda A, Waring GJ, Ballard P. Impact of intravesical onabotulinumtoxinA (Botox) on sexual function in patients with overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022 Feb;33(2):235-243.
- 35 Yokoyama O, Honda M, Yamanishi T, Sekiguchi Y, Fujii K, Nakayama T, Mogi T. OnabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) for the treatment of Japanese patients with overactive bladder and urinary incontinence: Results of single-dose treatment from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (interim analysis). *Int J Urol.* 2020 Mar;27(3):227-234.

UI Module 18.6 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie

Uitgangsvraag

- 5 Welke (minimaal) chirurgische interventie (synthetische suburethrale slings, fascie slings en het injecteren van bulkmaterialen) heeft de voorkeur bij vrouwen met stressincontinentie?

Inleiding

10 Uit een Nederlandse RCT is gebleken dat counseling voor een directe chirurgische behandeling bij stressincontinentie op zijn plaats is bij matig tot ernstige urine-incontinentie (Labrie, 2013). In de huidige situatie worden diverse midurethrale slings gebruikt als primaire chirurgische interventie voor stress-urine-incontinentie (SUI), ook kunnen bulking agents worden toegepast. Er is nog geen eenduidig advies over de plaats van autologe fascieslings voor stress urine-incontinentie. De laparoscopische en open colposuspensie
15 worden niet frequent meer uitgevoerd als eerste keuze van de chirurgische behandeling van stressincontinentie.

Op dit moment is er veel praktijk variatie in het gebruik van de soort sling en de keus van de chirurgische route. Ook is er veel discussie in de media over het gebruik van mesh, zowel bij urine-incontinentie als prolapschirurgie. De effectiviteit en veiligheid van de midurethrale sling zijn goed onderzocht en gedocumenteerd. We willen een eenduidig advies kunnen
20 geven over de chirurgische interventies bij SUI. Daarbij wordt in deze PICO bewust alleen naar de gangbare chirurgische interventies gekeken en niet naar bekkenfysiotherapie.

Search and select

25 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What is the effect of different and mutually comparable surgical interventions in women with stress incontinence?

- 30 **P:** Women with stress incontinence.
I: Synthetic midurethral slings, fascial slings, or urethral bulk injection.
C: See I.
O: Cure or improvement of stress incontinence symptoms, stress incontinence episodes, complications (e.g., repeated surgery, operation time, hospital days), adverse events, quality of life.

35 Relevant outcome measures

The guideline development group considered cure or improvement of stress incontinence symptoms and quality of life as a critical outcome measures for decision making; and complications, adverse events, and costs as important outcome measures for decision
40 making.

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

45 If stress incontinence was measured with Urinary Distress Inventory (UDI), the working group defined a difference of 8 points as a minimal clinically (patient) important difference. In all other cases, a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes or a 0.5 standard deviation (reported as SMD) for continuous outcomes was taken as a minimal clinically important difference for other outcome measures.

50 Search and select (Methods)

Search strategy in 2011

The 2011 version of this guideline was an adaptation of the NICE guideline from 2006. Hence, the literature search was based on the search from the NICE Urinary incontinence guideline from 2006 (NICE, 2006) and the updated version of the ICS guideline from 2009 (Abrams, 2009), that was published during the project. In total, 36 RCTs were selected. 31 RCTs adhered to our current PICO and were included in the current literature selection below.

Search strategy in 2021

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 01-01-2008 to 09-03-2021. Studies were selected based on the following criteria:

- Women with stress urinary incontinence.
- Surgical intervention like synthetic midurethral slings, fascial slings or urethral bulk injection.
- Comparison with another surgical intervention.
- Investigated at least one of the outcomes as reported in the PICO.

First, a title abstract selection of all systematic reviews (SRs) (n=211) was performed. In total, 12 SR were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 10 SR were excluded (see Table of excluded studies), and 2 SR were included. After selecting the most relevant SRs, an updated version of the literature search was performed to select relevant RCTs that were published since the included SRs were published (i.e., searched from 01-01-2017 until 11-06-2021). A title abstract selection of 208 RCTs was performed. Initially, 12 RCTs were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 7 RCTs were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 5 RCTs were included.

The detailed search strategy is depicted under the tab Methods.

Results

Two SRs were included in the analysis of the literature. One of them included 120 studies regarding the effects of stress incontinence, and at least 5 studies for the effects of complications or side effects (Imamura, 2019). The other SR included 2 additional studies, which reported data on the effect of stress incontinence, complications, side effects and quality of life (Elers, 2021). Further, 5 additional RCTs were included studying different comparisons (Itkonen Freitas 2020;2021; Maturana, 2020; Palos, 2018; Tieu, 2017). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Summary of literature - update

Description of studies

The systematic review by Imamura (2019) investigated the effectiveness and safety of several surgical interventions for women with stress urinary incontinence. RCTs evaluating surgical intervention for treatment in women with stress urinary incontinence, were eligible for inclusion. The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Medline, Medline In-Process, Medline Epub Ahead of Print, CINAHL, ClinicalTrials.gov and WHO ICTRP, were searched to identify relevant studies until June 2017. The reference lists of relevant articles were also searched. Primary outcomes were “cure”, defined as resolution of incontinence symptoms, and “improvement”, defined as any improvement in incontinence symptoms from baseline, both at 12 months. Secondary outcomes were the number of women having repeated surgery for incontinence symptoms, adverse events, length of

hospital stay, and operation time during the study period as reported by the trial investigators.

Data of 175 studies were included, 145 studies were from Cochrane reviews and 28 from additional searches. In total 21 intervention comparisons were made, see Table 1. Since two of the comparisons included only one surgical intervention arm, these comparisons were excluded from our analyses.

If possible, data was directly compared to estimate an overall odds ratio (OR) per comparison.

Table 1. Number of included studies per comparison, Imamura (2019)

Control group	Intervention group	Total number of randomized	Number of studies
Retropubic MUS	Transobturator MUS	8876	62
Retropubic MUS	Open colposuspension	1240	13
Retropubic MUS	Laparoscopic colposuspension	651	8
Retropubic MUS	Fascial sling	868	9
Retropubic MUS	Single incision sling	1092	12
Transobturator MUS	Open colposuspension	272	4
Transobturator MUS	Laparoscopic colposuspension	35	1
Transobturator MUS	Fascial sling	141	4
Transobturator MUS	Single incision sling	4612	56
Open colposuspension	Laparoscopic colposuspension	1402	12
Open colposuspension	Fascial sling	922	7
Open colposuspension	Single incision sling	639	7
Fascial sling	Single incision sling	72	2
Fascial sling	Urethral injection therapy	45	1
Fascial sling	Bladder neck needle suspension	20	1

MUS=mid-urethral sling

Elers (2021) performed a SR to investigate the effectiveness and safety after bottom-up tension-free vaginal tape (TVT) and inside-out tension-free vaginal tape - obturator (TVT-O) in the treatment of stress urinary incontinence in women. RCTs evaluating TVT compared to TVT-O for treatment in women with stress urinary incontinence, were eligible for inclusion. Medline, Embase, Cochrane Library, Cinahl, Guideline International network (GIN), Trip Database and NICE (UK), were searched to identify relevant studies until January 2020.

Primary outcomes were incontinence related quality of life, patient perceived effect, and re-operation evaluated at longest follow-up, minimum six months. Secondary outcomes were number of incontinence episodes, de novo urgency incontinence, leg pain, pelvic pain, de novo dyspareunia and change in sexual function evaluated at longest follow-up, minimum six months and infection and haematoma evaluated in 30 days postoperatively and bladder perforation evaluated perioperatively.

Data of 22 studies were included, 2 (Zhang, 2016; Feng, 2018) of them were not included in the study of Imamura (2019).

In addition, 5 RCTs were included. A short description is provided below.

Tieu (2017) investigated the effect of a single incision sling placement for treatment of stress urinary incontinence compared to transobturator sling placement in a RCT. Outcomes after 12 months were described for stress incontinence (i.e., voiding diary (total SUI episodes over 3 days), and self-reported 'cured'), and quality of life (i.e., UDI-scores). In total, 98 patients were randomized to the transobturator group (n=49) or the single incision group (n=49). No differences were shown between the two groups at baseline. The study was limited by some

aspects; it was a single centre study and patients, and assessors were not blinded to the treatment arm.

5 Palos (2018) investigated the efficacy and safety of a transobturator sling for treatment of stress urinary incontinence compared to a retropubic sling placement in a RCT. The efficacy was evaluated 12 months after surgery in terms of objective and subjective cure. Objective cure was defined as a negative pad test, i.e., pad-weight difference <2 g. Subjective cure was defined as the absence of patient complaints of SUI and patient satisfaction after surgery. Data about quality of life (i.e., measured with the UDI-6) and post-operative complications was also reported. In total, 92 patients underwent surgery, 47 were allocated to the transobturator group and 45 to the retropubic group. No differences were shown at baseline. The relatively small sample size of the study was a limitation.

15 Maturana (2020) investigated the effects of a single-incision mini sling for treatment of stress urinary incontinence compared to a transobturator sling placement in a RCT. The efficacy was evaluated 12 months after surgery in terms of objective and subjective cure. The subjective UI cures were evaluated through clinical complaints, and objective cures were evaluated by the simplified pad test. Data about quality of life (i.e., measured with the UDI-6) and post-operative complications was also reported. In total, 105 patients underwent surgery, 58 were allocated to the single-incision mini sling group and 47 to the transobturator group. No differences were shown at baseline. The small sample size of the study was a limitation.

25 Itkonen Freitas (2020;2021) investigated the effects of polyacrylamide hydrogel injection for treatment of stress urinary incontinence compared to a retropubic sling placement in a RCT. Objective and subjective cure outcomes were reported, even as perioperative complications (Itkonen Freitas, 2020). The 2021 publication by Itkonen Freitas reported outcomes on quality of life (i.e., measured with UDI-6). In total, 224 patients underwent treatment. Of them 113 were allocated to the injection group and 111 to the retropubic group. During the follow-up of 1 year some patients were lost to follow-up. Therefore, the intention to treat analysis included 107/113 patients in the injection group and 101/111 patients in the retropubic group.

Results

35 Data were extracted from the study of Imamura (2019), Elers (2021), Tieu (2017), Palos (2018), Maturana (2020) and Itkonen Freitas (2020;2021). Meta-analyses were performed where possible. All analyses were performed separately for different surgical interventions, as described in Table 1.

40 Outcomes were defined as follow in the ESTER SR (Imamura, 2019):
- 'Cure of stress urinary incontinence symptoms; as resolution of incontinence symptoms. As a variety of measures were used to define cure, data based on a hierarchy of reported outcomes was combined. For cure, women's self-report (subjective measure) was given priority if available, followed by a composite measure of self-report and objective indicators, and then by pad tests and urodynamic investigations (objective measures)'.
45 - 'Improvement of stress urinary incontinence symptoms; as resolution of incontinence symptoms. As a variety of measures were used to define improvement, data based on a hierarchy of reported outcomes was combined. For improvement, women's self-report was preferred when available, followed by women's satisfaction, pad tests, and urodynamic investigations. Cough stress tests and diaries were not considered reliable measures and
50 were excluded. We considered assessments performed at 12 months or closest to 12

months as well as longer term assessments when available. We excluded studies if they only reported assessments within two weeks post-surgery’.

- ‘The number of women having repeated surgery for incontinence symptoms’.

5 - ‘Adverse events; major vascular complications, de novo symptoms, voiding difficulty, bladder or urethral perforation, tape/mesh erosion or extrusion, perioperative complications’.

- ‘Length of hospital stay; as reported by the trial investigators, in days’.

- ‘Operation time during the study period; as reported by the trial investigators, in minutes’.

10 As ORs were reported in the study of Imamura (2019), and relative risks (RRs) were of interest, it was first investigated if ORs were equal to RRs. This was not shown for the outcomes cure and improvement, since the “events” were common. For the other outcomes (e.g., adverse events) events were rare, and therefore the ORs could be interpreted as RRs. For continuous outcomes, standardized mean differences were adapted from the study
15 of Imamura (2019).

The following comparisons are reported in the summary of literature:

1. Transobturator mid-urethral sling (MUS) vs. retropubic MUS

2. Fascial (i.e., traditional) sling vs. retropubic MUS

20 3. Single incision sling vs. retropubic MUS

4. Fascial sling vs. transobturator MUS

5. Single incision sling vs. transobturator MUS

6. Single incision sling vs. fascial sling

7. Urethral injection therapy vs. fascial sling

25

Additional data from the RCTs was added to the described comparison, and one comparison was added.

8. Urethral injection therapy vs. retropubic MUS

30 If possible, outcomes of the SRs and RCTs were pooled. In some analyses a reference is made to the [article](#) of ESTER SR (Brazzelli, 2019). The figures are provided in the article.

1. Transobturator MUS vs. retropubic MUS

35 *1.1 Cure of stress urinary incontinence symptoms.*

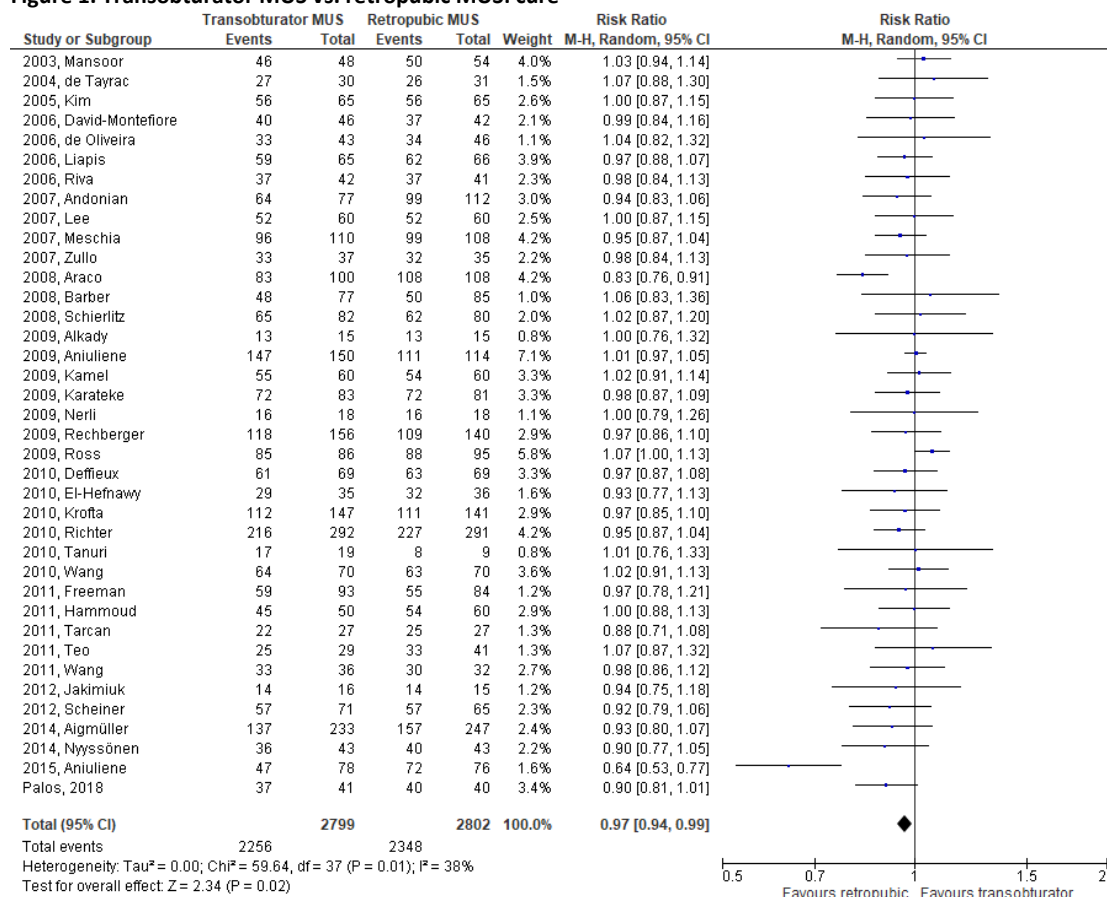
Data on cure of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SRs and supplemented with RCTs.

40 In women with stress urinary incontinence, a transobturator MUS intervention was slightly less effective for curing symptoms compared to a retropubic MUS intervention at post-test, the pooled RR was 0.97 (95%CI 0.95 to 0.99), based on evidence from 38 trials, see Figure 1. The risk difference was -0.03 (95%CI -0.05 to -0.01).

45

50

Figure 1. Transobturator MUS vs. retropubic MUS: cure



1.2 Improvement of stress urinary incontinence symptoms.

5 Data on improvement of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SRs and supplemented with RCTs.

In women with stress urinary incontinence, transobturator MUS was slightly less effective for improving symptoms compared to retropubic MUS at post-test, the pooled RR was 0.98 (95%CI 0.96 to 1.00), based on evidence from 44 trials, see Figure 2. The risk difference was -0.02 (95%CI -0.04 to 0.00).

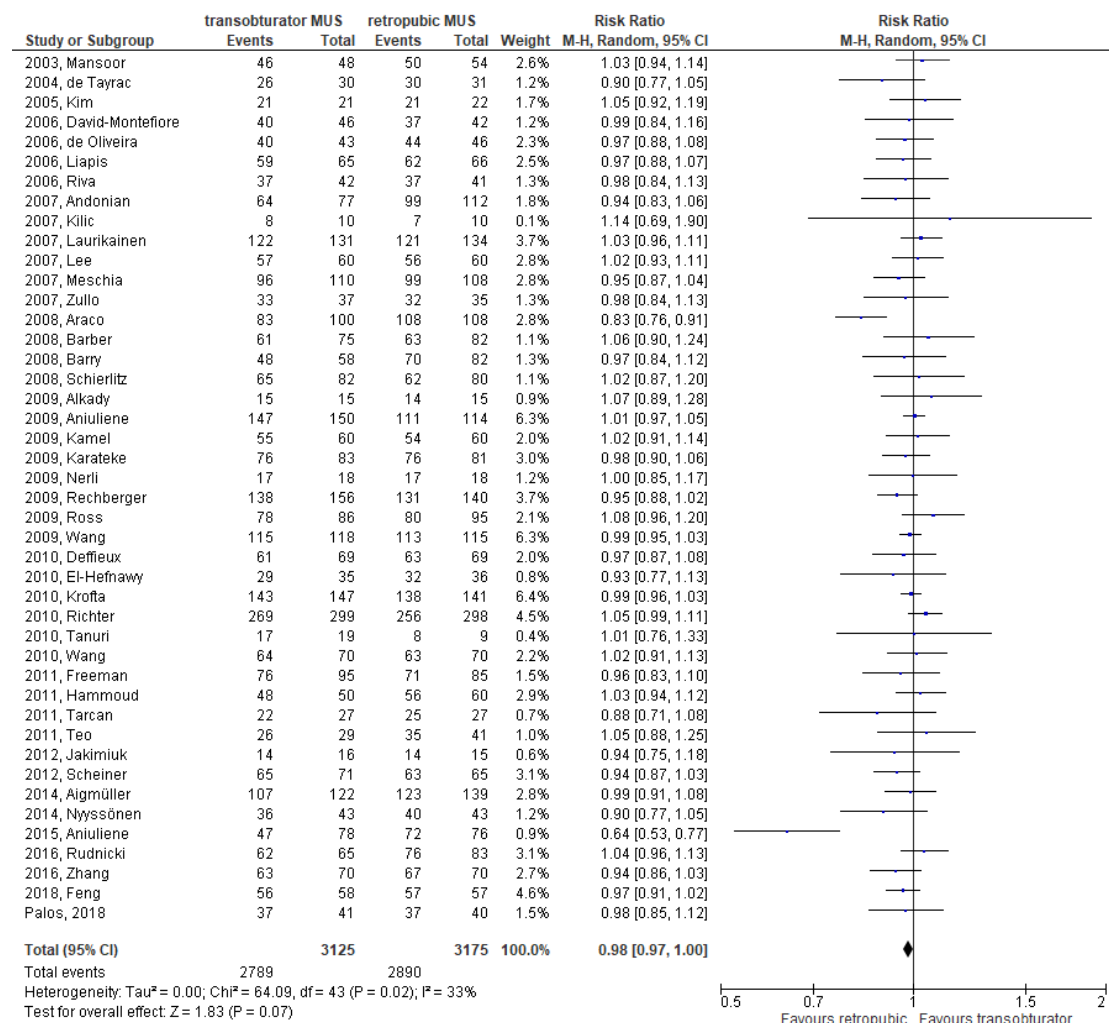
10

15

20

25

Figure 2. Transobturator MUS vs. retropubic MUS: improvement.



5 In the following sections (i.e., 1.3 and 1.4) ORs could be interpreted as RRs, since events were rare.

1.3 Repeated surgery

Data on repeated surgery were extracted from SR.

10 Analyses based on repeated surgery were performed, please see Figure 47 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, repeated surgery within 12 months was slightly more common in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled OR was 1.37 (95%CI 0.55 to 3.46), based on evidence from 7 trials.

15

In women with stress urinary incontinence, repeated surgery after 60 months was more common in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled OR was 4.06 (95%CI 0.80 to 20.74), based on evidence from 5 trials.

20 1.4 Adverse events

Data on adverse events were extracted from SR.

1.4.1 Adverse events – major vascular complications

Analyses based on adverse events (major vascular complications) were performed, please see Figure 49 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

5 In women with stress urinary incontinence, major vascular complications were less common in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled OR was 0.36 (95%CI 0.21 to 0.64), based on direct evidence from 22 trials.

1.4.2 Adverse events – de novo symptoms

Analyses based on adverse events (de novo symptoms) were performed, please see Figure 51 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

10 In women with stress urinary incontinence, de novo symptoms within 12 months were slightly less common in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled OR was 0.93 (95%CI 0.74 to 1.17), based on direct evidence from 28 trials.

1.4.3 Adverse events – voiding difficulty

15 Analyses based on adverse events (voiding difficulty) were performed, please see Figure 53 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, voiding difficulty was less common in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled OR was 0.51 (95%CI 0.40 to 0.64), based on direct evidence from 36 trials.

20

1.4.4 Adverse events – bladder or urethral perforation

Analyses based on adverse events (bladder or urethral perforation) were performed, please see Figure 54 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

25 In women with stress urinary incontinence, bladder or urethral perforation was less common in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled OR was 0.15 (95%CI 0.09 to 0.24), based on direct evidence from 38 trials.

Palos (2018) reported that bladder perforation in 1/41 (2%) in the transobturator MUS group compared to 1/40 (2%) in the retropubic MUS group, without being significant different.

30

1.4.5 Adverse events – tape/mesh erosion or extrusion

Analyses based on adverse events (tape/mesh erosion or extrusion) were performed, please see Figure 55 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

35 In women with stress urinary incontinence, tape/mesh erosion or extrusion were more common in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled OR was 1.10 (95%CI 0.71 to 1.70), based on direct evidence from 27 trials.

1.4.6 Adverse events – perioperative complications

40 Analyses based on adverse events (perioperative complications) were performed, please see Figure 63 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, perioperative complications were less common in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled OR was 0.81 (95%CI 0.55 to 1.19), based on direct evidence from 15 trials.

45 1.5 Operation time

Data on operation time were extracted from SR.

Analyses for the outcome operation time were performed, please see Figure 64 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, operation time was less in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled standardized mean difference was -1.02 (95%CI -1.29 to -0.74), based on direct evidence from 32 trials.

5 1.6 Hospital stay

Data on hospital stay were extracted from SR.

Analyses for the outcome hospital stay were performed, please see Figure 64 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

10 In women with stress urinary incontinence, hospital stay was less in transobturator MUS compared to retropubic MUS, the pooled standardized mean difference was -0.38 (95%CI -0.70 to -0.06), based on direct evidence from 17 trials.

15 1.7 Quality of life

Palos (2018) measured quality of life with the UDI-6. Median scores were reported per treatment group before and after surgery. Median pre/post UDI-6 were 41.7/0 vs. 33.3/0 for transobturator MUS vs. retropubic MUS. These differences were not statistically significant. It was not possible to calculate SMD, as only the median was reported.

20 Level of evidence of the literature

The level of evidence (GRADE method) is determined per comparison and outcome measure and is based on results from RCTs and therefore starts at level "high". Subsequently, the level of evidence was downgraded if there were relevant shortcomings in one of the several GRADE domains: risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and publication bias.

25

The level of evidence regarding the crucial outcome measure **stress incontinence (i.e., cure and improvement)** was downgraded by 2 levels because of imprecision (1 level, no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25)), and inconsistency.

30 The level of evidence regarding the outcome measure **complication (i.e., repeated surgery)** was downgraded by 2 levels because of imprecision (2 level, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (OR=1), no clinically relevant effect (OR 0.75-1.25)).

35 The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events (major vascular complications, voiding difficulty)** was downgraded by 1 level because of risk of bias (1 level, due to risk of bias in the included studies).

40 The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events (, bladder or urethral perforation)** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 level, due to risk of bias in the included studies), imprecision and inconsistency.

45 The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events (de novo symptoms, perioperative complications, tape/mesh erosion or extrusion)** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 level, due to risk of bias in the included studies) and imprecision (2 level, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (OR=1) and/or no clinically relevant effect (OR 0.75-1.25)).

50 The level of evidence regarding the outcome measure **complication (i.e., operation time)** was downgraded by 1 level because of risk of bias (1 level, due to risk of bias in the included studies).

The level of evidence regarding the outcome measure **complication (i.e., hospital stay)** was downgraded by 2 levels because of risk of bias (1 level, due to risk of bias in the included studies) and imprecision (1 level, 95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (SMD<0.5)).

5

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by 2 levels because of risk of bias (1 level, due to the lost to follow-ups, and that assessors and patients were not blinded to the intervention) and imprecision (1 level, optimal information size was not achieved (small sample size)).

10

Conclusions

Low GRADE	<p>The evidence suggests that transobturator MUS intervention results in little to no clinically relevant difference in curing and/or improving symptoms related to stress incontinence when compared with a retropubic MUS in women with stress urinary incontinence.</p> <p><i>Sources: Elers, 2021; Imamura, 2019; Palos, 2018.</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>The evidence suggests that a transobturator MUS intervention results in an increase in repeated surgery when compared to a retropubic MUS intervention in women with stress urinary incontinence.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019</i></p>
------------------	---

Moderate GRADE	<p>The risk on major vascular complications or voiding difficulty is probably lower in women with stress urinary incontinence treated with a transobturator MUS intervention, compared to a retropubic MUS intervention.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019</i></p>
-----------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence is uncertain about the effect of a transobturator MUS intervention on major bladder or urethral perforation when compared with a retropubic MUS intervention in women with stress urinary incontinence.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019; Palos, 2018</i></p>
-----------------------	---

15

Very low GRADE	<p>Evidence is uncertain about effects on de novo symptoms of urgency, perioperative complications or tape/mesh erosion or extrusion in women with stress urinary incontinence treated with a transobturator MUS intervention, compared to a retropubic MUS intervention.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019</i></p>
-----------------------	--

Moderate GRADE	<p>Operation time is probably shorter in women with stress urinary incontinence treated with a transobturator MUS intervention, compared to a retropubic MUS intervention.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019</i></p>
-----------------------	---

Low GRADE	<p>The evidence suggests that transobturator MUS intervention results in little</p>
------------------	---

to no clinically relevant difference in hospital stay when compared with a retropubic MUS in women with stress urinary incontinence.
Sources: *Imamura, 2019*

Low GRADE
The evidence suggests that transobturator MUS intervention results in little to no clinically relevant difference in quality of life when compared with a retropubic MUS in women with stress urinary incontinence.
Sources: *Palos, 2018*

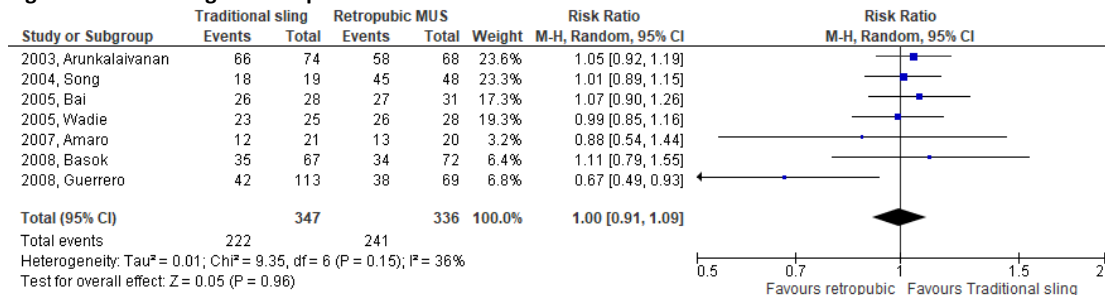
2. Fascial sling vs. retropubic MUS

5 2.1 Cure of stress urinary incontinence symptoms.

Data on cure of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SR.

10 In women with stress urinary incontinence, no difference in effect for curing symptoms were shown between a fascial sling intervention and a retropubic MUS intervention at post-test, the pooled RR was 1.00 (95%CI 0.91 to 1.09), based on evidence from 7 trials, see figure 3. The risk difference was -0.01 (95%CI -0.07 to 0.06).

Figure 3. Fascial sling vs. retropubic MUS: cure.



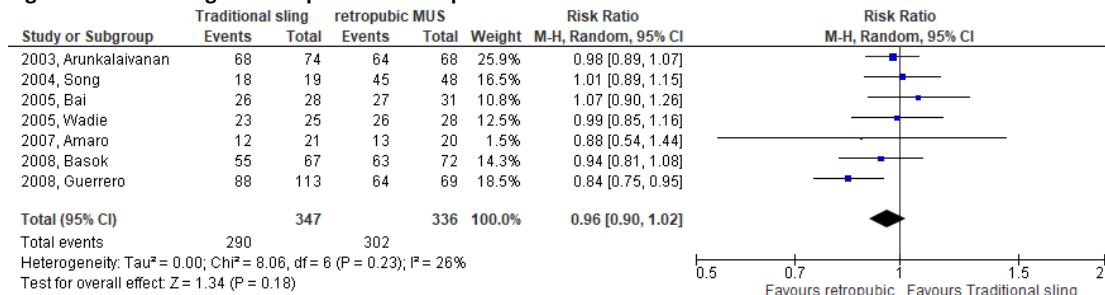
15

2.2 Improvement of stress urinary incontinence symptoms.

Data on improvement of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SR.

20 In women with stress urinary incontinence, no difference was found in effectivity of the fascial sling for improving symptoms compared to retropubic MUS at post-test. The pooled RR was 0.96 (95%CI 0.90 to 1.02), based on evidence from 7 trials, see figure 4. The risk difference was -0.04 (95%CI -0.09 to 0.01).

Figure 4. Fascial sling vs. retropubic MUS: improvement.



25

2.3 Adverse events

Data on adverse events were extracted from SR.

2.3.1 Adverse events – de novo symptoms

Analyses based on adverse events (de novo symptoms) were performed, please see Figure 51 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

5 In women with stress urinary incontinence, de novo symptoms were more common in fascial sling compared to retropubic MUS, the pooled OR was 3.59 (95%CI 1.57 to 8.23), based on evidence from 4 trials.

2.3.2 Adverse events – voiding difficulty

10 Analyses based on adverse events (voiding difficulty) were performed, please see Figure 53 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, voiding difficulty was more common in fascial sling compared to retropubic MUS, the pooled OR was 1.46 (95%CI 0.84 to 2.53), based on evidence from 6 trials.

15

2.3.3 Adverse events – bladder or urethral perforation

Analyses based on adverse events (bladder or urethral perforation) were performed, please see Figure 54 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

20 In women with stress urinary incontinence, bladder or urethral perforation was less common in fascial sling compared to retropubic MUS, the pooled OR was 0.50 (95%CI 0.26 to 0.98), based on evidence from 6 trials.

Level of evidence of the literature

25 The level of evidence regarding the outcome measures **complications (i.e., repeated surgery, operation time, hospital stay), quality of life** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

30 The level of evidence regarding the outcome measure **stress incontinence (i.e., cure and improvement)** was downgraded by 2 level because of imprecision (1 level, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (OR=1)) and inconsistency (1 level)

35 The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events (i.e., voiding difficulty)** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 level) and imprecision (2 level, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (OR=1), no clinically relevant effect (OR 0.75-1.25), and wide 95%CI).

40 The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events (i.e., de novo symptoms, bladder or urethral perforation)** was downgraded by 2 levels because of risk of bias (1 level), and imprecision (wide 95%CI).

Conclusions

Low GRADE	The evidence suggests that fascial sling intervention results in little to no clinically relevant difference in curing and/or improving symptoms related to stress incontinence when compared with a retropubic MUS in women with stress urinary incontinence. <i>Sources: Imamura, 2019</i>
------------------	---

Very low GRADE	Evidence is uncertain about the effect of a fascial sling intervention, compared to a retropubic MUS intervention on voiding difficulty in women with stress urinary incontinence.
-----------------------	--

Sources: *Imamura, 2019*

Low GRADE
 The evidence suggests that a fascial sling intervention results in a reduced risk on de novo symptoms or bladder or urethral perforation when compared to a retropubic MUS intervention in women with stress urinary incontinence.
 Sources: *Imamura, 2019*

No GRADE
 No conclusion could be drawn about the effect of a fascial sling intervention, compared to a retropubic MUS intervention, in women with stress urinary incontinence on repeated surgery, operation time, hospital stay, or quality of life as measured with PROMs. This outcome measure was not studied in the included studies.
 Sources: -

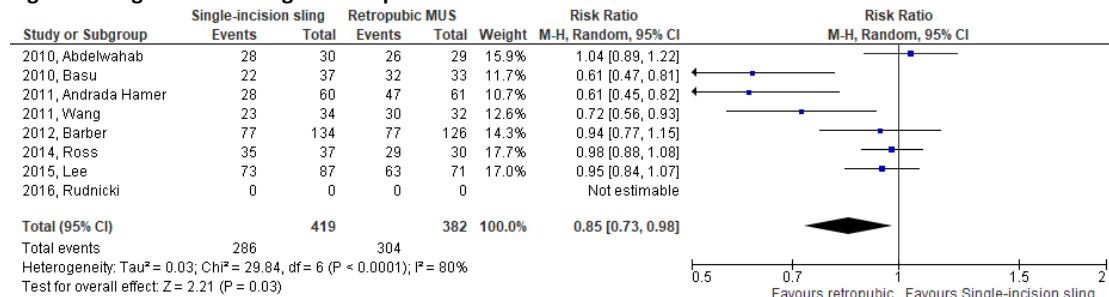
3. Single incision sling vs. retropubic MUS

5 3.1 Cure of stress urinary incontinence symptoms.

Data on cure of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SR.

In women with stress urinary incontinence, a single incision sling intervention was slightly less effective for curing symptoms compared to a retropubic MUS intervention at post-test, the pooled RR was 0.85 (95%CI 0.73 to 0.98), based on evidence from 7 trials, see figure 5. The risk difference was -0.13 (95%CI -0.24 to -0.02).

Figure 5. Single incision sling vs. retropubic MUS: cure.



15

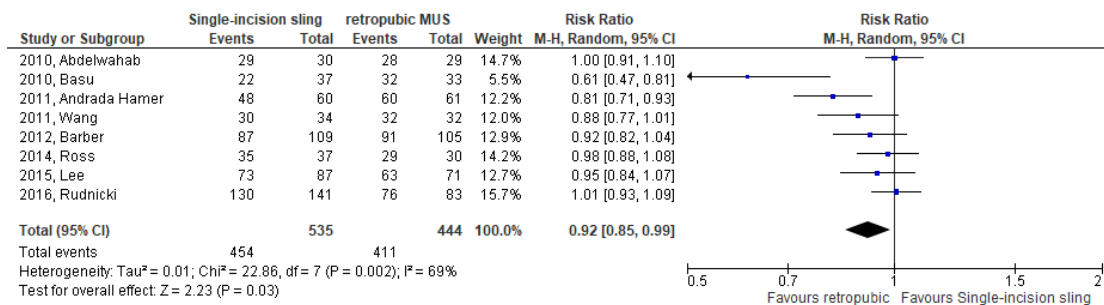
3.2 Improvement of stress urinary incontinence symptoms.

Data on improvement of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SR.

In women with stress urinary incontinence, single incision sling was slightly less effective for improving symptoms compared to retropubic MUS at post-test, the pooled RR was 0.92 (95%CI 0.85 to 0.99), based on evidence from 8 trials, see figure 6. The risk difference was -0.09 (95%CI -0.16 to -0.02).

25

Figure 6. Single incision sling vs. retropubic MUS: improvement.



3.3 Adverse events

Data on adverse events were extracted from SR.

5

3.3.1 Adverse events – voiding difficulty

Analyses based on adverse events (voiding difficulty) were performed, please see Figure 53 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

10 In women with stress urinary incontinence, voiding difficulty was less common in single incision sling compared to retropubic MUS, the pooled OR was 0.39 (95%CI 0.09 to 1.69), based on direct evidence from only 3 trials.

3.3.2 Adverse events – bladder or urethral perforation

15 Analyses based on adverse events (bladder or urethral perforation) were performed, please see Figure 54 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, bladder or urethral perforation was less common in single incision sling compared to retropubic MUS, the pooled OR was 0.62 (95%CI 0.13 to 2.98), based on direct evidence from 4 trials.

3.3.3 Adverse events – tape/mesh erosion or extrusion

20 Analyses based on adverse events (tape/mesh erosion or extrusion) were performed, please see Figure 55 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

25 In women with stress urinary incontinence, tape/mesh erosion or extrusion were more common in single incision sling compared to retropubic MUS, the pooled OR was 2.78 (95%CI 0.43 to 17.93), based on direct evidence from only 3 trials.

Level of evidence of the literature

30 The level of evidence regarding the outcome measures **complications (i.e., repeated surgery, operation time, hospital stay), quality of life** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **stress incontinence (i.e., cure and improvement)** was downgraded by 2 levels because of imprecision (1 level, no clinically relevant effect (RR between 0.75-1.25)), and inconsistency (1 level).

35

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events (i.e., voiding difficulty, bladder or urethral perforation, tape/mesh erosion or extrusion)** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 level) and imprecision (2 level, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (OR=1), no clinically relevant effect (OR 0.75-1.25), and wide 95%CI).

40

Conclusions

Low GRADE	The evidence suggests that a single incision sling intervention results in little to no clinically relevant difference in curing and/or improving symptoms
------------------	--

	related to stress incontinence when compared with a retropubic MUS in women with stress urinary incontinence. <i>Sources: Imamura, 2019</i>
--	--

Very low GRADE	Evidence is uncertain about the effect of a single incision sling intervention, compared to a retropubic MUS intervention, on voiding difficulty, bladder or urethral perforation, tape/mesh erosion or extrusion in women with stress urinary incontinence. <i>Sources: Imamura, 2019</i>
-----------------------	---

No GRADE	No conclusion could be drawn about the effect of a single incision sling intervention, compared to a retropubic MUS intervention, in women with stress urinary incontinence on repeated surgery, operation time, hospital stay, or quality of life as measured with PROMs. This outcome measure was not studied in the included studies. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

5 **4. Fascial sling vs. transobturator MUS**

4.1 *Cure of stress urinary incontinence symptoms.*

Data on cure of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SR.

10 In women with stress urinary incontinence, a fascial sling intervention was more effective for curing symptoms compared to a transobturator MUS intervention at post-test, the RR was 1.05 (95%CI 0.88 to 1.25), based on evidence from only 1 trial. The risk difference was 0.05 (95%CI -0.11 to 0.20).

4.2 *Improvement of stress urinary incontinence symptoms.*

15 Data on improvement of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SR and one RCT.

20 In women with stress urinary incontinence, fascial sling was more effective for improving symptoms compared to transobturator MUS at post-test, the RR was 1.05 (95%CI 0.88 to 1.25), based on evidence from only 1 trial. The risk difference was 0.05 (95%CI -0.11 to 0.20).

Level of evidence of the literature

25 The level of evidence regarding the outcome measures **complications (i.e., repeated surgery, operation time, hospital stay), adverse events, quality of life** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

30 The level of evidence regarding the outcome measure **stress incontinence (i.e., cure and improvement)** was downgraded by 2 levels because of imprecision (2 levels, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (RR=1) and not meeting OIS).

Conclusions

Low GRADE	The evidence suggests that fascial sling intervention results in little to no clinically relevant difference in improving and/or curing symptoms related to stress incontinence when compared with a transobturator MUS in women
------------------	--

with stress urinary incontinence.
Sources: *Imamura, 2019*

No GRADE
No conclusion could be drawn about the effect of a fascial sling intervention, compared to a transobturator MUS intervention, in women with stress urinary incontinence is on repeated surgery, operation time, hospital stay, adverse events, or quality of life as measured with PROMs. This outcome measure was not studied in the included studies.
Sources: -

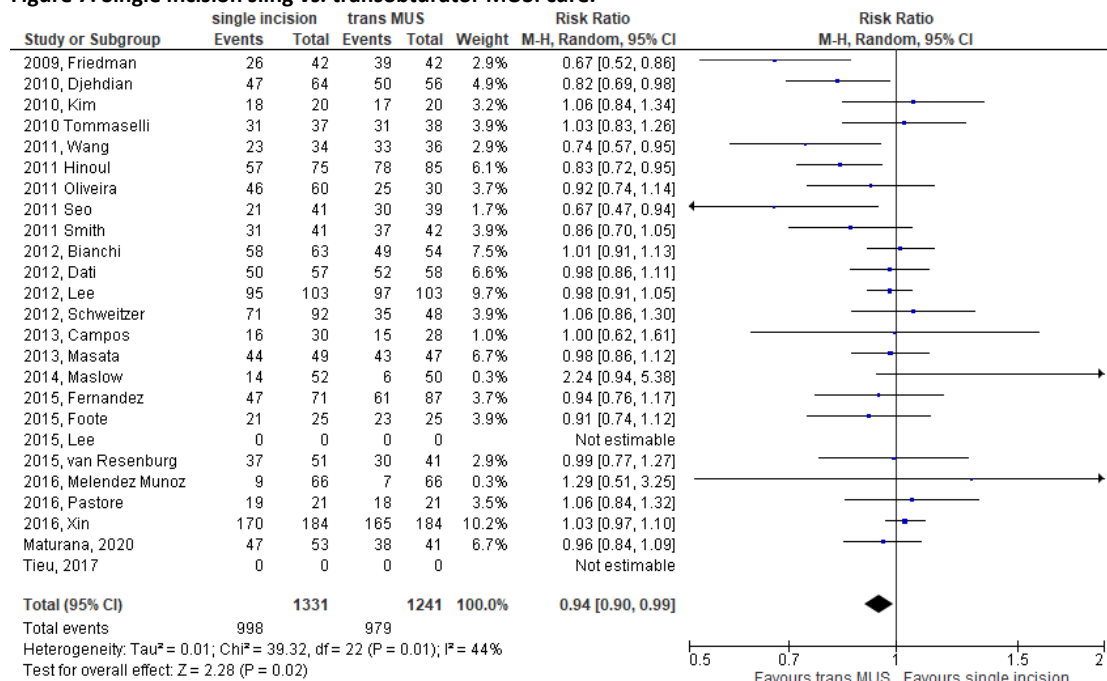
5. Single incision sling vs. transobturator MUS

5.1 Cure of stress urinary incontinence symptoms.

- 5 Data on cure of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SR and two RCTs. In women with stress urinary incontinence, a single incision sling intervention was slightly less effective for curing symptoms compared to a transobturator MUS intervention, the pooled RR was 0.94 (95%CI 0.90 to 0.99), based on evidence from 23 trials, see figure 7. The risk difference was -0.04 (95%CI -0.08 to -0.00).

10

Figure 7. Single incision sling vs. transobturator MUS: cure.



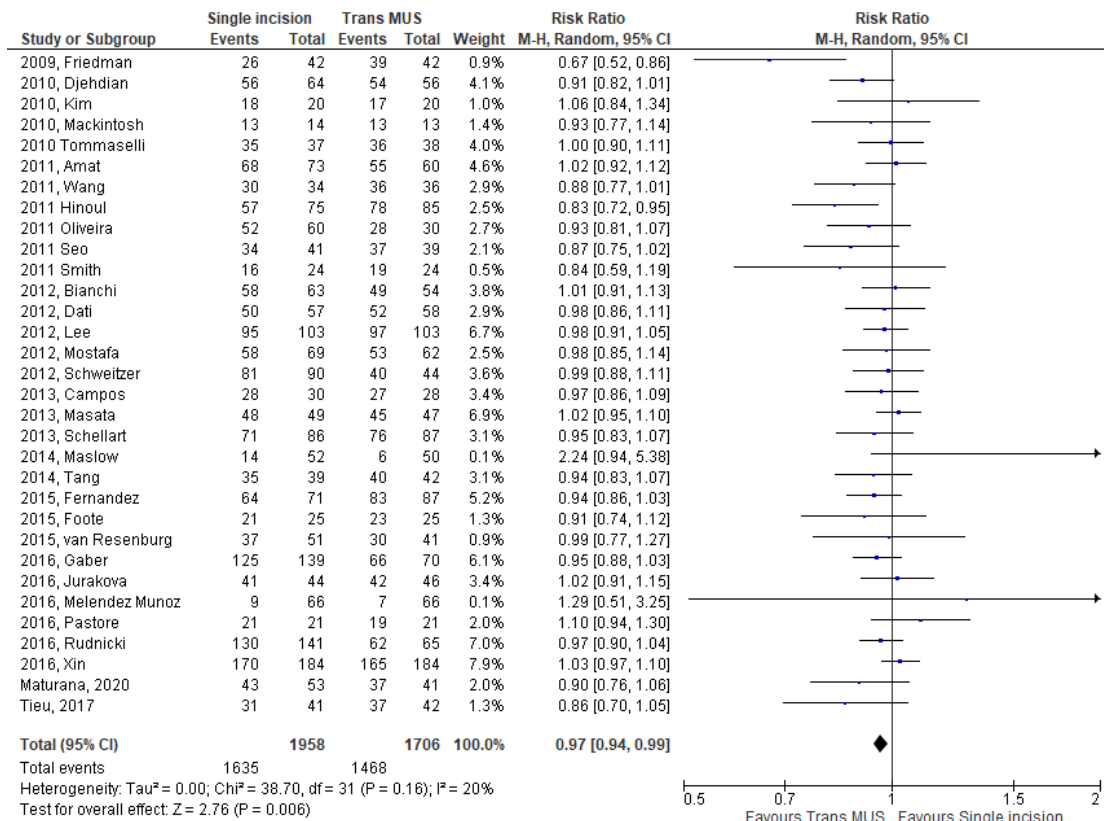
5.2 Improvement of stress urinary incontinence symptoms.

- 15 Data on improvement of stress urinary incontinence symptoms were extracted from SR and two RCTs.

In women with stress urinary incontinence, single incision sling was slightly less effective for improving symptoms compared to transobturator MUS at post-test, the pooled RR was 0.97 (95%CI 0.94 to 0.99), based on evidence from 32 trials, see figure 8. The risk difference was -0.03 (95%CI -0.05 to -0.01).

20

Figure 8. Single incision sling vs. transobturator MUS: improvement.



5.3 Repeated surgery

Data on repeated surgery were extracted from one SR.

5

Analyses based on repeated surgery were performed, please see Figure 47 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, repeated surgery within 12 months was more common in single incision sling compared to transobturator MUS at post-test, the OR was 1.57 (95%CI 0.83 to 2.95), based on evidence from 10 trials.

10

5.4 Adverse events

Data on adverse events were extracted from one SR.

15

5.4.1 Adverse events – major vascular complications

Analyses based on adverse events (major vascular complications) were performed, please see Figure 49 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, major vascular complications were not different in single incision sling compared to transobturator MUS, the pooled OR was 1.01 (95%CI 0.21 to 4.94), based on evidence from 4 trials.

20

5.4.2 Adverse events – de novo symptoms

Analyses based on adverse events (de novo symptoms) were performed, please see Figure 51 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

25

In women with stress urinary incontinence, de novo symptoms within 12 months were not different in single incision sling compared to transobturator MUS, the pooled OR was 0.98 (95%CI 0.66 to 1.49), based on evidence from 13 trials.

5.4.3 Adverse events – voiding difficulty

Analyses based on adverse events (voiding difficulty) were performed, please see Figure 53 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, voiding difficulty was less common in single incision sling compared to transobturator MUS, the pooled OR was 0.74 (95%CI 0.45 to 1.21), based on evidence from 13 trials.

5.4.4 Adverse events – bladder or urethral perforation

Analyses based on adverse events (bladder or urethral perforation) were performed, please see Figure 54 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, bladder or urethral perforation was not different in single incision sling compared to transobturator MUS, the pooled OR was 1.00 (95%CI 0.34 to 3.00), based on evidence from 8 trials.

5.4.5 Adverse events – tape/mesh erosion or extrusion

Analyses based on adverse events (tape/mesh erosion or extrusion) were performed, please see Figure 55 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, tape/mesh erosion or extrusion were more common in single incision sling compared to transobturator MUS, the pooled OR was 1.23 (95%CI 0.57 to 2.68), based on evidence from 7 trials.

5.5 Operation time

Data on operation time (i.e., in minutes) were extracted from one SR.

Analyses for the outcome operation time were performed, please see Figure 64 of the ESTER SR (Brazzelli, 2019).

In women with stress urinary incontinence, operation time was longer in single incision sling compared to transobturator MUS, the pooled standardized mean difference was -0.53 (95%CI -0.86 to -0.19), based on evidence from 18 trials.

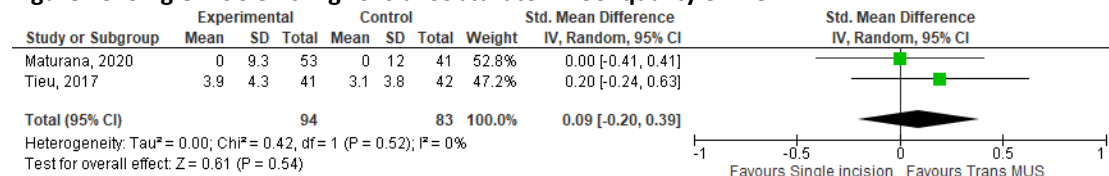
5.6 Quality of life

Data on quality of life were extracted from two RCTs.

Tieu (2017) and Maturana (2020) measured quality of life with the UDI-6. Means with standard deviations were reported in both studies. Therefore, outcomes could be pooled.

The mean difference was 0.09 (95%CI -0.20 to 0.39), see figure 13.

Figure 13. Single incision sling vs. transobturator MUS: quality of life.



40 Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **hospital stay** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **stress incontinence (i.e., cure and improvement)** was downgraded by 2 levels because of imprecision (1 level, no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25)), and inconsistency (1 level).

The level of evidence regarding the outcome measure **repeated surgery** was downgraded by 3 levels because of imprecision (2 levels, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (OR=1), no clinically relevant effect (OR 0.75-1.25), and wide 95%CI) and inconsistency (1 level).

5

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by 3 levels because of imprecision (2 levels, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (OR=1), no clinically relevant effect (OR 0.75-1.25), and wide 95%CI) and inconsistency (1 level).

10

The level of evidence regarding the outcome measure **operation time** was downgraded by 2 levels because of risk of bias (1 level), and imprecision (95%CI crosses threshold of clinical relevance).

15

The level of evidence regarding the outcome measures **quality of life** was downgraded by 3 levels because of imprecision (2 levels, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (mean difference=0) and no clinically relevant effect).

Conclusions

Low GRADE	<p>The evidence suggests that a single incision sling intervention results in little to no clinically relevant difference in curing and/or improving symptoms related to stress incontinence when compared with a transobturator MUS in women with stress urinary incontinence.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019; Maturana, 2020; Tieu, 2017</i></p>
------------------	--

20

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the risk on repeated surgery in women with stress urinary incontinence treated with single incision sling, compared to transobturator MUS.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019</i></p>
-----------------------	---

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the risk on adverse events in women with stress urinary incontinence treated with single incision sling, compared to transobturator MUS.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019</i></p>
-----------------------	---

Low GRADE	<p>A single incision sling intervention may reduce the operation time when compared with a transobturator MUS intervention in women with stress urinary incontinence.</p> <p><i>Sources: Imamura, 2019</i></p>
------------------	--

Low GRADE	<p>The evidence suggests that a single incision sling intervention results in little to no clinically relevant difference in quality of life when compared with a transobturator MUS in women with stress urinary incontinence.</p> <p><i>Sources: Maturana, 2020; Tieu, 2017</i></p>
------------------	---

No GRADE	No conclusion could be drawn about the effect of a single incision sling
-----------------	--

	<p>intervention, compared to a transobturator MUS intervention, in women with stress urinary incontinence on hospital stay. This outcome measure was not studied in the included studies.</p> <p>Sources: -</p>
--	---

6. Single incision sling vs. fascial sling

5 6.2 Improvement of stress urinary incontinence symptoms.

Data on improvement of stress urinary incontinence symptoms were extracted from the SR by Imamura (2019).

10 In women with stress urinary incontinence, a single incision sling intervention was more effective for improving symptoms compared to a fascial sling intervention at post-test, the pooled RR was 1.18 (95%CI 0.90 to 1.56), based on direct evidence from a single trial. The risk difference was -0.33 (95%CI -0.58 to -0.99).

Level of evidence of the literature

15 The level of evidence regarding the outcome measures complications (**i.e., repeated surgery, operation time, hospital stay**), **adverse events, quality of life** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

20 The level of evidence regarding the outcome measure **stress incontinence (i.e., improvement)** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 level) and imprecision (2 levels, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (RR=1), no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25), and not meeting OIS).

Conclusions

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of a single incision sling intervention, compared to a fascial sling intervention, in improving symptoms related to stress incontinence in women with stress urinary incontinence.</p> <p>Sources: Imamura, 2019</p>
-----------------------	---

25

No GRADE	<p>No conclusion could be drawn about the effect of a single incision sling intervention, compared to a fascial sling intervention, in women with stress urinary incontinence on repeated surgery, operation time, hospital stay, adverse events, or quality of life as measured with PROMs. This outcome measure was not studied in the included studies.</p> <p>Sources: -</p>
-----------------	--

7. Urethral injection therapy vs. fascial sling

No data was available for this comparison since this was not provided by Imamura (2019).

30 8. Urethral injection therapy vs. retropubic MUS

The study of Itkonen Freitas (2020) reported outcomes for the comparison urethral injection therapy (i.e., Polyacrylamide Hydrogel (Bulkamid)) vs. retropubic MUS.

8.1 Cure of stress urinary incontinence symptoms.

Data on cure of stress urinary incontinence symptoms were extracted from the additional RCT.

5 The outcome 'cure' was defined as negative cough stress test and pad test. In women with stress urinary incontinence 58/107 (54%) patients treated by urethral injection therapy achieved this endpoint compared to 92/101 (91%) patients treated by retropubic MUS at post-test. This resulted in an RR of 0.60 (95%CI 0.49 to 0.72). The risk difference was -0.37 (95%CI -0.48 to -0.26).

10 8.2 Improvement of stress urinary incontinence symptoms.

Data on improvement of stress urinary incontinence symptoms were extracted from the additional RCT.

15 The outcome 'improvement' was measured using a 5-point Likert-like scale with incontinence considered 1-cured, 2-improved, 3-no change, 4-worsened or 5-cannot answer. A score of 1 or 2 was defined as 'improvement'. In women with stress urinary incontinence 98/107 (92%) patients treated by urethral injection therapy achieved this endpoint compared to 101/101 (100%) patients treated by retropubic MUS at post-test. This resulted in an RR of 0.92 (95%CI 0.86 to 0.97). The risk difference was -0.08 (95%CI -0.14 to -0.03).

20

8.3 Adverse events

Data on adverse events were extracted from the additional RCT.

8.3.1 Adverse events – de novo symptoms

25 The outcome 'de novo symptoms' was defined as the need for anticholinergic or mirabegron treatment. In women with stress urinary incontinence 10/107 (9%) patients treated by urethral injection therapy achieved this endpoint compared to 6/101 (6%) patients treated by retropubic MUS. This resulted in an RR of 1.57 (95%CI 0.59 to 4.17). The risk difference was 0.03 (95%CI -0.04 to 0.11).

30

8.3.2 Adverse events – voiding difficulty

35 The outcome 'voiding difficulty' was defined difficulty emptying the bladder. In women with stress urinary incontinence 0/107 (0%) patients treated by urethral injection therapy achieved this endpoint compared to 9/101 (9%) patients treated by retropubic MUS. This resulted in an RR of 0.05 (95%CI 0.00 to 0.84). The risk difference was -0.09 (95%CI -0.15 to -0.03).

8.3.3 Adverse events – bladder or urethral perforation

40 Bladder perforation was common in 0/107 (0%) patients treated by urethral injection therapy compared to 7/101 (7%) patients treated by retropubic MUS. This resulted in an RR of 0.06 (95%CI 0.00 to 1.09). The risk difference was -0.07 (95%CI -0.12 to -0.02).

8.4 Quality of life

Data on quality of life were extracted from the additional RCT.

45

50 Itkonen Freitas (2021) measured quality of life with the UDI-6 (i.e., total score (max 100)). Median scores were reported per treatment group before and after treatment. Mean pre/post UDI-6 were 34.6/19.0 vs. 31.5/7.9 for urethral injection therapy vs. retropubic MUS. This resulted in mean difference of 11.07 (95%CI 8.32 to 13.82) in favor patients treated by retropubic MUS, and a standardized mean difference of 1.08 (95%CI 0.79 to 1.37).

Level of evidence of the literature

5 The level of evidence regarding the outcome measures **complications (i.e., repeated surgery, operation time, hospital stay), adverse events, quality of life** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

10 The level of evidence regarding the outcome measure **stress incontinence (i.e., cure and improvement)** was downgraded by 2 levels because of imprecision (1 level, not meeting OIS), and inconsistency.

15 The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 level) and imprecision (2 levels, 2 level, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (RR=1) and/or no clinically relevant effect (RR 0.75-1.25), and wide 95%CI, not meeting OIS).

20 The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by 2 levels because of risk of bias (1 level) and imprecision (1 level, not meeting OIS).

Conclusions

20

Low GRADE	The evidence suggests that a urethral injection therapy resulted in a lower cure rate and/or improvement of symptoms rate when compared with a retropubic MUS intervention in women with stress urinary incontinence. <i>Sources: Itkonen Freitas, 2020</i>
------------------	--

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of urethral injection therapy, compared to a retropubic MUS intervention, on adverse events (i.e., de novo symptoms, voiding difficulty, bladder or urethral perforation) in women with stress urinary incontinence. <i>Sources: Itkonen Freitas, 2020</i>
-----------------------	---

Low GRADE	The evidence suggests that a urethral injection therapy results in little to no clinically relevant difference in quality of life when compared with retropubic MUS intervention in patient population in women with stress urinary incontinence. <i>Sources: Itkonen Freitas, 2021</i>
------------------	--

No GRADE	No conclusion could be drawn about the effect of urethral injection therapy intervention, compared to a retropubic MUS intervention, in women with stress urinary incontinence on repeated surgery, operation time, or hospital stay. This outcome measure was not studied in the included studies. <i>Sources: -</i>
-----------------	--

25 **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

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

In totaal zijn er twee systematische reviews en vijf additionele RCTs beschreven in de literatuursamenvatting waarin een chirurgische interventie bij vrouwen met

stressincontinentie wordt vergeleken met een andere chirurgische interventie. De geselecteerde studies bevatten over het algemeen een kleine studipopulatie en vergelijken verschillende behandelingen. Indien mogelijk zijn de uitkomsten gepoold o.b.v. de definitie die is gesteld in het artikel van Imamura (2019) per vergelijking. Door deze beperkingen is de overall bewijskracht *zeer laag*, mede veroorzaakt door het aantal vergelijken waarbij soms slechts 1 studie (met een kleine studie populatie) is geïncludeerd.

Wanneer we specifiek naar de verschillende vergelijkingen kijken, kunnen we stellen dat retropubische, transobturator, single incision en fasciale slings even effectief zijn. De retropubische sling is effectiever in vergelijking met de interventie bulking agents bij vrouwen met stress-urine incontinentie op korte tot middellange termijn (12 maanden). De verschillen in uitkomsten tussen retropubische, transobturator en single incision slings zijn klein.

De uitkomstmaten complicaties en bijwerkingen zijn over het algemeen vaker gemeten in studies met een sling-interventie dan bij de andere vergelijkingen. Deze resultaten zijn inconsistent (d.w.z. de complicaties worden inconsistent bijgehouden) met brede 95% CI. Om een conclusie te geven m.b.t. complicaties en bijwerkingen is het noodzakelijk dat individuele studies gebruik maken van dezelfde gestandaardiseerde meetinstrumenten om uitkomsten tussen de studies te kunnen vergelijken.

De uitkomstmaat kwaliteit van leven geeft voor iedere behandeling een verbetering, maar over het verschil van deze verbetering bij de verschillende interventies kan geen conclusie worden getrokken. Slechts in enkele vergelijkingen van de huidige literatuursamenvatting wordt dit bestudeerd, omdat deze uitkomst niet is gerapporteerd in de SR van Imamura (2019). Deze uitkomstmaat wordt benoemd als kennislacune.

De klassieke retropubische- en transobturator slings zijn vergelijkbaar in uitkomsten en succespercentage, waarbij de uitkomsten verschillen t.a.v. liespijn, operatieduur en kans op blaasletsel. In de review van Imamura (2019) is de tension free vaginal tape (TVT)-secur is meegenomen in de vergelijkingen. Dit is een single incision sling waarvan de effectiviteit bewezen laag is. De TVT-secur is daarom ook niet meer op de markt. Met die reden kan de werkgroep dan ook geen goed antwoord geven met betrekking tot de effectiviteit van overige single incision slings. De werkgroep benadrukt dat nog slechts enkele typen (single incision) slings worden gebruikt in de Nederlandse praktijk. Het is gebleken uit de literatuur dat de wijze van verankering van de single incision sling grote invloed kan hebben op de uitkomsten. Dit is in mindere mate het geval bij de klassieke sling zonder verankeringsmechanisme (retropubisch dan wel transobturator) (Nambiar, 2014). Momenteel worden er geen studies uitgevoerd in de Nederlandse praktijk om dit hiaat te duiden. Dit punt wordt benoemd als kennislacune.

In de huidige literatuursamenvatting wordt injectie van bulkmaterialen in slechts 1 vergelijking meegenomen. Er is sinds 2011 geen nieuw vergelijkend onderzoek gepubliceerd m.b.t. injectie van bulkmaterialen versus midurethrale slings (Kirchin, 2017). Dit wordt beschouwd als een kennislacune. Andere internationale richtlijnen bevelen aan om aan vrouwen met stress urine-incontinentie die een zo min mogelijk invasieve ingreep wensen bulking agents aan te bieden (EAU Guidelines, 2022). De werkgroep merkt daarbij op dat dit minder effectief is, herhaal injecties nodig kunnen zijn en lange termijn resultaten nog niet bekend zijn.

Wij zien in de huidige Nederlandse praktijkvoering dat de laparoscopische en open colposuspensie niet frequent meer wordt uitgevoerd als eerste keuze van de chirurgische

5 behandeling van stressincontinentie. Mogelijk is het een behandel optie voor residu- of recidief stressincontinentie, maar deze indicatie valt buiten de scope van deze richtlijn. De plaats van deze hoog complexe ingreep versus de laag complexe mogelijkheden in de vorm van midurethrale slings of bulking agents maakt dat de colposuspensie meer op de achtergrond is komen te staan. De werkgroep erkent dat in landen waar midurethrale slings op dit moment niet zijn toegestaan er internationale hernieuwde aandacht is voor de colposuspensie.

Voor- en nadelen interventies:

10 In de literatuur wordt beschreven dat het belangrijk is om alle voor- en nadelen van de verschillende chirurgische interventies met de patiënt te bespreken, zowel op de korte als op de lange termijn (Amin, 2018). De werkgroep heeft een overzichtstabel gemaakt, Tabel 1.

Tabel 1. Voordelen en nadelen van verschillende chirurgische interventies.

Interventie	Voordelen	Nadelen
Retropubische sling	Veel ervaring, mogelijk beter effect bij intrinsiek sfincter defect, effectief bij langdurige follow-up.	Meer kans op blaas perforatie, langere operatieduur. Standaard cystoscopie
Transobturator sling	Minder kans op blaas-perforatie, geen standaard cystoscopie, bewezen effectief bij langdurige follow-up	Meer kans op (lies)pijnklachten.
Single incision sling	Minder kans op blaas-perforatie, geen standaard cystoscopie. Mogelijk minder pijn, kortere operatieduur (sedatie mogelijkheid).	Geen lange termijn follow-up in reviews.
Bulking agents	Geen narcose, korte ingreep Geen mesh materiaal Geen pijn	Minder effectief. Mogelijk herhaal injecties. Lange termijn resultaten onbekend.
Fasciale sling	Geen mesh materiaal	Even effectief, grotere ingreep met groter complicatie risico.

15 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het belangrijkste doel van de behandeling van stressincontinentie is geen of minder verlies van urine te hebben bij fysieke inspanning of bij verhoogde intra-abdominale druk met een zo gering mogelijk risico op complicaties ten gevolge van deze behandeling. De keuze voor
20 behandeling wordt in eerste instantie bepaald door de hinder die de patiënt ervaart van haar urineverlies. Daarnaast zal de patiënt na uitvoerig te zijn geïnformeerd over de behandelingsmogelijkheden zelf de afweging moeten maken welke behandeling geschikt is voor haar. Uit literatuur is gebleken dat patiënten op basis van persoonlijke afwegingen niet altijd kiezen voor de behandeling met het hoogste succespercentage (Casteleijn, 2018).
25 Tevens beïnvloedt de kans op postoperatieve pijn ook de keuze van de patiënt (Itkonen Freitas, 2019). Alle vormen van midurethrale sling kunnen worden verricht in dagbehandeling, sommige slings kunnen ook worden verricht onder sedatie en bulking agents kunnen poliklinisch (onder lokale verdoving) worden toegepast. Dat kan allemaal meewegen in de keuze die de patiënt maakt.

30 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De werkgroep is van mening dat de chirurgische behandeling van stressincontinentie m.b.v. mesh in de afgelopen jaren een aanzienlijke verandering heeft ondergaan: de aandacht voor de negatieve gevolgen van de mesh chirurgie (met name hernia chirurgie en POP) heeft
35 ertoe geleid dat het aantal uitgevoerde operaties is afgenomen en dat het aantal operateurs dat deze chirurgie verricht, zowel gynaecologen als urologen, is afgenomen. Er wordt een

verschuiving gezien richting de minislings, mogelijk omdat hierbij met minder mesh wordt gewerkt. Bovendien kan het zijn dat verankering van de sling binnen het kleine bekken zorgt voor sneller postoperatief herstel.

- 5 Er is geen wetenschappelijk bewijs voor superioriteit van één van de type slings. De retropubische versus de transobturator route of van de single incision versus de niet-single incision sling. Dat betekent dat de ervaring van de operateur van belang is op de effectiviteit en veiligheid en dat het wenselijk is dat iedere operateur inzicht kan geven in de eigen behandelresultaten. Bij de voorlichting van de patiënt over een invasieve behandeling voor stressincontinentie zal naast de sling chirurgie ook de bulkinjectietherapie moeten worden besproken en kan als de behandelaar deze techniek beheerst ook de fascie sling worden besproken.

Aanbevelingen

- 15 Behandel vrouwen met stress urine-incontinentie als een chirurgische interventie gewenst is bij voorkeur met het plaatsen van een midurethrale sling. Daarbij moeten vrouwen worden gecounseld over de te verwachten succespercentages, mogelijke complicaties en lange termijn uitkomsten. Over de keuze van het type sling dient transparant te worden gecounseld, waarbij voorkeur en ervaring van de operateur ook meetellen. Een retropubische sling of een single incision sling verdienen de voorkeur. De werkgroep
- 20 constateert dat er bij gebruik van single incision slings minder postoperatieve pijnklachten zijn, minder mesh wordt gebruikt en er bij klachten een betere mogelijkheid tot volledige excisie is, met maar kleine verschillen in effectiviteit ten opzichte van transobturator tapes. Daarbij is de kans op blaasletsel bij een single-incision sling kleiner dan bij een retropubische sling waardoor er geen cystoscopie gedaan hoeft te worden en de operatietijd korter is.
- 25 Hierbij wordt wel erkend dat er nog geen lange termijn resultaten zijn gepubliceerd. Urethrale bulktherapie kan ook aangeboden worden als eerst behandelkeuze, met name bij vrouwen die een zo minimaal mogelijk invasieve ingreep wensen, een kinderwens hebben of bij kwetsbare ouderen. Echter is deze behandeling minder effectief, zijn herhaal injecties mogelijk nodig en zijn de lange termijn uitkomsten nog niet bekend.

30

Aanbeveling-1

Bied vrouwen met stress urine-incontinentie een midurethrale sling aan als chirurgische behandeling. Er is geen bewijs voor superioriteit van een van de type slings. Neem in de counseling voorafgaande aan de ingreep de specifiek bij deze interventie behorende complicaties en voor- en nadelen mee. Welke chirurgische route wordt gekozen is een individuele afweging die op basis van patiëntkarakteristieken en ervaring van de operateur in samenspraak met de patiënt dient te worden gemaakt.

Aanbeveling-2

35

Bied vrouwen met stress urine-incontinentie die een zo minimaal mogelijk invasieve ingreep wensen bulking agents aan, met daarbij de opmerking dat dit minder effectief is, herhaal injecties nodig kunnen zijn en lange termijn resultaten nog niet bekend zijn.

Kennislacunes

- 40 - Welke chirurgische interventie (single incision sling vs. Retropubische of transobturator sling) heeft de voorkeur bij vrouwen met stressincontinentie m.b.t. de uitkomstmaat kwaliteit van leven en effectiviteit op lange termijn?

- Welke chirurgische interventie (single incision sling vs. bulkmateriaal) heeft de voorkeur bij vrouwen met stressincontinentie?

Literatuur

- 5 Amin, K.A., Janssen, K. & Kobashi, K.C. AUA [Guidelines on Stress Urinary Incontinence: What Is New in the Guidelines?](#) *Curr Bladder Dysfunct Rep* 13, 85–92 (2018).
- Brazzelli M, Javanbakht M, Imamura M, Hudson J, Moloney E, Becker F, Wallace S, Omar MI, Shimonovich M, MacLennan G, Ternent L, Vale L, Montgomery I, Mackie P, Saraswat L, Monga A, Craig D. Surgical treatments for women with stress urinary incontinence: the ESTER systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2019 Mar;23(14):1-306.
- 10 Casteleijn FM, Zwolsman SE, Kowalik CR, Roovers JPWR. Patients' perspectives on urethral bulk injection therapy and mid-urethral sling surgery for stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2018 Sep;29(9):1249-1257.
- 15 Elers J, Hornum Bing M, Birkefoss K, Rohde JF, Ussing A, Glavind K. TVT or TVT-O? - A systematic review and meta-analysis comparing efficacy, complications and re-operations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Mar;258:146-151.
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam March 2022. ISBN 978-94-92671-16-5
- 20 Imamura M, Hudson J, Wallace SA, MacLennan G, Shimonovich M, Omar MI, Javanbakht M, Moloney E, Becker F, Ternent L, Montgomery I, Mackie P, Saraswat L, Monga A, Vale L, Craig D, Brazzelli M. Surgical interventions for women with stress urinary incontinence: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2019 Jun 5;365:l1842.
- 25 Itkonen Freitas AM, Mentula M, Rahkola-Soisalo P, Tulokas S, Mikkola TS. Tension-Free Vaginal Tape Surgery versus Polyacrylamide Hydrogel Injection for Primary Stress Urinary Incontinence: A Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2020 Feb;203(2):372-378.
- Itkonen Freitas AM, Mikkola TS, Rahkola-Soisalo P, Tulokas S, Mentula M. Quality of life and sexual function after TVT surgery versus Bulkamid injection for primary stress urinary
- 30 incontinence: 1 year results from a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J.* 2021 Mar;32(3):595-601.
- Itkonen Freitas AM, Rahkola-Soisalo P, Mikkola TS, Mentula M. Current treatments for female primary stress urinary incontinence. *Climacteric.* 2019 Jun;22(3):263-269. doi: 10.1080/13697137.2019.1568404. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30773062.
- 35 Kirchin V, Page T, Keegan PE, Atiemo KO, Cody JD, McClinton S, Aluko P. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 25;7(7):CD003881.
- Labrie J, Berghmans BL, Fischer K, Milani AL, van der Wijk I, Smalbraak DJ, Vollebregt A, Schellart RP, Graziosi GC, van der Ploeg JM, Brouns JF, Tiersma ES, Groenendijk AG, Scholten P, Mol BW, Blokhuis EE, Adriaanse AH, Schram A, Roovers JP, Lagro-Janssen AL, van der Vaart CH. Surgery versus physiotherapy for stress urinary incontinence. *N Engl J Med.* 2013 Sep 19;369(12):1124-33.
- 40 Maturana AP, Palos CC, Ghersel FR, Fernandes CE, Oliveira E. Randomized controlled trial comparing mini-sling with transobturator sling for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J.* 2020 Sep;31(9):1925-1931.
- 45 Nambiar A, Cody JD, Jeffery ST. Single-incision sling operations for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 1;(6):CD008709. Updated in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 26;7:CD008709. PMID: 24880654.
- 50 Palos CC, Maturana AP, Ghersel FR, Fernandes CE, Oliveira E. Prospective and randomized clinical trial comparing transobturator versus retropubic sling in terms of efficacy and safety. *Int Urogynecol J.* 2018 Jan;29(1):29-35. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28971224.

Tieu AL, Hegde A, Castillo PA, Davila GW, Aguilar VC. Transobturator versus single incision slings: 1-year results of a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J*. 2017 Mar;28(3):461-467. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27714435.

Startpagina / Inleiding richtlijn Laparoscopische Hysterectomie

Beoordeeld: september '23

Updates

- 5 In 2020-2023 zijn de volgende updates gepubliceerd, of nog in ontwikkeling:
- Hoofdstuk 6 Voorbehandelen (in ontwikkeling, in Koploperproject Benigne Gynaecologie ronde 1)
 - Hoofdstuk 14 Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie (in ontwikkeling, zie onder)
 - 10 • [Hoofdstuk 15 V-notes](#) (publicatie 30-06-2023)
 - [Hoofdstuk 16 Converteren bij een vaginale hysterectomie](#) (publicatie 30-06-2023)

Hoofdstuk 1 t/m 13 vindt u hier: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2022/09/Laparoscopische-hysterectomie-08-12-2017.pdf>

15

Hoofdstuk 1 Inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van deze richtlijn

20 De minimale invasieve chirurgie (MIC) heeft zich ook in de gynaecologie de laatste decennia in een snel tempo ontwikkeld en is vandaag de dag niet meer weg te denken uit het chirurgische palet van de gynaecoloog. Deze subspecialisatie is echter nog erg jong: pas eind vorige eeuw werd de eerste laparoscopische hysterectomie (LH) beschreven. Inmiddels lijkt de leercurve van de laparoscopisch chirurg doorlopen en worden er daarnaast steeds meer eisen gesteld om de kwaliteit van de ingrepen te waarborgen. Daarbij wordt door de veranderingen in het zorgklimaat verlangd, dat het minimaal invasief beleid ook 25 ondersteund wordt door 'best practices'. De LH is de meest uitgevoerde geavanceerde laparoscopische operatie binnen de gynaecologie met in 2012 ruim 3500 ingrepen in Nederland (Driessen et al. 2015). Door de snelle implementatie, ligt praktijkvariatie echter op de loer. Praktijkvariatie is niet per definitie kwalijk. Echter is het wel zaak om inzicht te krijgen in de verschillen en wanneer het relevant is om de zorg te standaardiseren. Studies hebben laten zien dat het standaardiseren van zorg leidt tot betere uitkomsten en minder kosten (Govaert et al. 2016). In een tijd van evidence-based handelen, is het zaak met betrekking tot dit handelen een overzicht te geven van de beschikbare literatuur, zo nodig aangevuld met aanbevelingen vanuit een panel van experts. Voorafgaand aan het 30 ontwikkelen van dit document is besloten, gezien de permanente stroom van nieuwe ontwikkelingen in het vakgebied, om deze richtlijn in modules op te bouwen en dynamisch op te zetten, zodat ook op termijn dit naslagwerk bruikbaar blijft voor elke gynaecoloog in Nederland die de LH uitvoert.

40 1.2 Doel van de richtlijn

Het doel van de richtlijn is om de indicatie en uitvoering van de laparoscopische hysterectomie (LH) met benigne indicatie samen te vatten in een NVOG richtlijn op basis van beschikbare literatuur, waar nodig aangevuld door aanbevelingen vanuit een panel van experts. Deze richtlijn wordt gezien als een document waarin 1) uniforme 45 informatieverstrekking ten aanzien van indicatie en best practices voor uitvoering van de LH wordt gegeven waardoor 2) er een borging van kwaliteit van handelen geboden wordt.

1.3 Doelgroep

50 Deze richtlijn is bedoeld voor gynaecologen die LH's uitvoeren. Zij kunnen deze best practice adviezen gebruiken om ongewenste praktijkvariatie te voorkomen en een goede kwaliteit

van zorg te waarborgen. Er wordt in deze richtlijn geen uitspraak gedaan over het wel of niet mogen verrichten van de ingreep.

1.4 Afbakening van de richtlijn

- 5 De focus van deze richtlijn ligt bij een LH voor benigne indicatie. De richtlijncommissie is zich ervan bewust dat er voor de behandeling van het laaggradig endometriumcarcinoom technisch gezien dezelfde procedure wordt gevolgd en dat de adviezen in deze richtlijn van toepassing zijn met uitzondering van het hoofdstuk over de uterusmanipulator (hoofdstuk 9) en morcellatie (hoofdstuk 11). Een hysterectomie in het kader van ernstige endometriose
- 10 en/of geavanceerde oncologie is buiten beschouwing gelaten in deze richtlijn. Wanneer voor welke reden dan ook literatuur hierover toch geïnccludeerd is, wordt dit bij het specifieke hoofdstuk expliciet benoemd.

LH Hoofdstuk 14 Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie

Uitgangsvraag

- 5 Welke indicaties, patiënt- of uteriene kenmerken bepalen de benaderingswijze (vaginaal/abdominaal/laparoscopisch)?

Inleiding

- 10 Verschillende patiëntkarakteristieken kunnen het besluit tot het kiezen van een bepaalde benadering van operatieve techniek bepalen. Het is belangrijk een predictiemodel te kunnen maken of voorspellende factoren te identificeren om tot de juiste benaderingswijze te komen om zo de kans op een geslaagde uterusextirpatie zonder complicaties/conversie te voorspellen. Van tevoren de juiste benaderingswijze bepalen zal kostenbesparend en tijdbesparend zijn. Het zal helpen bij de counseling van patiënten die een uterusextirpatie
- 15 wensen/krijgen (verwachtingsmanagement).

Search and select

- A systematic review of the literature was performed to answer the following question: Which factors are associated with a successful vaginal/abdominal/laparoscopic hysterectomy?
- 20

- P: Patients undergoing hysterectomies for benign indications
I: Presence of prognostic factors / patient characteristics, such as:
endometriosis/adenomyosis/myoma/uterus size, uterus mobility, BMI, history of abdominal/cervical surgery, parity, age
25
C: Absence of those factors
O: Successful vaginal/abdominal/laparoscopic hysterectomy

Relevant outcome measures

- 30 The guideline development group considered successful hysterectomy as a crucial outcome measure for decision making. The working group defined the outcome measure successful vaginal/abdominal/laparoscopic hysterectomy as follows: surgery ended as such, i.e., no conversion.
- 35 A priori, the working group did not define boundaries for clinical relevance, since these are not applicable to prognostic prediction models.

Search and select (Methods)

- 40 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2016 until March 11, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 717 hits. Studies were selected based on the following criteria: randomized controlled trials, systematic reviews, observational studies, studying indications or patient characteristics influencing choice of hysterectomy. Eighty-four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, eighty-one studies were excluded (see
- 45 Table of excluded studies), and three studies were included. The individual studies in two systematic reviews from 2016 and 2017 (included in the 84 studies mentioned above), with similar search strategies, were also analyzed. In the systematic reviews a total of 141 studies were included, of which two were included in this analysis. In total, five studies were used in
- 50 this analysis.

Results

Five studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables. Four studies did not report on internal or external validation of the model, of which one reported the performance of the model. The other three studies were therefore excluded from the evidence table. All studies included performed laparoscopic hysterectomies. No studies met inclusion criteria performing vaginal or abdominal hysterectomies.

10 **Summary of literature**

Description of studies

15 Leonard (2005) performed a retrospective comparative study on 416 women undergoing total laparoscopic hysterectomy, presenting at a tertiary referral center in France. Patients with adequate transvaginal ultrasound, to determine uterine size, were included. Patients with precancerous lesions, with genital prolapse, or with urinary stress incontinence were excluded. Mean (\pm SD) age was 47.9 years (\pm 6.7) and mean (\pm SD) BMI was 21.1 (\pm 7.5). The outcome was conversion to laparotomy. A logistic regression model was built to determine patient characteristics associated with conversion. The model was not externally or internally validated.

20 Lim (2016) performed a retrospective cohort study on 6992 women undergoing laparoscopic hysterectomies for benign indications in 52 academic and community hospitals in Michigan, United States of America. Patients with known malignancies or obstetric indications were excluded. The patients were divided into three age groups: 40 years old or younger (29.53%), 40-60 years old (61.08%), and 60 years or older (9.38%). The outcome measure was conversion of laparoscopy to laparotomy. A logistic regression model was built to calculate odds for conversion to laparotomy. The model was not externally or internally validated. Follow-up was ended 30 days after surgery.

30 Pepin (2020) performed a retrospective cohort study on complications in 32,753 women undergoing laparoscopic hysterectomies for benign indications. This group was divided in two groups: one for derivation of the model ($n=16,520$; mean age \pm SD: 47.3 ± 10.4) and one for internal validation of the model ($n=16,603$; mean age \pm SD: 47.2 ± 10.4). Complication rates were similar in both groups: 14.1% in derivation group versus 13.9% in validation group ($p=0.7207$). A prediction model was built for complications of laparoscopic hysterectomy. Follow up was ended 30 days after surgery.

40 Saito (2017) performed a retrospective cohort study on 157 women undergoing laparoscopic hysterectomies for benign indications, consisting of 43 difficult cases (mean age \pm SD: 44.54 ± 3.02) and 114 other cases (mean age \pm SD: 44.61 ± 3.44). A case was considered difficult if they were in the fourth quartile of operation time, with blood loss > 500 mL, or required conversion to laparotomy. To determine pre-operative uterine weight, each patient underwent an MRI. A logistic regression model was built to determine preoperative factors associated with difficult cases. The model was not externally or internally validated.

45 Song (2012) performed a retrospective cohort study on 2012 women undergoing laparoscopically assisted vaginal hysterectomy for benign indications, presenting at a tertiary referral hospital in Korea. Mean (\pm SD) age was 45 years (\pm 5.3) and mean (\pm SD) BMI was 23.6 (\pm 2.9). The outcome was conversion to laparotomy. A logistic regression model was built to determine patient characteristics associated with conversion. The model was not externally or internally validated.

Results

None of the reported prognostic models were externally validated.

5 *Internally validated prognostic models*

Only one study reported an internally validated prognostic model predicting conversion from laparoscopic to laparotomy.

10 Pepin (2020) identified seven predictors for complications during laparoscopic hysterectomy (OR (95%CI, p-value)): history of laparotomy (1.21 (1.10-1.34, p<0.001)), age (1.02 (1.01-1.02, p<0.001)), BMI (1.002 (0.996-1.008, p=0.5000)), parity (1.07 (1.04-1.11, p<0.001)), race (black: 1.34 (1.19-1.52, p<0.001); other: 1.18 (1.03-1.34, p=0.0170)), American Society of Anesthesiologists score (ASA 2: 1.31 (1.09-1.57, p=0.0030); ASA 3: 1.62 (1.31-1.99, p<0.001); ASA 4: 2.72 (1.65-4.49, p<0.001)), and predicted preoperative uterine weight per gram (1.002 (1.001-1.002, p<0.001)). Internal validation and calibration of the model was also performed. The c-statistics for both groups were 0.62. The model is well calibrated for all risk groups.

Prognostic models without validation

20 Four studies reported on multivariate logistic models, without internal or external validation (Leonard, 2005; Lim, 2016; Saito, 2017; Song, 2012). Therefore, no conclusions should be drawn from these studies. The results of these studies are summarized below.

25 Leonard (2005) found five predictors of conversion to laparotomy: OR (95%CI, p-value): BMI (mean of population is reference) 1.09 (1.01–1.18, p=.03); inexperienced surgeon (yes is reference) no: 2.68 (1.11–6.45, p=.03); uterine width on ultrasound (cm) (<8 is reference) 8-10 cm: 4.01 (1.54–10.45, p=.005), >10 cm: 9.17 (2.74–30.63, p=.000); lateral myoma >5cm: (no is reference) yes: 3.57 (0.97–13.17, p=0.056); and history of adhesion causing abdominopelvic surgery: (no is reference) yes: 2.92 (1.23–6.94, p=.015). No validation of the model was performed.

30 Lim (2016) identified eleven risk factors for conversion to laparotomy: aOR (95%CI): age (yrs) (≤40 referent), >40 to ≤60: 1.55 (1.03–2.31, p=.034), and >60: 1.83 (1.00–3.35, p=.050); race: nonwhite vs white: 1.07 (0.76–1.52, p=.694); surgeon volume: lower vs top tertile: 0.66 (0.47–0.92, p=.015), robotics vs traditional laparoscopy: 0.14 (0.07–0.25, p<.001), BMI (kg/m²) (<30 is referent), ≥30: 1.62 (1.24–2.13, p<.001); alternative treatment before hysterectomy vs none: 0.63 (0.42–0.96, p=.031); indications for hysterectomy: pelvic inflammatory disease: no vs yes: 3.53 (0.75–16.65, p=.110), pelvic mass: no vs yes: 1.64 (1.00–2.69, p=.050), pelvic organ prolapse: no vs yes: 0.40 (0.19–0.83, p=.015); adhesions (none or mild is referent), moderate: 2.49 (1.58–3.92, p<.001), and severe: 8.07 (5.60–11.62, p<.001); endometriosis of uterus, fallopian tubes, and ovaries vs none: 1.32 (0.88–1.97, p=.174); total vs supracervical hysterectomy: 1.47 (0.92–2.31, p=.100); cancer on final pathology vs none: 1.47 (0.76–2.82, p=.255); specimen weight (g) (<250 is referent), 250–499: 2.97 (2.12–4.16, p<.001), 500–999: 4.88 (2.78–8.58, p<.001), ≥1,000: 5.15 (2.15–12.36, p<.001).

40 Saito (2017) found four factors to be significantly associated with increased risk for difficult laparoscopic hysterectomy: OR (95%CI, p-value): BMI: 1.172 (1.010–1.368, p=0.0382); prior caesarean section: 7.714 (1.902–33.703, p=0.0048); width of uterus: 1.042 (1.019–1.069, p=0.0001); and ovarian endometrioma: 23.695 (7.204–93.101, p<0.0001). No validation of the model was performed.

5 Song (2012) identified three risk factors for conversion to laparotomy: OR (95%CI, p-value): BMI (<18.5 is referent), 18.5-24.9: 1.24 (0.46–2.52, p=.999), 25-29.9: 1.58 (0.57–3.24, p=.630), ≥30: 2.98 (1.15–5.67, p=.049); uterine weight (g) (<500 is referent), ≥500: 3.24 (2.07–5.08, p<.001); and previous operations: oophorectomy: 1.15 (0.30–4.33, p=.999), myomectomy: 6.19 (1.62–23.68, p=.003), cesarean, once: 1.49 (0.56–3.95, p=.999), cesarean, twice or more: 1.46 (0.54–3.92, p=0.999). No validation of the model was performed.

10 **Table 1. Overview of results of included studies**

	Pepin (2020) Validated model	Leonard (2005) Non-validated model	Lim (2016) Non-validated model	Saito (2017) Non-validated model	Song (2012) Non-validated model
	OR (95% CI, p-value)	OR (95% CI, p-value)	OR (95% CI, p-value)	OR (95%CI, p-value)	OR (95%CI, p-value)
Age (years)	1.02 (1.01-1.02, p<.001)		≤40: reference >40 and ≤60: 1.55 (1.03–2.31, p=.034) >60: 1.83 (1.00–3.35, p=.050)		
Race	White: reference Black: 1.34 (1.19-1.52, p<.001) Other: 1.18 (1.03-1.34, p=.0170)		Nonwhite vs white: 1.07 (0.76–1.52, p=.694)		
Surgeon volume			Lower vs top tertile: 0.66 (0.47–0.92, p=.015)		
Type of laparoscopy			Robotics vs traditional: 0.14 (0.07–0.25, p<.001)		
BMI	1.002 (0.996-1.008, p=.5000)	1.09 (1.01–1.18, p=.03) (mean is reference)	<30: reference ≥30: 1.62 (1.24–2.13), p<.001)	1.172 (1.010–1.368, p=0.0382)	18.5: reference 18.5-24.9: 1.24 (0.46–2.52, p=.999) 25-29.9: 1.58 (0.57–3.24, p=.630) ≥ 30: 2.98 (1.15–5.67, p=.049)
Indications for hysterectomy			Pelvic inflammatory disease: no vs yes: 3.53 (0.75–16.65, p=.110) Pelvic mass: no vs yes: 1.64 (1.00–2.69, p=.050) Pelvic organ prolapse: no vs yes:		

			0.40 (0.19–0.83, p=.015) Adhesions (None or mild is referent) Moderate: 2.49 (1.58–3.92, p<.001) Severe: 8.07 (5.60–11.62, p<.001)		
Endometriosis			1.32 (0.88–1.97, p=.174)	Ovarian: 23.695 (7.204–93.101, p<0.0001)	
Total vs supracervical hysterectomy			1.47 (0.92–2.31, p=.100)		
Cancer on final pathology			1.47 (0.76–2.82, p=.255)		
Uterine weight (g)	Predicted (kg) 1.002 (1.001-1.002, p<.001)		<250: reference 250–499: 2.97 (2.12–4.16, p<.001) 500–999: 4.88 (2.78–8.58, p<.001) ≥1,000: 5.15 (2.15–12.36, p<.001)		500: reference ≥ 500: 3.24 (2.07–5.08, p<.001)
Parity	1.07 (1.04-1.11, p<.001)				
ASA class	1: reference 2: 1.31 (1.09-1.57, p=0.0030) 3: 1.62 (1.31-1.99, p<.001) 4: 2.72 (1.65-4.49, p<.001)				
Width of uterus (cm)		<8: reference 8-10 cm: 4.01 (1.54–10.45, p=.005) >10 cm: 9.17 (2.74–30.63, p=.000)		1.042 (1.019–1.069, p=0.0001)	
Previous operation	Laparotomy: 1.21 (1.10-1.34, p<.001)		Alternative treatment before hysterectomy versus none: 0.63 (0.42–0.96, p=.031)	Cesarean: 7.714 (1.902–33.703, p=0.0048)	Oophorectomy: 1.15 (0.30–4.33, p=.999) Myomectomy: 6.19 (1.62–23.68, p=.003) Cesarean, once: 1.49 (0.56–3.95, p=.999) Cesarean, twice or more: 1.46 (0.54–3.92, p=0.999)
Inexperienced surgeon		Yes: reference No: 2.68 (1.11–6.45, p=.03)			

Lateral myoma >5cm		No: reference Yes: 3.57 (0.97–13.17, p=0.056)			
History of adhesion causing abdominopelvic surgery:		No: reference Yes: 2.92 (1.23–6.94, p=.015)			

Level of evidence of the literature

5 The GRADE tool was only applied to the model by Pepin (2020), since this is the only internally validated model reported. Because of the prognostic nature of the study by Pepin (2020), GRADE evaluation started at High. The level of evidence was downgraded by two levels because of no external validation (indirectness) and because the crucial outcome successful hysterectomy was included in a combined outcome (indirectness).

Conclusions

10 No evidence was found on predictors for successful vaginal or abdominal hysterectomies.

Regarding laparoscopic hysterectomies, one study was found with internal validation (Pepin, 2020). The c-statistic of the model was 0.62, which is moderately acceptable.

Low GRADE	<p>History of laparotomy, higher age, higher BMI, parity, Black or other race, American Society of Anesthesiologists score higher than 1, and higher predicted preoperative uterine weight may increase risk of conversion from laparoscopy to laparotomy when compared with no history of laparotomy, lower age, lower BMI, no parity, white race, ASA score of 1, and lower predicted preoperative uterine weight in women undergoing laparoscopy for benign indications.</p> <p><i>Source: Pepin (2020)</i></p>
------------------	--

15

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

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

20 Pepin (2020) heeft als enige studie een intern gevalideerd model gerapporteerd, dat de kans op complicaties voorspelt bij een laparoscopische hysterectomie. Het risico op complicaties is groter in niet-witte vrouwen met hogere leeftijd, hogere BMI, pariteit van tenminste 1, eerdere laparotomie, *American Society of Anesthesiologists* score hoger dan 1 en een hoger voorspelde uterus gewicht. Omdat de andere vier studies (Leonard, 2005; Lim, 2016; Saito, 2017; Song, 2012) geen informatie rapporteren over de validatie of prestatie van het model, kunnen er uit deze artikelen geen conclusies worden getrokken.

25

De bewijskracht is beoordeeld op GRADE Laag. De reden hiervoor is het ontbreken van externe validatie van het predictiemodel en het feit dat de cruciale uitkomstmaat van de PICO (operatie eindigen als dusdanig) in de studie van Pepin (2020) is meegenomen in een gecombineerde uitkomstmaat: complicaties.

30

Er werden geen studies gevonden die de vraag konden beantwoorden welke factoren van invloed zijn op het slagen van een vaginale of abdominale hysterectomie en dus indirect voorspellers die kans op noodzaak tot conversie bij VH naar andere methode geven.

35

Factoren die van invloed kunnen zijn voor de keuze van VH of LH worden uitvoerig besproken en toegelicht in hoofdstuk 4 van Richtlijn 'laparoscopische hysterectomie voor benigne indicaties' (NVOG, 2017).

5 Voor laparoscopische hysterectomie werden wel een aantal onderzoeken gevonden die naar prognostische factoren kijken voor de kans op conversie. Onder andere BMI, abdominale chirurgie in de voorgeschiedenis, etniciteit, leeftijd, gewicht van de uterus, ervaring van de operateur zijn factoren die in deze studies genoemd worden. Validatie is veelal niet verricht en de kwaliteit van de studies is laag.

10 In hoofdstuk 7 van Richtlijn 'laparoscopische hysterectomie voor benigne indicaties' (NVOG, 2017) is uitgezocht welke factoren een verhoogd complicatierisico geven. Er werden overeenkomstige factoren gevonden die bij een LH de chirurgische uitkomst beïnvloeden. Een hoger BMI, abdominale chirurgie in de voorgeschiedenis en een hoger gewicht van de uterus geven meer peroperatief bloedverlies, langere opnameduur, complicaties/conversie naar abdominale hysterectomie.

15 Abdominale hysterectomie is het eindpunt, dat zou altijd mogelijk moeten zijn. Conversie van abdominaal naar andere methode is er niet. De enige conversie mogelijkheid is de keuze van incisie. Als met een pfannenstiel wordt begonnen dan kan overwogen worden naar een mediane incisie over te gaan.

20 Kennis van deze voorspellers/risicofactoren is van belang bij de counseling voor de methode van hysterectomie om de kans van slagen van een methode zo groot mogelijk te maken. Als er 'stapeling' van verschillende bovenstaande factoren optreedt is logischerwijs de kans op het slagen van de gekozen techniek kleiner en kans op conversie groter.

25 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)
Patiënten hebben in het algemeen de voorkeur en baat bij een minimaal invasieve techniek. Een VH heeft de 1^{ste} keus indien technisch mogelijk. Voor postoperatief herstel, opnameduur en terugkeer naar werk en cosmetiek heeft laparoscopie de voorkeur boven laparotomie. Een VH zou ook nog als voordeel kunnen hebben dat je deze onder spinale anesthesie kan verrichten bij patiënte met een hoge ASA-score.

30 Kosten (middelenbeslag)
Over het algemeen zijn de vaginale en abdominale hysterectomie goedkoper dan de laparoscopische hysterectomie. Als een conversie nodig is zal de operatie hogere kosten met zich meebrengen, andere instrumenten/netten zijn nodig evenals langere OK tijd en duur, mede door het verhoogde risico op complicaties (Lim, 2016). Ook ligduur van de patiënt in het ziekenhuis evenals de nazorg zullen hoger zijn als er een conversie nodig is.

40 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie
De aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie zal geen probleem zijn, aangezien de behandeling al wordt toegepast in de huidige praktijk.

Aanbeveling
45 Een hogere BMI, hogere leeftijd, abdominale chirurgie in de voorgeschiedenis, nullipariteit, ASA-score > 1, mensen van kleur, hoger gewicht van uterus en minder expertise van de operator zijn mogelijke voorspellers voor het niet slagen van een LH. Een gevalideerd prognostisch model is er niet. Kennis van deze factoren dienen bij de counseling en keuze voor een bepaalde techniek meegenomen te worden om de kans op conversie te verlagen.

Bespreek en houd bij het verrichten van een vaginale of laparoscopische hysterectomie rekening met het risico op conversie. De volgende risicofactoren kunnen mogelijk de kans op conversie vergroten:

- Hoger BMI
- Hogere leeftijd
- Abdominale chirurgie in de voorgeschiedenis
- Nullipariteit
- ASA-score >1
- Mensen van kleur
- Hoger gewicht van uterus
- Minder expertise van de operator

Kennislacunes

Welke factoren zijn geassocieerd met het succesvol afronden van een vaginale/abdominale/laparoscopische hysterectomie?

5 Voor deze vraag zijn geen extern gevalideerde studies gevonden.

Literatuur

- Leonard F, Chopin N, Borghese B, Fotso A, Foulot H, Coste J, Mignon A, Chapron C. Total laparoscopic hysterectomy: preoperative risk factors for conversion to laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005 Jul-Aug;12(4):312-7.
- 10 Lim CS, Mowers EL, Mahnert N, Skinner BD, Kamdar N, Morgan DM, As-Sanie S. Risk Factors and Outcomes for Conversion to Laparotomy of Laparoscopic Hysterectomy in Benign Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2016 Dec;128(6):1295-1305.
- NVOG – Laparoscopische hysterectomie voor benigne indicaties. 2017. Geraadpleegd van: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2021/03/Laparoscopische-hysterectomie-08-12-2017.pdf>
- 15 Pepin KJ, Cook EF, Cohen SL. Risk of complication at the time of laparoscopic hysterectomy: a prediction model built from the National Surgical Quality Improvement Program database. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):555.e1-555.e7.
- 20 Saito A, Hirata T, Koga K, Takamura M, Fukuda S, Neriishi K, Pastorfide G, Harada M, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Preoperative assessment of factors associated with difficulty in performing total laparoscopic hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Feb;43(2):320-329.
- 25 Song T, Kim TJ, Kang H, Lee YY, Choi CH, Lee JW, Kim BG, Bae DS. Factors associated with complications and conversion to laparotomy in women undergoing laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 May;91(5):620-4.

Bijlagen bij modules

Bijlagen bij PMS module 4.1 Ovulatie­remming door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS

5 Kennislacunes

Algemene kennislacune: vergelijkend onderzoek tussen de diverse behandelingsopties van PMS is lastig, vanwege het betrekkelijke lage voorkomen, de grote onderlinge verschillen tussen de vrouwen met PMS, de grote verschillen in de aard, de duur en de heftigheid van de symptomen en de variaties die per cyclus kunnen voorkomen.

10

Op basis van bovenstaande analyse kunnen verschillende kennis lacunes worden benoemd:

1. P) Patiënten met PMS, I) Drospirenon-OAC, C) placebo, O) PMS-klachten op langere termijn

2. P) Patiënten met PMS, I) niet-drospirenon OAC, C) Drospirenon-OAC, O) PMS-klachten

15

3. P) Patiënten met PMS, I) Drospirenon-OAC continu, C) Drospirenon-OAC met stopweek, O) PMS-klachten

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Gelijk	Geen	Geen	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

20

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

25

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

30

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence table

Research question: What is the effectivity of COC (combined oral contraceptives) compared to a placebo in women with PMS?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Shehata 2020	<p>Type of study: Randomized double-blind placebo-controlled three-arm trial</p> <p>Setting and country: Cairo and Beni-Suef University Hospitals, Egypt August 2013 to June 2015.</p> <p>Funding and conflicts of interest: This work is completely self-funded. The authors declare that they have no conflict(s) of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Women aged 20–40 years, with regular menstrual cycles and severe PMS</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> underlying psychiatric disease from women’s history; body mass index (BMI) > 35; women seeking fertility; and women with contraindication to COC (as diabetes, hypertension, or thromboembolic disease).</p> <p><u>N total at baseline:</u> 300</p> <p>Intervention1 :</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>group one (fluoxetine and COC group) received COC containing drospirenone (drospirenone 3 mg + ethinylestradiol 0.03 mg; Yasmin® Schering AG, Egypt) daily for 21 days starting from the third day of menstruation in addition to oral fluoxetine (Prozac® Elli Lilly, USA) 20 mg daily.</p> <p>Group two (COC group) received COC containing drospirenone daily for 21 days starting from the third day of menstruation in addition to a daily oral placebo.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Group three (placebo group) received oral placebo similar to COC daily for 21 days starting from the third day of menstruation in addition to a daily oral placebo similar to fluoxetine.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention1:3 (3%) Reasons (describe) Dropout patients</p> <p>Intervention1: 2(2%) Reasons (describe) Dropout patients</p> <p>Control: 2 (2%) Reasons (describe) Dropout patients</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 (0%) Reasons (describe)</p> <p>Control: 0 (0%) Reasons (describe)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Proportion of women with improved PMS in the final cycle of treatment</u></p> <p>I1: 65% I2: 50% C: 2% P= <0.0001</p> <p><u>Mean DRSP b scores in the 5 days before menstruation scores in the 6 treatment months</u></p> <p>I1: 48.0 ± 4.3 I2: 56.9 ± 6.3 C: 80 ± 13.9 P= <0.001</p> <p><u>Mean difference between luteal and follicular phases DRSP scores in the 6 treatment months</u></p>	<p>Authors conclusion: We concluded that adding fluoxetine to COC containing Drospirenone reduces DRSP scores, increases the proportion of women with improved PMS, and reduces overall PMS severity in women with severe PMS when compared to COC alone. The same findings were found when COC was compared to placebo. Clinical implications of the study include providing a more effective treatment of severe PMS for women not seeking fertility.</p> <p>The main limitation of the study is that all the results depended on the subjective evaluation of the women’s symptoms which may differ from</p>

		<p>100 Intervention2: 100 Control: 100</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example age ± SD:</i> I1: 31.2 ± 6.1 I2: 29.9 ± 6.3 C: 29.9 ± 5.8 Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>I1: 13.8 ± 5.2 I2: 19.2 ± 9.4 C: 35.6 ± 11.0 P= <0.001</p> <p><u>Proportion of women reporting side effects in the final cycle at the end of treatment</u></p> <p>I1: 28% I2: 16% C: 4% P= <0.001</p>	<p>woman to another and is related to the patient's previous symptoms experience and level of anxiety.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

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

			assessors blinded? Were data analysts blinded?				
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Low Some concerns High
Shehata, 2020	Definitely yes; Reason: computer generated random numbers	Definitely yes; Reason: Packed COC and a placebo similar in size, colour, and structure to COC in identical opaque black bottles and packed fluoxetine and a placebo similar in size, colour, and structure to fluoxetine in identical opaque brown bottles.	Definitely yes; Reason: Neither the investigators nor the participants knew if the brown bottles contained COC or placebo or if the black bottles contained fluoxetine or placebo before the codes were broken at the end of the study.	Probably no; Reason: Reason for loss to follow up not provided.	Probably yes; Reason: All predefined outcomes were reported. No protocol available	Probably yes; Reason: No other bias or limitations	Low

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Alevizou 2018	Does not comply with PICO (wrong population+ review)
Allen 2012	Does not comply with PICO (narrative review)
Bahamondes 2015	Does not comply with PICO (review without search strategy)
Biggs 2011	Does not comply with PICO (narrative review)
Breech 2009	Does not comply with PICO (narrative review)
Carlini 2020	Does not comply with PICO (wrong population + narrative review)
Ciećwicz 2011	Does not comply with PICO (narrative review)
Cirillo 2012	Does not comply with PICO (wrong population + wrong outcome)
Eisenlohr-Moul 2017	RCT but does not comply with PICO (wrong population)
Ekenros 2019	Cross over design Non-OC Starters and OC Starters 12 pts in each group- OC group 8 pts
Freeman 2012	Does not comply with PICO (review)
Freeman 2010	Does not comply with PICO (narrative review)
Frey 2013	Does not comply with PICO (wrong population + wrong study design)
Guang-Sheng 2010	Does not comply with PICO (wrong population)
Halbreich 2012	Does not comply with PICO (wrong population: PMDD)
Hin 2017	Does not comply with PICO (narrative review)
Hofmeister, S.; Bodden, S.; 2016	Does not comply with PICO (narrative review)
Jarosz 2017	Does not comply with PICO (wrong intervention, wrong outcome)
Javidan 2014	Does not comply with PICO (wrong comparison- no placebo, wrong intervention)
Kancheva Landolt 2020	Does not comply with PICO (wrong intervention)
Kelly 2010	Does not comply with PICO (wrong population)
Kurian 2018	Does not comply with PICO (wrong population, drug, outcome)
Kwan 2015	Does not comply with PICO (wrong population, wrong outcome)
Lanza di Scalea 2019	Does not comply with PICO (wrong population +narrative review)
Lopez 2012	Does not comply with PICO (wrong population: PMDD in included studies review- One new RCT included from previous version which is already excluded in our search.)
Machado 2016	RCT but does not comply with PICO (wrong population)
Machado 2011	Does not comply with PICO (narrative review)
Marr 2010	Does not comply with PICO (sub analysis of RCT by Yonker and wrong population: PMDD)
Marr 2011	Does not comply with PICO (sub analysis of RCT by Yonker and wrong population: PMDD)
Naheed 2017	Does not comply with PICO (wrong drug)
Nevatte 2013	Does not comply with PICO (narrative review)
Nyberg 2013	Does not comply with PICO (Uncontrolled study)
Panay 2011	Does not comply with PICO (narrative review)
Peters 2017	Does not comply with PICO (wrong population + wrong study design)
Rapisarda 2018	Does not comply with PICO (wrong population+ review)
Rapkin 2013	Does not comply with PICO (narrative review)
Rapkin 2013	Does not comply with PICO (wrong population + narrative review)
Reid 2018	Does not comply with PICO (wrong population+ review)
Saduakassova 2014	Foreign language
Sammon 2016	Does not comply with PICO (wrong outcome + wrong study design)
Schindler 2013	Does not comply with PICO (narrative review)
Sepede 2020	Does not comply with PICO (wrong population+ review)
Shehata 2016	Retracted by Elsevier
Shehata 2019	Not an article
Shobeiri 2015	Does not comply with PICO (wrong population)
Takeda 2015	Does not comply with PICO (wrong population)
van der Leij 2010	Does not comply with PICO (narrative review)
Verma 2014	Does not comply with PICO (narrative review)
Wichianpitaya 2013	Does not comply with PICO (wrong comparison)
Yonkers 2017	Does not comply with PICO (wrong population: PMDD and wrong intervention and wrong comparison: women using drospirenone were excluded)- a secondary analysis and the study was not planned to address potential

	differences between CHC and non-CHC women in terms of their differences in perimenstrual symptom expression.
--	--

Literatuur zoekstrategie

Algemene informatie

Richtlijn: Premenstrueel syndroom (PMS) > herziening 7 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Zijn OAC (orale anticonceptiva) effectief bij de behandeling van PMS (premenstrueel syndroom)?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 05-02-2021
Periode: >2010	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen:	
→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen PMS (in het blauw) en OAC (in het groen).	
→ De opgegeven sleutelartikelen van Nevatte (2013), Lopez (2012), Marr (2011) en Halbreich (2012) worden allemaal gevonden met de zoekopdracht.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 5-2-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies over de effectiviteit van OAC bij vrouwen met PMS. De literatuurzoekactie leverde 357 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	83	41	89
RCTs	136	80	156
Observationele studies	91	68	112
Totaal	310	189	357

Zoekstrategie

Database	Zoektermen		Results
Embase	No.	Query	
	#1	'premenstrual syndrome'/exp OR 'premenstrual dysphoric disorder'/exp OR (((premenstrual OR premenstruation OR menstrual OR 'pre menstrual' OR 'pre menstruation') NEAR/3 (syndrome* OR pain OR tension* OR dysphor* OR distress OR symptoms OR stress OR complaint* OR disease* OR dysfor* OR disorder*)):ti,ab) OR 'late luteal phase dysphoric':ti,ab	13440
	#2	'oral contraceptive agent'/exp OR ((contraceptive* NEAR/3 (oral OR combin* OR hormonal OR sequential OR synthetic)):ti,ab) OR 'birth control pil':ti,ab OR 'ovulation suppres':ti,ab OR 'combination pil':ti,ab OR 'drospirenon':ti,ab OR 'levonorgestrel':ti,ab OR 'ethinyl estradiol':ti,ab	82002
	#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	548
	#4	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab)	540261

	<p>AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base':ti,ab) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)</p> <p>#5 ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it 2517498</p> <p>#6 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) 6339194</p> <p>#7 #3 AND #4 – SR's 83</p> <p>#8 #3 AND #5 NOT #7 – RCT's 136</p> <p>#9 #3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – Observationale studies 91</p> <p>#10 #7 OR #8 OR #9 310</p>
Medline (OVID)	<p>1 exp Premenstrual Syndrome/ or exp Premenstrual Dysphoric Disorder/ or ((premenstrual or premenstruation or menstrual or pre-menstrual or pre-menstruation) adj3 (syndrome* or pain or tension* or dysphor* or distress or symptoms or stress or complaint* or disease* or dysfor* or disorder*)):ti,ab,kf. or 'late luteal phase dysphoric'.ti,ab,kf. (9475)</p> <p>2 exp Contraceptives, Oral/ or (contraceptive* adj3 (oral or combin* or hormonal or sequential or synthetic)):ti,ab,kf. or 'birth control pill*.ti,ab,kf. or 'ovulation suppres*.ti,ab,kf. or 'combination pill*.ti,ab,kf. or drospirenon*.ti,ab,kf. or levonorgestrel.ti,ab,kf. or 'ethinyl estradiol'.ti,ab,kf. (62769)</p> <p>3 1 or 2 (1227)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2010 -Current") (328)</p> <p>5 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2088330)</p> <p>6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3648995)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)):ti. or</p>

	<p>((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or database*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or (exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (481214)</p> <p>8 4 and 7 (41) – SR's</p> <p>9 (4 and 5) not 8 (80) – RCT's</p> <p>10 (4 and 6) not 8 not 9 (68) – Observationele studies</p> <p>11 8 or 9 or 10 (189)</p>
--	---

Bijlagen bij PMS module 4.5 Ovulatie remming door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS

5 Kennislacunes

De kennislacune betreft de gehele onderzoeksvraag, gezien de beperkte beschikbare literatuur. Dit betreft de volgende onderzoeksvraag:

- Wat is de effectiviteit van salpingo-oöforectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oöforectomie versus geen behandeling bij vrouwen met PMS?

10 Met als subvragen:

- Wat is de effectiviteit van salpingo-oöforectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oöforectomie versus een behandeling met GnRH-agonisten bij vrouwen met PMS?
- Wat is de effectiviteit van salpingo-oöforectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oöforectomie versus een behandeling met OAC of SSRI bij vrouwen met PMS?

15

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Zie module	Zie aanbeveling module 4.5	De aanbeveling blijft grotendeels gelijk aan de oorspronkelijke aanbeveling.	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence tables

No studies were included in the literature analysis.

35 Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Chin, 2016	Does not comply with PICO (review)
Freeman, 2010	Does not comply with PICO (review, wrong outcome)
Maharaj, 2015	Does not comply with PICO (narrative review)

Nevatte, 2013	Does not comply with PICO (review, consensus article)
---------------	---

Literatuur zoekstrategie

Algemene informatie

Richtlijn: Premenstrueel syndroom (PMS) > herziening 7 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Wat is de plaats voor een salpingo-oophorectomie of gecombineerde hysterosalpingo-oophorectomie in de behandeling van PMS?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 09-04-2021
Periode: >2010	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Linda Niesink	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen:	
→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen PMS (in het blauw) en oophorectomie (in het groen).	
→ De werkgroep had geen actuele sleutelpublicaties opgegeven, maar de publicatie van Casper (1990) zou zonder datumbeperking wel uit onderstaande search komen.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 09-04-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies over oophorectomie in de behandeling van PMS. De literatuurzoekactie leverde 39 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	10	4	10
RCTs	14	7	17
Observationele studies	10	9	12
Totaal	34	20	39

Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Results
Embase	No. Query	
	#1 'premenstrual syndrome'/exp OR 'premenstrual dysphoric disorder'/exp OR (((premenstrual OR premenstruation OR menstrual OR 'pre menstrual' OR 'pre menstruation') NEAR/3 (syndrome* OR pain OR tension* OR dysphor* OR distress OR symptoms OR stress OR complaint* OR disease* OR dysfor* OR disorder*)):ti,ab,kw) OR 'late luteal':ti,ab,kw OR 'luteal phase':ti,ab,kw OR ((luteal NEAR/5 symptom*):ti,ab,kw) OR pms:ti,ab,kw OR pmd:ti,ab,kw OR pmdd:ti,ab,kw OR lppdd:ti,ab,kw OR ((dysphoric NEAR/2 disorder*):ti,ab,kw)	35898
	#2 'ovariectomy'/exp OR oophorectom*:ti,ab,kw OR ovariectom*:ti,ab,kw OR oophorotom*:ti,ab,kw OR ovarectom*:ti,ab,kw OR ovariotom*:ti,ab,kw OR ovarotom*:ti,ab,kw OR ((ovary NEAR/3 (amputat* OR resection)):ti,ab,kw)	59982
	#3 #1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	86
#4 ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured	551429	

	<p>literature') NEAR/3 (review* OR overview*):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)</p> <p>#5 ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it 2544919</p> <p>#6 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) 6438875</p> <p>#7 #3 AND #4 – SR's 10</p> <p>#8 #3 AND #5 NOT #7 – RCT's 14</p> <p>#9 #3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – Observatiele studies 10</p> <p>#10 #7 OR #8 OR #9 34</p>
Medline (OVID)	<p>1 exp Premenstrual Syndrome/ or exp Premenstrual Dysphoric Disorder/ or ((premenstrual or premenstruation or menstrual or pre-menstrual or pre-menstruation) adj3 (syndrome* or pain or tension* or dysphor* or distress or symptoms or stress or complaint* or disease* or dysfor* or disorder*)):ti,ab,kf. or 'late luteal'.ti,ab,kf. or 'luteal phase'.ti,ab,kf. or (luteal adj5 symptom*):ti,ab,kf. or pms.ti,ab,kf. or pmd.ti,ab,kf. or pmdd.ti,ab,kf. or llpdd.ti,ab,kf. or (dysphoric adj2 disorder*):ti,ab,kf. (26655)</p> <p>2 exp Ovariectomy/ or (oophorectom* or ovariectom* or oophorotom* or ovalectom* or ovariectom* or ovariectom*):ti,ab,kf. or (ovary adj3 (amputat* or resection)):ti,ab,kf. (46342)</p> <p>3 1 and 2 (500)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2010 -Current") (99)</p> <p>5 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2097877)</p> <p>6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3673583)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*):ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*):ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*):ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*):ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (('data extraction'</p>

	<p>or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or database*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or (exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (486306)</p> <p>8 4 and 7 (4) – SR's</p> <p>9 (4 and 5) not 8 (7) – RCT's</p> <p>10 (4 and 6) not 8 not 9 (9) – Observationale studies</p> <p>11 8 or 9 or 10 (20)</p>
--	---

Bijlagen bij PMS module 4.6 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS

Kennislacunes

Wat is de effectiviteit van SSRI's bij vrouwen met PMS?

5

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	< 1 jaar	Zie module	Zie module	Zie module	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

10

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

15

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

20

Evidence tables

Research question: What is the effectiveness of SSRIs compared to placebo in women with PMS?

5 Systematic review

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Marjoribanks, 2013 individual study characteristics deduced from [1st author, year of publication]] PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to February 2013.</i> To be found in the article . <u>Study design:</u> RCT (parallel-group design/crossover) <u>Setting and Country:</u> June 2013 New Zealand <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> No source of funding provided, Not specified. One of the	Inclusion criteria SR: Published and unpublished RCTs Studies of women of any age who met the medically defined diagnostic criteria for PMS or PMDD or late luteal phase dysphoric disorder (LPDD) Exclusion criteria SR: current or recent major or Axis 1 psychiatric diagnosis (other than PMDD); other clinically significant disease; recent	Describe intervention: SSRIs, at any dose and in any dosing regimen for any duration longer than one menstrual cycle • Sertraline 50 to 150 mg (Arrendondo 1997; Freeman 1999; Freeman 2004; Halbreich 1997; Halbreich 2002; Jermain 1999; Kornstein 2006; Yonkers 1997; Young 1998); • Fluoxetine 10 to 20 mg (Cohen 2002; Crnobaric 1998; Menkes 1992; Miner 2002; Ozeren 1997; Pearlstein 1997; Steiner 1995; Stone 1991; Su 1997; Wood 1992); • paroxetine 5 to 25	Describe control: Placebo	<u>End-point of follow-up:</u> Not reported. <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) 14 studies analysed all or most women by intention to treat, and were rated as at low risk of attrition bias (Cohen 2002; Crnobaric 1998; Eriksson 2008; Glaxo 2001; Landen 2007; Miner 2002; Pearlstein 1997; Steiner 2005; Steiner 2008; Stone 1991; Su 1997; Wood 1992; Yonkers 1997). Four studies had data missing for over 20% of participants and were rated as at high risk of attrition bias (Halbreich 1997; Jermain 1999;	<u>Overall self-rated symptoms:</u> low dose SSRIs: SMD - 0.67, 95% CI -0.29 - 1.05 moderate dose SSRIs: SMD -0.65, 95% CI -0.46 - 0.84 high dose SSRIs: SMD -0.95, 95% CI - 0.58 - 1.31 <u>Psychological symptom scores:</u> low dose SSRIs: SMD -0.38, 95% CI -20.0 - 0.57 moderate dose SSRIs: SMD -0.51, 95% CI -0.37 - 0.65 <u>Physical symptom scores:</u> moderate dose SSRIs: SMD -0.43, 95% CI -0.21-	<u>Author's conclusion:</u> SSRIs are effective in reducing the symptoms of PMS, whether taken in the luteal phase only or continuously. Adverse effects are relatively frequent, the most common being nausea and asthenia. Adverse effects are dose-dependent. <u>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially relevant to the research question)</u> <u>Level of evidence: GRADE:</u> The overall quality of the evidence was low to moderate, the main weakness in the included studies being poor reporting of methods.

	<p>authors has been funded over many years from pharmaceutical companies.</p> <p>At least 21 out of 31 of the studies received funding from pharmaceutical companies.</p>	<p>hormonal contraceptive use; current or planned pregnancy; use of concurrent medication (including psychotropic drugs) non-randomised studies</p> <p><i>31 studies included</i></p>	<p>mg (Cohen 2004; Eriksson 1995; Glaxo 1996; Glaxo 1996a; Glaxo 2001; Landen 2007; Pearlstein 2005; Steiner 2005; Steiner 2008);</p> <ul style="list-style-type: none"> • escitalopram 10 to 20 mg (Eriksson 2008; Freeman 2010);c • italoqram 10 to 30 mg (Wikander 1998). 		<p>Kornstein 2006; Young 1998). The other 13 studies were at unclear risk of attrition bias due to unclear reporting of numbers randomised or numbers analysed, or failure to include 10% to 20% of participants in the analysis. A number of these studies also imputed a high proportion of data.</p>	<p>0.65</p> <p>high dose SSRIs: SMD -0.56, 95% CI -0.26 - 0.86</p>	<p>SSRIs compared to placebo - all symptoms (end scores) for premenstrual syndrome: Moderate dose SSRI versus placebo Luteal or continuous Administration: Low GRADE</p> <p>Moderate dose SSRI versus placebo Luteal administration: Moderate GRADE</p> <p>Moderate dose SSRI versus placebo Continuous administration: Low GRADE</p> <p><u>Heterogeneity:</u> Heterogeneity was low or absent for most outcomes, though (as noted above) there was moderate heterogeneity for one of the primary analyses.</p> <p>Overall self-rated symptoms (end scores): moderate heterogeneity (I² = 58%)</p> <p>Psychological symptoms:</p>
--	---	---	--	--	---	--	--

							No heterogeneity (I2 =0%) Physical symptom scores: moderate heterogeneity (I2 = 50%)
--	--	--	--	--	--	--	---

Intervention study

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Yonkers, 2013	Type of study: parallel, double-blind randomized trial- pilot Setting and country: 2001 2005 in Providence and 2001-2009 in New Haven. USA Funding and conflicts of interest: This study was supported by a grant from Women's Health Research at Yale and Grant MH62379 from	<u>Inclusion criteria:</u> (1) Women 18-48 years; (2) had regular menses; (3) met criteria for moderate to severe PMS; (4) retrospectively reported symptoms of moderate to severe PMS in at least 9 of 12 menstrual cycles during the year before screening; (5) in the investigators' opinion were using an adequate method of contraception, including hormonal	Describe intervention (treatment/procedure/test): Fluoxetine 10 mg, twice daily Calcium 600 mg twice daily	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo	<u>Length of follow-up:</u> 4 months <u>Loss-to-follow-up:</u> 10 (20.5%) Reason not provided. <u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0 (0%) Reasons (describe) Control: 0 (0%) Reasons (describe)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Change in Symptom Scores: IDS</u> (Differences in changes over time between groups) I1: B= -2.63 (95% CI: -5.51 to 0.24) P=0.07 Effect size*= 1.15 I2: B= -0.10 (95% CI: -2.85 to 2.65) P=0.94 Effect size*= 0.10 C: referent <u>DRSP</u> (Differences	<u>Criteria for moderate to severe PMS:</u> as defined by the presence of at least 3 of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) symptoms problematic enough to warrant treatment, one of which is a functionally impairing affective symptom *Effect size was calculated as change relative to placebo from baseline to Visit 5. ** The last observation carried forward (LOCF)

	<p>the National Institute of Mental Health. Dr Yonkers discloses receipt of royalties from Up To Date. Dr Pearstein discloses receipt of a research grant from Pfizer.</p>	<p>contraceptives, if treatment had endured a minimum of 6 months; and (6) had the capacity to provide verbal and written consent.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> (1) fulfilled DSM-IV criteria for another serious Axis I disorder (psychotic disorders, bipolar disorder, major depressive disorder, bulimia and anorexia, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, or substance abuse disorder in the prior month); (2) posed a significant risk of suicide; (3) were taking an ongoing medication that, in the opinion of the investigator, could either treat</p>				<p>in changes over time between groups)</p> <p>I1: B= -0.28 (95% CI: -0.53 to -0.04) P=0.02 Effect size*= 2.08</p> <p>I2: B= -0.06 (95% CI: -0.16 to 0.28) P=0.58 Effect size*= 0.18</p> <p>C: referent</p> <p><u>Response to Treatment</u> DRSP LOCF** response I1: 8/10 (80%) I2: 5/12 (42%) C: 5/12 (42%)</p>	<p><u>Authors conclusion:</u> Fluoxetine had clear therapeutic benefit for premenstrual syndrome, whereas the effect of calcium was much smaller. Results of this pilot do not support the need for a larger study that would compare these compounds.</p> <p><u>Limitations:</u> The fluoxetine group had greater baseline severity on the DRSP. Second, the sample size for this pilot may not be sufficient to draw definitive conclusions about treatment efficacy. Higher attrition in the fluoxetine group possible overestimation of the fluoxetine effect</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

		<p>her PMS symptoms (e.g., gonadotropin-releasing hormone agonist, calcium, or other psychotropic agent) or were contraindicated during fluoxetine or calcium therapy (digitalis, select antiarrhythmic drugs, select antihistamines); (5) had a history of hypersensitivity or adverse reaction to fluoxetine or calcium; (6) were lactating, pregnant, or imminently planning to become pregnant; or (7) had a clinically significant medical condition that could render participation unsafe (e.g.,</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>hepatic failure, renal disease, parathyroid disease, active peptic ulcer disease, or malabsorption).</p> <p><u>N total at baseline:</u> Randomized: 49 Intervention1: 13 Intervention2: 13 Control: 13</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Mean age:</i> <i>Not provided.</i> See Table 1 for age categories.</p> <p>Groups comparable at baseline? No</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

Table of quality assessment

Systematic review

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year									
Marjoribanks, 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

5

Intervention study

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

	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	blinded? Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Low Some concerns High
Yonkers, 2013	Definitely yes; Reason: Block randomization	Probably yes; Reason: Allocation was concealed from the research staff and patients using sequentially numbered containers.	Probably yes; Reason: Patients, health care providers and data collectors blinded (blinding of outcome assessors and analysts not reported)	Probably no; Reason: Loss to follow-up was frequent in intervention in last visit. Adequate imputation methods were not used. Reason for loss to follow up not provided.	Probably yes; Reason: All predefined outcomes were reported. No protocol available	Probably no; Reason: Attrition and recall bias.	Some concerns

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Freeman, 2010	Does not comply with PICO (narrative review)
Freeman, 2011	Does not comply with PICO (wrong outcome, included studies are included in Cochrane review by Marjoribanks et al.)
Gnanasambanthan, 2019	Does not comply with PICO (narrative review)
Ismaili, 2013	Does not comply with PICO (ISPMD consensus about auditable standards)
Kleinstäuber, 2012	Included studies in the meta-analysis overlap with Cochrane review by Marjoribanks et al.
Nazari, 2013	Does not comply with PICO (wrong study design, no placebo)
Shehata, 2020	Does not comply with PICO (wrong Intervention: combined oral contraceptives+ SSRI)
Steiner, 2013	Does not comply with PICO (narrative review+ wrong population: PMDD)
Rapkin, 2013	Does not comply with PICO (narrative review+ wrong population: PMDD)
Panay, 2011	Does not comply with PICO (narrative review)
Yonkers, 2015	Does not comply with PICO (wrong population: PMDD)

Literatuur zoekstrategie

5 Algemene informatie

Richtlijn: Premenstrueel syndroom (PMS) > herziening 7 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Wat is de waarde van behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 21-03-2021
Periode: >2010	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen:	
→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen PMS (in het blauw) en SSRI's (in het groen).	
→ De werkgroep had twee actuele sleutelpublicaties, en deze opgegeven artikelen van Marjoribanks (2013) en Yonkers (2013) komen beide uit onderstaande search.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 21-03-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies over de waarde van behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS. De literatuurzoekactie leverde 176 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	60	18	59
RCTs	79	28	83
Observationele studies	28	17	34
Totaal	167	63	176

Zoekstrategie

Database	Zoektermen
----------	------------

Embase	No.	Query	Results
	#1	'premenstrual syndrome'/exp OR 'premenstrual dysphoric disorder'/exp OR (((premenstrual OR premenstruation OR menstrual OR 'pre menstrual' OR 'pre menstruation') NEAR/3 (syndrome* OR pain OR tension* OR dysphor* OR distress OR symptoms OR stress OR complaint* OR disease* OR dysfor* OR disorder*)):ti,ab,kw) OR 'late luteal':ti,ab,kw OR 'luteal phase':ti,ab,kw OR ((luteal NEAR/5 symptom*):ti,ab,kw) OR pms:ti,ab,kw OR pmd:ti,ab,kw OR pmdd:ti,ab,kw OR lpdd:ti,ab,kw OR ((dysphoric NEAR/2 disorder*):ti,ab,kw)	35856
	#2	'serotonin uptake inhibitor'/exp OR ((serotonin NEAR/5 inhibitor*):ti,ab,kw) OR amoxapine:ti,ab,kw OR citalopram:ti,ab,kw OR clomipramine:ti,ab,kw OR fenfluramine:ti,ab,kw OR fluoxetine:ti,ab,kw OR fluvoxamine:ti,ab,kw OR norfenfluramine:ti,ab,kw OR paroxetine:ti,ab,kw OR sertraline:ti,ab,kw OR trazodone:ti,ab,kw OR zimeldine:ti,ab,kw OR ssri*:ti,ab,kw OR (('5 hydroxytryptamine' NEAR/5 inhibitor*):ti,ab,kw) OR (('5 ht' NEAR/5 inhibitor*):ti,ab,kw)	296076
	#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	332
	#4	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	5550237
	#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2542144
	#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6431240
	#7	#3 AND #4 – SR's	60
	#8	#3 AND #5 NOT #7 – RCT's	79
	#9	#3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – Observationale studies	28
	#10	#7 OR #8 OR #9	167

Medline (OVID)	<p>1 exp Premenstrual Syndrome/ or exp Premenstrual Dysphoric Disorder/ or ((premenstrual or premenstruation or menstrual or pre-menstrual or pre-menstruation) adj3 (syndrome* or pain or tension* or dysphor* or distress or symptoms or stress or complaint* or disease* or dysfor* or disorder*)).ti,ab,kf. or 'late luteal'.ti,ab,kf. or 'luteal phase'.ti,ab,kf. or (luteal adj5 symptom*).ti,ab,kf. or pms.ti,ab,kf. or pmd.ti,ab,kf. or pmdd.ti,ab,kf. or llpdd.ti,ab,kf. or (dysphoric adj2 disorder*).ti,ab,kf. (26642)</p> <p>2 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ or ((serotonin adj5 inhibitor*) or amoxapine or citalopram or clomipramine or fenfluramine or fluoxetine or fluvoxamine or norfenfluramine or paroxetine or sertraline or trazodone or zimeldine or ssri* or ('5 hydroxytryptamine' adj5 inhibitor*) or ('5 ht' adj5 inhibitor*)).ti,ab,kf. (61421)</p> <p>3 1 and 2 (542)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2010 -Current") (137)</p> <p>5 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2095906)</p> <p>6 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3669120)</p> <p>7 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/ not humans/)) (485255)</p> <p>8 4 and 7 (18) – SR's</p> <p>9 (4 and 5) not 8 (28) – RCT's</p> <p>10 (4 and 6) not 8 not 9 (17) – Observacionele studies</p> <p>11 8 or 9 or 10 (63)</p>
-------------------	--

Bijlagen bij PA Module 2.3 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA)

5 Diagnostisch stroomschema

Zie aparte pdf's in de bijlagen en boven.

Kennislacunes

- 10 Wat is de diagnostische waarde van een progesteronbelastingtest bij adolescenten met primaire amenorroe met normale secundaire geslachtskenmerken?

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijk en voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	< 1 jaar	Zie module	Zie module	Zie module	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

- 15 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

- 20 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

- 25 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence tables

30 -

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Klein, 2018	Narrative review
Klein, 2019	Narrative review
Rajiwade, 2018	Does not comply to PICO (case control study in which adolescents with menstrual symptoms are being compared with adolescents without menstrual symptoms)

Literatuur zoekstrategie

35 Algemene informatie

Richtlijn: Richtlijn Primaire amenorroe >> onderdeel van het 24 modules project NVOG	
Uitgangsvraag: Welk aanvullend onderzoek dient in welke volgorde te worden verricht?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 19-02-2021

Periode: >2010	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen: → Voor deze vraag is gezocht op de elementen primaire amenorroe (in het blauw) en progesteronbelastingtest (in het groen). → De werkgroep had geen sleutelpublicaties.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 19-02-2021 met relevante zoektermen gezocht naar studies over de diagnostische waarde van een progesteronbelastingdienst bij meisjes met primaire amenorroe. De literatuurzoekactie leverde 63 unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
Totaal	58	40	63

Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Results
Embase	No. Query	Results
	#1 'primary amenorrhoea'/exp OR ((primary NEAR/3 amenorrh*):ti,ab,kw)	3771
	#2 ('progesterone'/exp OR 'gestagen'/exp OR progesteron*:ti,ab OR progestin*:ti,ab OR gestagen:ti,ab OR hormon*:ti,ab) AND ('provocation test'/exp OR challenge:ti,ab,kw OR test:ti,ab,kw OR provocation:ti,ab,kw OR assessment*:ti,ab,kw)	96711
#3 #1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	58	
Medline (OVID)	1 (primary adj3 amenorrh*).ti,ab,kf. (2081) 2 (exp Progesterone/ or exp Progestins/ or progesteron*.ti,ab,kf. or progestin*.ti,ab,kf. or gestagen.ti,ab,kf. or hormon*.ti,ab,kf.) and (challenge or test or provocation or assessment*).ti,ab,kf. (61759) 3 1 and 2 (108) 4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2010 -Current") (40)	

5

Bijlagen bij PA Module 3.2 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD)

Kennislacunes

- 5 Geen kennislacunes geïdentificeerd.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Gelijk aan oorspronkelijke module	Zie module	Zie module	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisiting, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Callens, 2012	<p><u>Type of study:</u> prospective (vaginoplasty + Frank dilation) and retrospective (no treatment) follow-up</p> <p><u>Setting and country:</u> University Hospital Ghent, Belgium; Erasmus Medical Center Rotterdam, the Netherlands; or Radboud University Nijmegen Medical Center, the Netherlands, February 2007 - January 2010</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - women with MRKH syndrome, or CAIS</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - age <18 years and >60 years - recent diagnosis (<6 months) - gonadal dysgenesis (because of the heterogeneous clinical picture) - intellectual disability</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: n=15 Control: n=20</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>1. Age median (range):</u> Surgery: 29 (20–42) Frank dilation: 24 (18–36) Coital dilation: 28 (20–48) No treatment: 19 (18–19) No p-value reported</p>	Baldwin (n=2), McIndoe (n=11), Vecchietti (n=2)	Frank dilation (n=8) Coital dilation (n=9) No treatment (n=3)	<p><u>Length of follow-up:</u> <u>Years: mean (range)</u> Frank dilation: 5 (0.5–17) Surgery: 6 (2–23)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Surgery N (%): 6 (40%) Frank dilation N (%): 2 (25%)</p> <p>Reasons (surgery and Frank dilation; not specified): n=4 lacked the time; n=4 refused because of repeated and shameful examination of the genitalia in the past.</p> <p>Coital dilation: n/a No treatment: n/a</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Surgery: N (%): 7 (47%) Reasons (describe); not mentioned</p> <p>Frank dilation:</p>	<p><u>1.1 FSFI score: mean ± SD</u> Surgery: 21.9 ± 9.5 (n=8) Frank dilation: 23.8 ± 10.5 (n=6) Coital dilation: 19.2 ± 4.9 (n=2) No treatment: 6.2 (n=1)</p> <p><u>1.2 Anatomical outcomes</u> <u>Vaginal Length: cm mean ± SD</u> Surgery: 9.1 ± 2.7 Frank dilation: 7.3 ± 1.3 Coital dilation: 8.9 ± 2.6 No treatment: 7.3 ± 3.7</p> <p>Coital vs frank: p=0.21 Surgery vs coital: not significant Surgery vs frank: not significant</p> <p><u>2. Complications:</u> Surgery: n=3 Frank dilation: none Coital dilation: none No treatment: none</p> <p><u>3. Undesirable effects:</u> not reported</p>	<p>Recommend dilation as first-line treatment.</p> <p><i>“Both psychological and physical factors are predisposing for sexual difficulties. To optimize psycho- sexual comfort, the clinical management of women with vaginal hypoplasia needs to be multidisciplinary and individually tailored. With high success rates reported, vaginal dilation should remain the cornerstone of treatment.”</i></p>

		<p><u>4. Stable relationship:</u> n=21 (60%)</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>			<p>N (%): 2 (25%) Reasons (describe): not mentioned</p> <p>Coital dilation: N (%): 7 (78%) Reasons (describe): not mentioned</p> <p>No treatment: N (%) 2 (67%) Reasons (describe): not mentioned</p>		
Carrard, 2012	<p><u>Type of study:</u> prospective study</p> <p><u>Setting and country:</u> the Hotel Dieu and Lyon Sud University Hospitals, France, August 1992 - July 2010</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - women with MRKH syndrome</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - operated <6 months before study</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: n=48 Control: n=11</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>1. Age</u> (at time of study): mean: 24 years <u>2. Time since surgery:</u> mean (range): 6 years (10 months-17.8 years) <u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	Sigmoid vaginoplasty (n=48)	Frank dilation (n=11)	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months after surgery, then yearly</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Surgery and Frank dilation: N=6 (10%) Reasons: not mentioned</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%): 13 (27%) Control: N (%) 6 (55%)</p> <p>Reasons (for surgery and frank dilation; not specified): 6 (10%) lost to follow up, 13 (22%) did not answer questionnaire, of</p>	<p><u>1.1 FSFI score: mean ± SD</u> Sigmoid: 28.00 ± 3.1 Frank dilation: 30.25 ± 6.2 P=0.13</p> <p><u>1.2 Anatomical outcomes:</u> not reported</p> <p><u>2. Complications:</u> 2 major, 5 minor</p> <p><u>3. Undesirable effects:</u> Vaginal discharge discomfort: N (%) Sigmoid: 23 (68%) Frank: 0 Abdominal pain Sigmoid: 22 (65%) Frank: 1 (20%) Dyspareunia Sigmoid: 24 (80%) Frank: 2 (50%)</p>	<p>Recommend dilation as first-line treatment. But Sigmoid effective as well.</p> <p><i>“Sigmoid vaginoplasty is an effective technique providing a nearly normal sexual function to patients with vaginal aplasia. Despite this, psychologic distress related to sexuality persists in most patients, demonstrating the need for a multidisciplinary support.”</i></p>

					which one replied that the subject was too intimate to be discussed via a mailed questionnaire.		
Cheikhelard , 2018	<p><u>Type of study:</u> multicenter comparative observational study</p> <p><u>Setting and country:</u> National Reference Center for Rare Gynecological Diseases, October 2012 -April 2015, France</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> Funded by a grant from the Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2011 (Ministry of Health) and sponsored by the Assistance Publique-Hopitaux de Paris (Projet AP-HP: AOM11168-P110124).</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - women with MRKH syndrome patients >18 y - VA management >1995 at least 1 year - French speaking</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - patients with severe chronic disease - illiterate patients</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: n=84 Control: n=60</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>1. Age</u> (at inclusion): mean \pm SD surgery: 27.1 \pm 5.2 intercourse: 27.8 \pm 6.6 dilation: 23.8 \pm 4.7 p=0.01 (not accounted for) <u>2. Age</u> (at management) mean \pm SD</p>	Sigmoid vaginoplasty (n=57), Davidov vaginoplasty (n=8), Dupuytren vaginoplasty (n=8), Vecchietti vaginoplasty (n=6), McIndoe vaginoplasty (n=5)	Dilation only (n=26), Intercourse (n=20)	<p><u>Length of follow-up:</u> Not mentioned (mean no. sessions: 3)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Total: n=74 (57%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%): 1 (1.19%) Reasons (describe): type of surgery could not be identified</p> <p>Dilation: N (%): 1 (3.8%) Reasons (describe): not mentioned</p> <p>Intercourse: N (%): 2 (10%) Reasons (describe): not mentioned</p>	<p><u>1.1 FSFI score: median (range)</u> Vecchietti: 30.2 (18.7-34.8) Sigmoid: 25.7 (2.8-34) McIndoe: 28.4 (8.4-34.8) Davidov: 23.0 (4.8-33.6) Dupuytren: 27.9 (15.3-34) Surgery overall: 26 (2.8-34.8) Dilation: 24.7 (2.6-34.4) Intercourse: 30.2 (7.8-34.8)</p> <p>Surgery vs dilation: p=0.85 Surgery vs intercourse: p=0.048 Dilation vs intercourse: p=0.048</p> <p><u>1.2 Anatomical outcomes</u> <u>Vaginal length: cm median (range)</u> Vecchietti: 11.3 (11-12) Sigmoid: 11 (6-15) McIndoe: 12 (11-13) Davidov: 8.5 (7-11) Dupuytren: 9.3 (8-12) Surgery overall: 11 (6-15) Dilation: 9.3 (5.5-12) Intercourse: 11 (6-12.5)</p> <p>Surgery vs dilation: p=0.039 Surgery vs intercourse: p=1.00 Dilation vs intercourse:</p>	<i>“Surgery is not superior to therapeutic or intercourse dilation, bears complications, and should therefore be only a second-line treatment. Psychological counselling is mandatory at diagnosis and during therapeutic management.”</i>

		<p>Surgery: 18.6 ± 2.4 Dilation: 17.8 ± 3.41 Not significant</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>				<p>p=0.039</p> <p><u>Vaginal width: cm median (range)</u> All groups: 3 (2-4)</p> <p><u>2. Complications:</u> Surgery: 34/84 (40%) Dilation: 7/26 (27%)</p> <p><u>3. Undesirable effects:</u> not reported</p>	
Herlin, 2018	<p><u>Type of study:</u> retrospective cohort</p> <p><u>Setting and country:</u> Public hospitals, Denmark, January 1, 1994 - April 10, 2015</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - women with MRKH syndrome</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - other diagnosis than: congenital absence of uterus, congenital absence of cervix, atresia of uterus hypoplasia of uterus, congenital absence of vagina.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: n=59 Control: n=80 No treatment: n=29</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>2. Age</u> (at start of treatment) median (IQR) McIndoe: 19.7 (17.8-</p>	McIndoe vaginoplasty (n=54), Baldwin vaginoplasty (n=4), Williams vaginoplasty (n=3), Davidov vaginoplasty (n=2)	Frank-dilation (n=60), Coital dilation (d'Alborton) (n=20), No treatment (n=29)	<p><u>Length of follow-up:</u> years median (IQR) McIndoe: 5.6 (0.9–10.3) Frank-dilation: 2.1 (0.9–3.9) Coital dilation: 3.9 (2.4–4.5)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> McIndoe: N (%): 21 (39%) Reasons (describe): not mentioned</p> <p>Frank dilation: N (%): 8 (13%) Reasons (describe): not mentioned</p> <p>Coital dilation: N (%): 0 Reasons (describe): n/a</p>	<p><u>1.1 FSFI score:</u> not reported</p> <p><u>1.2 Anatomical outcomes</u> <u>Vaginal depth: cm mean (95%CI)</u> McIndoe: 7.4 (6.8–8.1) Frank-dilation: 7.3 (6.7–7.9) Coital dilation: 8.7 (7.9–9.5)</p> <p>McIndoe vs Coital: p=0.07 McIndoe vs self-dilation: p=1.00 Coital vs self-dilation: p=0.03</p> <p><u>2. Complication rate: n (%)</u> McIndoe: 35 (65) Self-dilation: 21 (35) Coital dilation: 1 (5) p<0.00001</p> <p><u>3. Undesirable effects:</u> not reported</p>	<p>Recommend dilation as first-line treatment, emphasize on coital dilation.</p> <p><i>“Our findings support the current recommendations of dilation therapy as the first-line treatment of vaginal agenesis and emphasize the relevance of coital dilation in patients able to regularly engage in coital activity.”</i></p>

		<p>21.1) Frank dilation: 17.9 (17.2–20.1) Coital dilation: 18.1 (17.0–20.6) No p-value reported</p> <p><u>3. Vaginal Depth cm (at referral): median (IQR)</u> McIndoe: 2.0 (1.0-3.0) Frank dilation: 1.5 (1.0-2.5) Coital dilation: 3.75 (2.5-5.0) No p-value reported</p> <p><u>Groups comparable at baseline? Yes</u></p>			<u>Incomplete outcome data:</u> not mentioned		
Kang, 2020	<p><u>Type of study:</u> cross-sectional study</p> <p><u>Setting and country:</u> Tertiary teaching hospital, Peking Union Medical College Hospital, January 2019 - June 2019</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> CAMS Initiative for Innovative Medicine [CAMS-2017- I2M-1-002] and National Science Foundation for Youth [81801401]</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - women with MRKH syndrome - patients who had been treated with the goal of creating a vagina - patients who were >18 years and <40 years of age - patients who were Chinese speaking <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - patients presenting with vaginal atresia caused by other factors, such as 	Davidov vaginoplasty (n=17) Vaginoplasty with a biomaterial graft (n=28)	Vaginal dilation (n=88)	<p><u>Length of follow-up:</u> n/a</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> n/a</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Surgery: N (%): 20 (44%) Reasons (describe): not mentioned</p> <p>Dilation: N (%): 42 (48%) Reasons (describe): not mentioned</p>	<p><u>1.1 FSFI score: mean ± SD</u> Dilation: 24.49 ± 4.51 Surgery: 23.79 ± 3.57 p=0.507</p> <p><u>1.2 Anatomical outcomes</u> <u>Vaginal Length: cm mean ± SD</u> Dilation: 6.5 ± 2.04 Surgery: 8.1 ± 1.59 p=0.005</p> <p><u>2. Complications:</u> not reported</p> <p><u>3. Undesirable effects:</u> not reported</p>	<p>Recommend dilation as first-line treatment.</p> <p><i>“Although the vaginal length was shorter in the dilation therapy group than in the surgical therapy group, sexual function and quality of life were similar between these two groups. Vaginal dilation should be proposed as the first-line therapy for MRKH patients.”</i></p>

		<p>complete androgen insensitivity syndrome or congenital cervical atresia</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients aged <18 or >40 years - surgical vaginoplasty other than peritoneal vaginoplasty or vaginoplasty with a biomaterial graft - patients who had MRKH syndrome combined with severe chronic medical disease. <p><u>N total at baseline:</u> Surgery: n=45 Dilation: n=88</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u></p> <p><u>1. Age (at inclusion)</u> mean ± SD Surgery: 26.9 ± 4.56 Dilation: 26.4 ± 4.40 P=0.512</p> <p><u>4. Sexual partner</u> Surgery: 0: 19 (42.2%) 1: 25 (55.6%) >1: 1 (2.2%) Dilation: 0: 40 (45.5%)</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		1: 47 (53.4%) >1: 1 (1.1%) P=0.848					
		<u>Groups comparable at baseline?</u> Yes					
Morcel, 2013	<p><u>Type of study:</u> cross-sectional study</p> <p><u>Setting and country:</u> French National Association of Women with MRKH syndrome, France</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - women with MRKH syndrome</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - not reported</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: n= 20 Control: n=20</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>Age</u> (at questionnaire) mean ± SD: not significant Frank dilation: 26.2 ± 12.6 Surgery: 25.0 ± 8.9 <u>Age</u> (at procedure): mean ± SD: not significant Frank dilation: 18.9 ± 5.1 Surgical: 18.6 ± 2.5</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	Sigmoid vaginoplasty (n=12) Davydov (n=8)	Frank dilation (n=20)	<p><u>Length of follow-up:</u> n/a</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> n/a</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> not reported</p>	<p><u>FSFI score: mean ± SD</u> Surgical: 25.3 ± 8.0 Frank dilation: 25.3 ± 7.5 p=1.0</p> <p><u>Anatomical outcomes:</u> not reported</p> <p><u>Complications:</u> not reported</p> <p><u>3. Undesirable effects:</u> not reported</p>	<p>Recommend dilation as first-line treatment, since no difference is observed, and Frank dilation is less invasive than surgical procedures.</p> <p><i>“Functional sexual outcomes after nonsurgical and surgical methods were similar. Therefore, the Frank’s method should be proposed as first line therapy because it is less invasive than surgical procedures. In the case of failure of this technique or of refusal by the patient, surgical reconstruction may then be offered.”</i></p>
Willemsen, 2015	<u>Type of study:</u> retrospective cohort	<u>Inclusion criteria:</u> - women with MRKH	Davydov vaginoplasty	Intercourse (n=17) Frank dilation	<p><u>Length of follow-up:</u> <u>Months: mean</u></p>	<p><u>Sexual functioning:</u> <u>Sexual satisfaction:</u></p>	<i>“Long-term results of both Frank dilation and</i>

	<p><u>Setting and country:</u> University hospital, Gynaecology Department of the Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands, 1962- 2012</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> not reported</p>	<p>syndrome</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - none mentioned</p> <p><u>N total at baseline:</u> Surgery: n=68 Control: n=75 Intercourse only: n=17</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>Age:</u> (at surgery): mean (range): 23 (16-45)</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	<p>(n=68) - of which n=34 after unsuccessful Frank dilation</p>	<p>(n=75) - of which n=5 combined with intercourse</p>	<p><u>(range)</u> Last clinical follow up or death Intercourse: 35 (1- 128) Franks dilation: 45 (1-320) - combined with intercourse: 40 (1- 147) Davydov: 135 (0-444) - with Frank dilation: 95 (1-300) - with other surgery: 138 (8-361)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> n/a since end is last clinical follow-up</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> not mentioned</p>	<p>No: n=7 (11%) of surgery patients</p> <p><u>Anatomical outcomes</u> <u>Vaginal depth: cm mean (range)</u> Intercourse: 7.7 (4-10) Franks dilation: 6.7 (1-13) - combined with intercourse: 7.2 (4-10) Davydov: 8.4 (3-13) - with Frank dilation: 8.4 (4- 13) - with other surgery: 7.4 (4- 11)</p> <p><u>Complications:</u> 9 events in 7 surgery patients</p> <p><u>3. Undesirable effects:</u> not reported</p>	<p><i>Davydov neovagina procedure in experienced hands were good. The use of a peritoneal graft may be regarded as a good alternative to other widely used neovagina techniques using a graft, such as split-thickness skin graft or sigmoid neovagina."</i></p>
--	--	--	---	--	--	--	--

Risk of bias table

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Callens, 2012	Unlikely	Likely Reason: Large difference between lost to follow up	Unlikely	Unlikely
Carrard, 2012	Unlikely	Likely Reason: Large difference between lost to follow up	Unlikely	Unlikely
Cheikhelard, 2018	Unlikely	Unclear Reason: Loss-to-follow-up is large. However, analysis is cross-sectional. Follow-up mentioned is not follow-up of this study but indicates follow up after intervention in the past. Not clear if that follow-up was mandatory.	Unlikely	Unclear
Herlin, 2018	Unlikely	Likely Reason from text: "You could speculate that the patients with no follow-up after surgery did not experience any shrinkage, and this might have caused an underestimation of the outcome given the longer vaginal depth measured immediately after surgery. Moreover, some patients might have had the follow-up at their private gynaecologist/physician, from whom we could not obtain medical records"	Unlikely	Unlikely
Kang, 2020	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Morcel, 2013	Unlikely	Unclear Reason: loss to follow up was not mentioned	Unlikely	Unlikely

Willemsen, 2015	Unlikely	Unclear Reason: No a priori follow up was determined.	Unlikely	Unlikely
-----------------	----------	--	----------	----------

Table of excluded studies

Author, year	Reason of exclusion
Ben Hmid, 2012	In French; no control group included; comparison between Davidov and McIndoe
Bhagavath, 2017	Wrong study design: no information on surgical vs non-surgical
Bianchi, 2011	Wrong comparison: no control group included; comparison between two laparoscopic procedures (Davydov and Vecchietti)
Callens, 2014	Wrong study population: includes transitioning males
Cao, 2013	Wrong comparison: no control group included; comparison between: laparoscopic peritoneal vaginoplasty and laparoscopic sigmoid vaginoplasty
Cezar, 2014	Wrong comparison: no control group included; only reporting on efficacy of Vecchietti method
Choussein, 2017	Wrong study design: descriptive systematic review
Dabaghi, 2019	Wrong outcome, wrong comparison
Ding, 2015	Wrong comparison: no control group included; comparison between: SIS graft vaginoplasty and Davydov laparoscopic
Duranteau, 2021	Wrong study population: includes also non-females
Edmonds, 2012	Wrong comparison: no surgical intervention group: only self-dilation
Fliegner, 2014	Wrong study design: no information on surgical vs non-surgical
Georgas, 2018	Wrong study population: includes transitioning males
Hayashida, 2015	Wrong outcome: no information on functionality, only on structural, biological aspects are compared between Frank dilation and McIndoe
Kvðlle, 2019	Wrong article type: review; could be used as background article; describes all (dis)advantages for a lot of (non)surgical procedures
Le, 2015	Retracted article: because of errors in the data that undermine the conclusions.
Marin, 2012	Wrong outcome: no statistics used on outcome of interest, only described in text (no numbers); also: in Portuguese)
McQuillan, 2014	Excluded: better systematic reviews available
McQuillan, 2014	Excluded: better systematic reviews available (not primary outcome)
Nakhal, 2012	Wrong article type: review; could be used as background article; describes all (dis)advantages for a lot of (non)surgical procedures
Navarro, 2020	Wrong comparison: no control group included; comparison between: classical McIndoe and neovaginal PACIENA prosthesis
Ng, 2020	Wrong comparison: no surgical intervention group: only self-dilation and dilation via intercourse
Perez-Medina, 2013	Wrong comparison: no control group included; comparison between two laparoscopic procedures
Roman, 2021	In Czech, no English article available
Wang, 2021	Wrong comparison: no control group included; comparison between Vecchietti procedure and control group (no information on control group regarding dilation)
Wu, 2016	Wrong comparison: no control group included; comparison between: pushing-technique and separating technique (both laparoscopic)
Zhang, 2019	Wrong comparison: no control group included; comparison between: SIS graft and Interceed surgery
Zhang, 2020	Wrong comparison: no control group included; only Wharton-Sheares-George technique
Zhao, 2015	Wrong comparison: no control group included; comparison between: laparoscopic vaginoplasty using single peritoneal flap and Davydov's laparoscopic technique
Zhao, 2021	Wrong comparison: no control group included; comparison between two laparoscopic procedures (Hebei I and Hebei II)

Literatuur zoekstrategie

5

Algemene informatie

Richtlijn: Richtlijn Primaire amenorroe >3 modules > onderdeel van het 24 modules project NVOG	
Uitgangsvraag: Welke methoden van neovagina kunnen worden toegepast bij meisjes met agenesie van de vagina?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 21-07-2021
Periode: >2011	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op	

de website worden verwezen.
<p>Toelichting en opmerkingen:</p> <p>→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen neovagina (in het blauw) en agenesie (in het groen).</p> <p>→ De werkgroep had geen sleutelpublicaties.</p>
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p>In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 21-07-2021 met relevante zoektermen gezocht naar studies over welke methoden van neovagina kunnen worden toegepast bij meisjes met agenesie van de vagina. De literatuurzoekactie leverde 166 unieke treffers op.</p>

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	18	13	19
RCTs	39	16	47
Observationele studies	85	95	100
Totaal	142	124	166

Zoekstrategie

5

Database	Zoektermen	Results
Embase	<p>No. #1 Query 'neovagina'/exp OR neovagin*:ti,ab,kw OR 'vagina reconstruction'/exp OR vaginoplasty:ti,ab,kw OR colpoplasty:ti,ab,kw OR 'vagina reconstruction':ti,ab,kw OR 'vagina repair':ti,ab,kw OR 'vaginal repair':ti,ab,kw OR 'vecchiatti procedure'/exp OR vecchiatti:ti,ab,kw OR 'davydov procedure'/exp OR davydov:ti,ab,kw OR mcindoe:ti,ab,kw</p>	5919
	<p>#2 'vagina aplasia'/exp OR agenes*:ti,ab,kw OR aplasia:ti,ab,kw OR 'rokitansky syndrome'/exp OR rokitansky:ti,ab,kw OR mrk*:ti,ab,kw OR rkh:ti,ab,kw OR 'complete androgen insensitivity syndrome'/exp OR 'complete androgen insensitivity':ti,ab,kw OR cais:ti,ab,kw</p>	35423
	<p>#3 #1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2011-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p>	403
	<p>#4 ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR</p>	574167

	<p>'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)</p> <p>#5 ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it 2596771</p> <p>#6 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) 6600961</p> <p>#7 #3 AND #4 – SR's 18</p> <p>#8 #3 AND #5 NOT #7 – RCT's 39</p> <p>#9 #3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – Observationele studies 85</p> <p>#10 #7 OR #8 OR #9 142</p>
Medline (OVID)	<p>1 (neovagin* or vaginoplasty or colpoplasty or 'vagina reconstruction' or 'vagina repair' or 'vaginal repair' or vecchietti or davydov or mcindoe).ti,ab,kf. (2279)</p> <p>2 (agenes* or aplasia or rokitansky or mrk* or rkh or 'complete androgen insensitivity' or cais).ti,ab,kf. (26221)</p> <p>3 1 and 2 (630)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2011 -Current") (291)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (508383)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2143194)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3773072)</p> <p>8 4 and 5 (13) – SR's</p> <p>9 (4 and 6) not 8 (16) – RCT's</p> <p>10 (4 and 7) not 8 not 9 (95) – Observationele studies</p> <p>11 8 or 9 or 10 (124)</p>

Bijlagen bij PA module 3.3 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD)

Kennislacunes

- 5 Wat is de prognostische waarde van verschillende onderliggende genetische aandoeningen bij meisjes met primaire amenorroe voor het voorspellen van het risico op een gonadale tumor of kiemceltumor, of een voorstadium maligniteit?

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	< 1 jaar	Zie module	Zie module	Zie module	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

- 10 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

- 15 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

- 20 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

25 Evidence tables

-

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Bastian, 2015	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Capito, 2011	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Castelo-Branco, 2014	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Chan, 2015	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Dutta, 2013	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Farhud, 2016	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Fontenele, 2018	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
García-Acero, 2020	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Jiang, 2016 "Clinical Features..."	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Jiang, 2016 "Surgical Therapy..."	Article could not be ordered (Chinese magazine)
Philibert, 2010	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Ros, 2012	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Shawky, 2012	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Subramaniam, 2013	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Wong, 2017	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)
Yang 2017	Does not comply with PICO (no comparison prognostic factors)

30 Literatuur zoekstrategie

Algemene informatie

Richtlijn: Richtlijn Primaire amenorroe >3 modules > onderdeel van het 24 modules project NVOG	
Uitgangsvraag: Wanneer is er een indicatie om de gonaden te verwijderen?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 19-03-2021
Periode: >2010	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting en opmerkingen:</p> <p>→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen primaire amenorroe (in het blauw) en prognostische factoren (onderliggend verantwoordelijk genetische afwijking zoals Turner, XY-DSD, COAS, PAOS of virilisatie) (in het groen).</p> <p>→ De werkgroep had geen sleutelpublicaties.</p>	
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p>In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 19-03-2021 met relevante zoektermen gezocht naar studies over wanneer er een indicatie is om de gonaden te verwijderen. De literatuurzoekactie leverde 111 unieke treffers op.</p>	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	12	4	12
RCTs	7	10	15
Observationele studies	69	41	84
Totaal	88	55	111

5 Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Results
Embase	No. Query	Results
	#1 'primary amenorrhoea'/exp OR ((primary NEAR/3 amenorrh*) :ti,ab,kw)	3788
	#2 'prognosis'/exp OR 'prognostic factor'/exp OR 'turner syndrome'/exp OR 'y chromosome linked disorder'/exp OR 'androgen insensitivity syndrome'/exp OR 'gonadal dysgenesis'/exp OR 'virilization'/exp OR prognos*:ti,ab,kw OR turner*:ti,ab,kw OR 'y-chromosom*':ti,ab,kw OR 'androgen insensitivity syndrome*':ti,ab,kw OR 'gonadal dysgenesis':ti,ab,kw OR virili*:ti,ab,kw OR 'xy dsd':ti,ab,kw	1268255
	#3 #1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	405
#4 ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review*	549826	

	<p>OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)</p> <p>#5 ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it 2541025</p> <p>#6 'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) 6427902</p> <p>#7 #3 AND #4 – SR's 12</p> <p>#8 #3 AND #5 NOT #7 – RCT's 7</p> <p>#9 #3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – Observationale studies 69</p> <p>#10 #7 OR #8 OR #9 88</p>
Medline (OVID)	<p>1 (primary adj3 amenorrh*).ti,ab,kf. (2087)</p> <p>2 exp Prognosis/ or exp Turner Syndrome/ or exp "Sex Chromosome Disorders of Sex Development"/ or exp Androgen-Insensitivity Syndrome/ or exp Gonadal Dysgenesis/ or exp Virilism/ or (prognos* or turner* or 'y-chromosom*' or 'androgen insensitivity syndrome*' or 'gonadal dysgenesis' or virili* or 'xy dsd').ti,ab,kf. (2064545)</p> <p>3 1 and 2 (826)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2010 -Current") (322)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (485037)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2095447)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3668080)</p> <p>8 4 and 5 (4) – SR's</p> <p>9 (4 and 6) not 8 (10) – RCT's</p> <p>10 (4 and 7) not 8 not 9 (41) – Observationale studies</p> <p>11 8 or 9 or 10 (55)</p>

--	--

Bijlagen bij UI Hoofdstuk 17 Medicatie bij aandrangincontinentie

Kennislacunes

- 5 Wat is het verschil in effectiviteit tussen verschillende anticholinergica behandelingen bij vrouwen met aandrangincontinentie?
 Wat is het effect van mirabegron in vergelijking met placebo bij vrouwen met aandrangincontinentie?
 Is het toevoegen van mirabegron effectiever in vergelijking met ophogen anticholinergica bij vrouwen met aandrangincontinentie?
- 10 Zou een keuzehulp effectief zijn in het voorlichten van vrouwen met aandrangincontinentie?
 Wat is de waarde van medicatie boven conservatieve therapie zoals blaastraining, bekkenfysiotherapie en toiletadviezen bij vrouwen met aandrangincontinentie?

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Zie module	Zie module	Zie module	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

- 15 ¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.
- 20 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.
- 25 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence tables

Research question: What are the benefits and harms of treatment with anticholinergic medication or beta3-agonist, compared with placebo or no treatment in women with urge incontinence on the outcome measures urge incontinence symptoms, adverse events, quality of life?

5

Systematic review

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Balk, 2018	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to December 2017</i></p> <p>A: Burgio, 1998 B: Sand, 2013 C: Gittelman, 2014 D: Huang, 2014 E: Khullar, 2004 F: mc Micheal, 2013 G: Moore, 1990 H: Oreskovic, 2013 I: Rogers, 2008 J: Rogers, 2009 K: Szonyi, 1995 L: Thuroff, 1991</p> <p><u>Study design:</u> RCTs</p> <p><u>Setting and</u></p>	<p>Inclusion criteria SR: P= Non-pregnant community-dwelling adult women with symptoms of UI I= Anticholinergics, Beta agonists C= placebo control O=Categorical measures of UI: Cure*, improvement, satisfaction with the treatment outcome, quality of life, adverse events.</p> <p>Exclusion criteria SR: P= If >10% of study</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>A: Oxybutynin (7.5 to 15 mg) B: Oxybutynin C: Oxybutynin (4 mg) D: Fesoterodine (4 to 8 mg) E: Tolterodine (4mg) F: Tolterodine G: Oxybutynin (3 mg) H: Solifenacin (5mg) I: Tolterodine (4mg) J: Tolterodine K: Oxybutynin (5mg) L: Oxybutynin (15 mg)</p>	<p>Describe control:</p> <p>A: control (placebo) B: control (placebo) C: control (placebo) D: control (no treatment) E: control (placebo) F: control (placebo) G: control (placebo) H: control (placebo) I: control (placebo) J: control (placebo) K: control (placebo) L: control (placebo)</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: 8 weeks B: 12 weeks C: x D: x E: 8 weeks F: x G: x H: x I: 12 weeks J: x K: 6 weeks L: 4 weeks</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available? *</u> (intervention/control) C: 54 D: 41 F: 0 H: 14</p> <p>* only reported for the new studies since the</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Defined as cure</p> <p>Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]:</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.95 [95% CI 1.32 to 2.88] favoring the intervention group</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Defined as improvement</p> <p>Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: Pooled effect (random effects model): 2.95 [95% CI 1.81 to 4.79] favoring the intervention group</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Defined as satisfaction</p> <p>Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]:</p>	<p><u>Facultative:</u></p> <p>Brief description of author's conclusion - Anticholinergics more effective than placebo for cure, improvement, and satisfaction (moderate SoE for satisfaction due to imprecision in urgency UI studies). - QoL: Anticholinergics better than placebo or no treatment.</p> <p>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially relevant to the research question *odds ratios were reported instant of RR, this was because of data transformation.</p>

	<p><u>Country</u>:* A: USA B: USA C: Canada D: USA E: UK F: USA G: - H: Croatia I: USA J: USA K: - L:</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest</u>:* A: Supported by grant AG RO1 08010 from the National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, MD B: - C: Industry funded/industry provided materials D: Industry funded/industry provided</p>	<p>participants are from ineligible groups (children or adolescents, men, pregnant women, institutionalized or hospitalized participants, or have surgically-treated UI) I= Interventions not available in the United States and surgical treatments C= x O= Measurements used for diagnostic purposes or that do not measure UI specifically (see full report)</p> <p><i>12 studies of interest included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age</u></p>			<p>current SR was an update.</p>	<p>Pooled effect (random effects model): 2.60 [95% CI 2.05 to 3.28] favoring the intervention group</p>	<p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading <i>Reported in table K</i></p> <p>Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question <i>Sensitivity analyses were performed for specific subgroups. Although this was not of interest of the current question.</i></p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroup analysis) <i>Could be present since no dose-response meta-analysis was conducted (different dosages were used in the interventions).</i></p>
--	---	---	--	--	----------------------------------	--	--

	<p>materials E: F: Industry funded/industry provided materials G: Tillots Laboratories provided oxybutynin and placebo tablets H: not reported I: Funded by Pfizer Inc. J: Funded by Pfizer Inc. K: Funded by Smith and Nephew Pharmaceuticals L: Pharmacia Leo Therapeutics, Helsingborg, Sweden provided the pharmaceutical preparations used in this study</p> <p>* only reported for the new studies since the current SR was an update.</p>	<p>A: 197 patients, 67.5 (7.7) yrs B: 704 patients, 59 (12.3) yrs. C: 323 patients, 57 (11.5) yrs. D: 604 patients, 56 (14) yrs. E: 854 patients, 58.2 (13.3) yrs. F: 67 patients, 54.4 years G: 53 patients, 46 yrs. H: 157 patients, 56.9 (10.1) yrs. I: 413 patients, 48 yrs. J: 372 patients, 48 (12) yrs. K: 60 patients, 82 (6.0) yrs. L: 154 patients, 50 yrs.</p> <p><u>Sex:</u> all females</p> <p>Groups comparable at baseline? All RCTs.</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

Intervention study

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Yokoyama, 2018	<p>Type of study: RCT, pooling data of 10 RCTs</p> <p>Setting and country: Japan</p> <p>Funding and conflicts of interest: This study was sponsored by Pfizer Japan, and Pfizer employees participated in the analysis plan, data analysis and manuscript preparation. Medical writing assistance was provided by Patricia B Leinen, PhD, of Complete Healthcare Communications, LLC, and was funded by Pfizer Japan.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> The eligible study population consisted of women who were aged ≥65 years. Enrolled participants had to have OAB symptoms for a minimum of 6 months with >0 UUI episodes/24 h at baseline in a bladder diary completed by each participant. Urgency episodes were defined as those with a USS rating of ≥3.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Fesoterodine (8mg or 4mg)</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Placebo treatment</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N.a.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N.a.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Change in UUI episodes per 24h at week 12: I: -0.80 C: +0.03 Mean difference of -0.83, statistical significant.</p> <p>OAB-q Symptom bother, change baseline to week 12; I: -27.25 (1.03) C: -14.43 (1.24)</p> <p>HRQOL, change baseline to week 12; I: 21.51 (0.88) C: 11.10 (1.07)</p> <p>Treatment related adverse events; I: 278/623 (45%) C: 86/381 (23%)</p>	<p>Study designed to investigate difference between patients with or without hypertension. For the current summary of literature only data of patients without hypertension are used.</p>

		<p><u>Exclusion criteria:</u> -</p> <p><u>N total at baseline:</u> *without hypertension Intervention: 623 Control: 381</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 72.8 (5.5)</i> <i>C: 73.0 (5.4)</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, no differences between groups.</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

Table of quality assessment

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Balk, 2018	Yes, PICO and inclusion criteria are described.	Yes, search period and strategy are described.	Yes, are described for new studies.	Yes, are described for new studies.	Not applicable	Yes, risk of Bias tables are provided per study.	Yes, but not for dosage of medication.	Unclear, not mentioned	Yes, described per study.

Based on AMSTAR checklist and PRISMA checklist

Risk of bias table

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
Yokoma, 2018	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Probably yes; Reason: Patients, health care providers and outcome assessors blinded (blinding of data collectors and	Probably no Reason: this was not mentioned in the study. Probably as data was pooled.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	Low

			analysts not reported)				
--	--	--	------------------------	--	--	--	--

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Athanasίου, 2020	Included males and females
Ayeleke, 2013	Included males and females
Ayeleke, 2015	Included males and females
Chapple, 1007	Included males and females
Chapple, 2014	Included males and females
Chapple, 2016	Included males and females
Dell'Utri, 2012	Included males and females
Geoffrion, 2018	Included males and females
Herbison, 2019	Included males and females
Hsu, 2019	Included males and females
Kelleher, 2008	Included males and females
Luo, 2012	Included males and females
Mandpe, 2020	Included males and females
Pavesi, 2013	Included males and females
Rebecca, 2014	Included males and females
Robinson, 2018	Included males and females
Rossanese, 2015	Included males and females
Sebastianelli, 208	Included males and females
Shamliyan, 2012	Included males and females
Staskin, 2020	Included males and females.
Warsi, 2018	Post-hoc analysis, primary paper included in SR of Balk
Wu, 2014	Included males and females

5 Literatuur zoekstrategie

Algemene informatie

Richtlijn Urine Incontinentie >> herziening 4 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van medicamenteuze behandeling op aandrangincontinentie?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 02-04-2021
Periode: >2006	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen:	
→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen aandrangincontinentie (in het blauw) en medicamenteuze behandeling (in het groen).	
→ De werkgroep had drie sleutelpublicaties, en deze opgegeven artikelen van Kelleher (2018), Chen (2018) en Shamliyan (2012) komen allemaal uit onderstaande search.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 02-04-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies over de effectiviteit van medicamenteuze behandeling bij vrouwen met aandrangincontinentie. De literatuurzoekactie leverde ... unieke treffers op.	

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	186	160	210
RCTs	835	694	

Observationele studies	187	200	
Totaal	1208	1054	

Zoekstrategie

Database	Zoektermen		Results
Embase	No.	Query	Results
	#1	'overactive bladder'/exp OR 'urge incontinence'/exp OR 'bladder overactivity':ti,ab,kw OR 'overactive bladder':ti,ab,kw OR 'detrusor overactivity':ti,ab,kw OR 'overactive detrusor':ti,ab,kw OR 'overactive urinary bladder':ti,ab,kw OR 'urge incontinence':ti,ab,kw OR 'urinary incontinence':ti,ab,kw OR 'urine incontinence':ti,ab,kw	60948
	#2	'mirabegron'/exp/mj OR 'darifenacin'/exp/mj OR 'fesoterodine'/exp/mj OR 'tolterodine'/exp/mj OR 'solifenacin'/exp/mj OR 'oxybutynin'/exp/mj OR darifenacin:ti,ab,kw OR fesoterodine:ti,ab,kw OR tolterodine:ti,ab,kw OR solifenacin:ti,ab,kw OR oxybutynin:ti,ab,kw OR mirabegron:ti,ab,kw	5751
	#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2006-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1504
	#4	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*:ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	553219
	#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2548875
	#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6449918
	#7	#3 AND #4 – SR's	186
	#8	#3 AND #5 NOT #7 – RCT's	835
	#9	#3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – Observationele studies	187
#10	#7 OR #8 OR #9	1208	

Medline (OVID)	<p>1 exp Urinary Bladder, Overactive/ or exp Urinary Incontinence, Urge/ or 'bladder overactivity'.ti,ab,kf. or 'overactive bladder'.ti,ab,kf. or 'detrusor overactivity'.ti,ab,kf. or 'overactive detrusor'.ti,ab,kf. or 'overactive urinary bladder'.ti,ab,kf. or 'urge incontinence'.ti,ab,kf. or 'urinary incontinence'.ti,ab,kf. or 'urine incontinence'.ti,ab,kf. (34395)</p> <p>2 exp Adrenergic beta-Agonists/ or (darifenacin or fesoterodine or tolterodine or solifenacin or oxybutynin or mirabegron).ti,ab,kf. (118987)</p> <p>3 1 and 2 (2173)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2006 -Current") (1620)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (487531)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2100295)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3679067)</p> <p>8 4 and 5 (160) – SR's</p> <p>9 (4 and 6) not 8 (694) – RCT's</p> <p>10 (4 and 7) not 8 not 9 (200) – Observationele studies</p> <p>11 8 or 9 or 10 (1054)</p>
-------------------	--

Bijlagen bij UI module 18.3 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie

Kennislacunes

Lange termijneffecten zijn nog niet duidelijk.

- 5 Geeft aanhoudende CIC een dusdanige irritatie dat dit risico's met zich meebrengt? Zoals een permanente urinekatheter in situ in zeldzame gevallen kan leiden tot een blaascarcinoom.

Geeft herhaaldelijke injecties en uitval van de synapsen een verhoogde kans op gehele atonie? Wat zijn daarbij de aanvullende risico's voor de nieren?

- 10 Wat is het effect van BoNT-A op patiënten met gemengde urine-incontinentie? Er is geen goede evidence over de effectiviteit en veiligheid van BoNT-A bij ouderen, een recent review (Manns, 2022) kan geen informatie over verschillende leeftijdsgroepen geven, dit is een belangrijk kennishiaat.

15 Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Zie module	Zie module	Zie module	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

- 20 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

- 25 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence tables

Systematic review

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ramos, 2017 N.B., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	<u>Study design:</u> SR and meta-analysis of RCTs Literature search up to June 2012; 8/11 studies included in this analysis A: Dowson, 2011 B: Flynn, 2009 C: Sahai, 2007 D: Dmochowski, 2010 E: Denys, 2011 F: Tincello, 2011 G: Chapple, 2013 H: Nitti, 2013 <u>Study design:</u> Multicenter, randomized, double-blind: D, E, G, H Single-center, randomized, double-blind: A, B, C, F <u>Setting and Country:</u> A: UK B: USA C: UK D: USA E: France F: UK G: Europe and USA	Inclusion criteria SR: RCT OnabotulinumtoxinA injection in the detrusor muscle the control group: placebo, anticholinergic medications, or comparisons of different doses of OnabotulinumtoxinA Exclusion criteria SR: none mentioned <u>Important patient characteristics at baseline:</u> <u>N, mean age</u> A: I: n=10, 49.6±19 yrs C: n=11, 46.7±17 yrs B: I: n=15 / C: n=7 66 (range: 41 to 85) yrs C: I: n=16, 49.8 yrs C: n=18, 50.8 yrs D: I: n=268 / C: n=43 58.8 yrs E: I: n=70 / C: n=29 61.6 ± 14.0 yrs	A: 100U BoNT-A, 10 injections at baseline B: 200U, 300U BoNT-A, 10-12 injections at baseline C: 200U BoNT-A, 20 injections at baseline D: 50U, 100U, 150U, 200U, 300U BoNT-A, 20 injections at baseline E: 50U, 100U, 150U BoNT-A, 15 injections at baseline F: 200U BoNT-A, 20 injections at baseline G: 100U BoNT-A, 20 injections at baseline H: 100U BoNT-A, 20 injections at baseline	A: placebo, 10 injections at baseline B: placebo, 10-12 injections at baseline C: placebo, 20 injections at baseline D: placebo, 20 injections at baseline E: placebo, 15 injections at baseline F: placebo, 20 injections at baseline G: placebo, 20 injections at baseline H: placebo, 20 injections at baseline	<u>End-point of follow-up:</u> A: 24 weeks B: 6 weeks C: 6 months D: 36 weeks E: 6 months F: 6 months G: 12 weeks H: 24 weeks <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: I: n=2 (15%) / C: n=0 B: I: n=0 / C: n=0 C: <2% D: I: n=34 (13%) / C: n=7 (16%) E: I: n=6 (8%) / C: n=2 (6%) F: I: n=22 (18%) / C: n=19 (16%) G: I: n=27 (10%) / C: n=32 (12%) H: I: n=29 (10%) / C: n=29 (11%)	<u>Outcome measure-1</u> Defined as change in urinary urge incontinence episodes Effect measure: mean difference [95% CI]: A: -1.80 (-2.66, -0.94) C: -1.72 (-3.47, 0.03) G: -1.98 (1.69, -2.27) H: -1.78 (-1.84, -1.72) <u>Outcome measure-2</u> Adverse events Urinary tract infections (UTI): Effect measure: risk ratio [95% CI]: A: 4.40 (0.59, 33.07) B: 0.47 (0.08, 2.67) D: 2.33 (1.09, 4.99) E: 0.19 (0.01, 3.43) G: 3.91 (1.53, 4.61) H: 2.66 (1.53, 4.61) Urinary retention defined as post-void residue of 200 mL: Effect measure: risk ratio [95% CI]: A: 7.65 (0.44, 131.75) D: 8.15 (1.08, 61.22) E: 1.32 (0.09, 19.93) G: 9.36 (2.20, 39.80) H: 48.48 (2.96, 793.24)	<u>Facultative:</u> Brief description of author's conclusion: "Intravesical injections of OnabotulinumtoxinA compared with placebo showed a statistically significant improvement in the treatment of overactive bladder. Adverse events were more frequent among patients treated with OnabotulinumtoxinA." Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: all studies were sponsored by pharmaceutical companies. Most of the authors have declared conflicts of

	<p>H: USA and Canada</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u></p> <p>A: Funded by National Institute of Health Research, to Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust in partnership with King's College London and King's College Hospital NHS Foundation Trust. Authors have financial interest and/or other relationship with the industry.</p> <p>B: National Institutes of Health National Institute on Aging Grant #R21 AG25490-01. Authors have financial interest and/or other relationship with the industry.</p> <p>C: Supported by a grant from the British Urological Foundation. Authors have financial interest and/or other relationship with the industry</p> <p>D: Authors have financial interest and/or other relationship with the industry</p> <p>E: Sponsored by the</p>	<p>F: I: n=122, 60.7 (range 50.8–67.8) yrs C: n=118, 58.2 (range 51.5–69.2) yrs G: I: n=277, 59.5±15.5 yrs C: n=271, 59.2±14.1 yrs H: I: n=278, 61.7±12.7 yrs C: n=272, 61.0±13.1 yrs</p> <p><u>Sex:</u></p> <p>A: I: 80% F / C: 64% F B: unknown C: I: 56% F / C: 55% F D: 92% F E: 87.9% F F: 100% F G: I: 88.1% F / C: 84.5% F H: I: 90% F / C: 88.4% F</p>				<p><u>Outcome measure-3</u> Quality of life Not reported in SR.</p>	<p>interest.</p>
--	--	---	--	--	--	---	------------------

	<p>“Assistance Publique – Hopitaux de Paris” and was funded by a grant of the French Ministry of Health (AOM03111). These organisations assisted in the collection, analysis, and interpretation of data as well as in manuscript preparation. Authors have financial interest and/or other relationship with the industry</p> <p>F: Sponsored by grants from The Moulton Charitable Trust and Wellbeing of Women. The sponsor remained independent of the design, conduct, and analysis of the study. Authors have financial interest and/or other relationship with the industry</p> <p>G: Allergan, Inc. helped design and conduct the study; collect, manage, analyse, and interpret the data; and prepare, review, and approve the manuscript. Authors have financial interest and/or other relationship with the</p>						
--	--	--	--	--	--	--	--

	<p>industry</p> <p>H: Authors have financial interest and/or other relationship with the industry</p> <p>I: Authors have financial interest and/or other relationship with the industry</p>						
--	---	--	--	--	--	--	--

Intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Herschorn, 2017	<p><u>Type of study:</u> multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study</p> <p><u>Setting and country:</u> North America and Europe</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> "This study was sponsored by Allergan plc, Dublin, Ireland. The authors would like to acknowledge Dr. Charles Pignataro, MD, formerly of Allergan plc, for his contributions to this study. Assistance with the writing and</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - adults with OAB for >6 months - 2 UUI per day and >7 voids per day - no UUI-free day - no predominant SUI <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - OAB due to neurological reason - predominance of stress UI - previous/current therapy with solifenacin - previous/current botulinum toxin therapy for any urological condition - use of any treatments for OAB within 7 days of start of screening <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 145</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>100U BoNT-A, detrusor injections, plus oral placebo</p> <p>After 6 weeks, patient could ask for increase of oral medication (placebo in this case).</p> <p>At weeks 12, 18, or 24, patients could request and receive open-label onabotulinumtoxin</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Placebo injections, plus oral placebo</p> <p>After 6 weeks, patient could ask for increase of oral medication (placebo in this case)</p> <p>At weeks 12, 18, or 24, patients could request and receive open-label onabotulinumtoxin</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks blinded, 24 weeks unblinded</p> <p><u>Loss-to-follow-up/incomplete outcome data:</u></p> <p>Intervention: N=14 (9.7%) Reasons: Lack of efficacy: n=1 Lost to follow up: n=3 Adverse Events: n=5 Personal reasons: n=1 Other: n=4</p> <p>Control: N=5 (8.3%) Reasons: Lost to follow up: n=2 Adverse Events: n=1 Other: n=2</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>Adverse events: UTI: I: 37 (25.5%) C: 6 (10%)</p> <p>Urinary retention: I: 10 (6.9%) C: 0%</p> <p>Dry mouth: I: 2.8% C: 0%</p> <p>Dysuria: I: 6 (4.1%) C: 2 (3.3%)</p> <p>Bacteriuria: I: 11 (7.6%)</p>	<p>Oral placebo was administered to every patient because a 2nd intervention arm was present with oral medication, namely solifenacin (5/10mg) (plus placebo injection).</p>

	development of the manuscript was provided by Jennifer L. Giel, PhD, on behalf of Evidence Scientific Solutions, Philadelphia, Pennsylvania, and was funded by Allergan plc.”	Control: 60 <u>Important prognostic factors</u> ² : Age \pm SD: I: 61.4 \pm 12.8 C: 61.2 \pm 12.2 Sex: I: 123 (84.8%) F C: 51 (85%) F Groups comparable at baseline? Yes	inA			C: 3 (5.0%) Nasopharyngitis: I: 2 (1.4%) C: 3 (5.0%) QoL: KHQ Role Limitations (change from baseline) I: -31.2 (-36.2, -26.2) C: -15.1 (-22.8, -7.4) P<0.001 Social Limitations domains (change from baseline) I: -13.7 (-16.9, -10.4) C: -6.1 (-11.2, -1.1) P=0.014	
Jabs, 2013	<u>Type of study</u> : single-institution, randomized, double-blind controlled trial <u>Setting and country</u> : tertiary care hospital, Canada, February 2008 and September 2009 <u>Funding and conflicts of interest</u> : “Allergan Inc. (Markham, Ontario) provided an honorarium for a urologist experienced in the use	<u>Inclusion criteria</u> : - women >18 years old - Clinical diagnosis of urinary urge incontinence with resistance to or intolerance of anticholinergic medication - Willingness and ability to use self-catheterization if necessary <u>Exclusion criteria</u> : - Urinary urge incontinence secondary to neurologic disease - Known allergy or sensitivity to any of the components in the study medication - Pregnant and/or breast-	<u>Describe intervention</u> (treatment/procedure/test): 100U BoNT-A intradetrusor, in 10 mL	<u>Describe control</u> (treatment/procedure/test): Placebo (saline) injection	<u>Length of follow-up</u> : 6 months <u>Loss-to-follow-up</u> : none <u>Incomplete outcome data</u> : none	<u>Outcome measures and effect size</u> (include 95%CI and p-value if available): QoL: UDI-6 score (change from baseline) I: -28.5 C: -11.1 Mean change between groups: 17.4 (-1.9 to 36.6)	“Five patients in the treatment group and seven in the control group continued to use anticholinergic medications throughout the study.”

	<p>of botulinum toxin to be the first author's preceptor. Allergan Inc. also provided eight vials of botulinum toxin for the day of training. There was no financial support for this study."</p>	<p>feeding</p> <ul style="list-style-type: none"> - The medical conditions of myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome, or amyotrophic lateral sclerosis - Symptomatic urinary retention or post-void residual of > 200 mL - Anticoagulation therapy - Familial bleeding disorder - Previous bladder pathology - Participation in another drug study - Previous botulinum toxin treatment for urological condition <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 11 Control: 10</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> age ± SD: I: 63 ± 9.4 C: 63.8 ± 11.2</p> <p>Sex: 100% F</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>					
Liao, 2022	<p><u>Type of study:</u> multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - 18–75 years old with a primary diagnosis of idiopathic OAB - >8 micturitions per day</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Placebo</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 24 weeks</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u> QoL score (mean change</p>	

	<p><u>Setting and country:</u> April 2016 to December 2018, 17 sites across China</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> "This study was funded by the National Natural Science Foundation of China, Grant/Award Number: No. 81870523."</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dysuria - post-void residual (PVR) - urine volume >50 ml with spontaneous micturition - longterm indwelling catheterization or CIC, - previous botulinum toxin treatment for any urologic condition within 6 months before screening - bladder or prostate cancer - any urologic abnormalities or diseases, such as urinary tract infection (UTI) and urolithiasis <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 144 Control: 72</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> For example age ± SD: I: 47.75 ± 14.20 C: 46.39 ± 15.55</p> <p>Sex: I: 117 (82.39%) F C: 61 (85.92%) F</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p>100U (Hengli) BoNT-A</p>		<p>Intervention: n=19 (13.2%) Reasons (describe): Adverse events: n=1 Lack of efficacy: n=1 Lost to follow up: n=3 Personal reasons: n=12 Other: n=2</p> <p>Control: n=8 (11.1%) Reasons (describe): Adverse events: n=1 Lost to follow up: n=2 Personal reasons: n=4 Other: n=1</p>	<p>from baseline) I: -1.00 (0.00, -2.00) C: -0.50 (0.00, -2.00)</p> <p>Adverse events: UTI I: 19 (13.38) C: 6 (8.45)</p> <p>Dysuria: I: 21 (14.79) C: 6 (8.45)</p> <p>Haematuria I: 3 (2.11) C: 1 (1.41)</p> <p>ALT (Alanine transaminase) elevation I: 3 (2.11) C: 0 (0)</p>	
--	---	---	---------------------------------	--	--	---	--

<p>McCammon, 2021</p>	<p><u>Type of study:</u> randomized, multicenter, placebo-controlled, phase IV study</p> <p><u>Setting and country:</u> 44 sites in the United States between November 2013 and January 2017</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> "This study and its analysis were sponsored by Allergan plc, Dublin, Ireland. Medical writing and editorial assistance was provided by Jennifer L. Giel, PhD, CMPP, and Karen Pemberton, PhD, CMPP, on behalf of Evidence Scientific Solutions, Inc., Philadelphia, PA, and was funded by Allergan plc, Dublin, Ireland. All authors met the ICMJE authorship criteria. Neither honoraria nor payments</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - Adults who had OAB for 6 months or longer - were inadequately managed by an anticholinergic - had recorded 3 or more episodes of urgency UI (UUI), 1 or less UUI-free day, and 24 or greater micturitions on a 3-day paper bladder diary during screening.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - OAB caused by any neurologic condition; - predominance of stress UI, surgery, - disease other than OAB that might affect bladder function - PVR greater than 100 mL - and a 24-hour total urine void volume greater than 3000 mL during screening</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 129 Control: 125</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> age ± SD: I: 60.8 ± 12.7 C: 60.9 ± 12.1</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>100U BoNT-A, intradetrusor, 20 injections (0.5 mL each)</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Placebo</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: n=13 (10.1%) Reasons (describe): Adverse events: n=2 Lost to follow up: n=4 Personal reasons: n=4 Other: n=3</p> <p>Control: n=4 (3.2%) Reasons (describe): Personal reasons: n=2 Protocol violation: n=1 Other: n=1</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>QoL KHQ Incontinence impact domain (change from baseline) I: -34.4 C: -13.5</p> <p>KHQ Role Limitations (change from baseline) I: -37.8 C: -16.7</p> <p>KHQ Social Limitations (change from baseline) I: -20.4 C: -6.0 MID is -5.0</p> <p>Adverse events: UTI I: 27 (21.1%) C: 8 (6.4%)</p> <p>Urinary retention I: 8 (6.3%) C: 0</p> <p>Dysuria: I: 6 (4.7%) C: 3 (2.4%)</p> <p>Bronchitis I: 1 (0.8%)</p>
-----------------------	--	--	--	---	---	---

	<p>were made for authorship. Kurt McCammon has served as a consultant/ advisor and meeting participant/lecturer for AMS and Solace; as study investigator for AMS, Allergan plc, Astellas, Solace, and Uroplasty; and is a board member/officer/trustee for IVU med. Angelo Gousse has served as a consultant/advisor and investigator for Allergan plc and Precision Medical Devices. Alfred Kohan has been an investigator for Allergan plc, Ipsen, Myovant, and Watson; and a speaker for Allergan plc and Watson. David Glazier has been a study investigator for Allergan plc. Jennifer Gruenfelder has served as a consultant and study investigator for Allergan plc. Zhanying Bai and</p>	<p>Sex: I: n=114 (88.4%) F C: n=112 (89.6%) F</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>C: 4 (3.2%)</p> <p>Cough I: 0 C: 4 (3.2%)</p>	
--	---	---	--	--	--	--	--

	Anand Patel are employees of Allergan plc. Douglass Hale has served as a consultant/advisor and meeting participant/lecturer and has received research funding from Allergan plc."						
Yokoyama, 2020	<p><u>Type of study:</u> phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial</p> <p><u>Setting and country:</u> August 2016 to November 2018 at 53 sites in Japan</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> GlaxoSmithKline sponsored and provided funding for the study.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥20 years with OAB - three or more episodes of UUI - a mean of eight or more micturitions per day in a 3-day diary <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - previous botulinum toxin treatment for any urological condition - stress-dominant mixed UI - any diseases, functional abnormalities or bladder surgery that might affect bladder function - a PVR urine volume >100 mL <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 124 Control: 124</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u></p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u></p> <p>100U BoNT-A, intradetrusor, 20 injections (0.5 mL each)</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u></p> <p>Placebo</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 48 weeks</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: n=9 (7.3%) Reasons (describe): Protocol deviation: n=2 Withdrew consent: n=3 Adverse event: n=2 Reached protocol defined stopping criteria n=2</p> <p>Control: n=5 (4.0%) Reasons (describe) Adverse event: n=1 Withdrew consent: n=3 Reached protocol defined stopping criteria n=1</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>UUI episodes (adjusted mean change from baseline ± SE) I: -3.13 ± 0.370 C: -1.02 ± 0.363 Difference: -2.12 (-3.07 to -1.17)</p> <p>QoL KHQ Role Limitations (mean change from baseline ± SE) I: -21.09 ± 2.997 C: -6.48 ± 2.976</p> <p>KHQ Social Limitations (mean change from baseline ± SE) I: -12.36 ± 2.983 C: -4.95 ± 2.945</p> <p>Adverse events:</p>	

		<p>age \pm SD: I: 65.6 \pm 12.43 C: 66.2 \pm 12.19</p> <p>Sex: I: 94 (76%) F C: 92 (74%) F</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>UTI I: 16 (13%) C: 9 (7%)</p> <p>Nasopharyngitis I: 15 (12%) C: 11 (9%)</p> <p>Dysuria: I: 12 (10%) C: 3 (2%)</p> <p>Urinary retention: I: 7 (6%) C: 2 (2%)</p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

Risk of bias tables

Systematic review

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Ramos, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	Yes

5

Intervention studies

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

			assessors blinded? Were data analysts blinded?				
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Low Some concerns High
Herschorn, 2017	Probably yes Reason: "Randomization was stratified by center and number of UUI episodes (≤ 9 or >9 as recorded in a 3-day diary) at baseline"	Probably yes Reason: no information in text.	Probably no Reason: Blinding was ended at 12 weeks. No information on blinding of data analysts	Probably yes Reason: more missing outcomes due to adverse events in intervention group, although overall numbers are equal.	Definitely yes Reason: similar outcomes as described in the protocol.	Probably no Reason: study and publication was sponsored by pharmaceutical company Allergan	Some concerns Reason: Blinding was ended after 12 weeks (follow-up until 24 weeks). Results might be biased.
Jabs, 2013	Definitely yes Reason: a 1:1 allocation scheme was used.	Definitely yes Reason: a concealed envelope was used.	Definitely yes Reason: patient and surgeon were blinded until six months (end of trial). Only the nurse (preparing the injection) was aware of the intervention.	Definitely yes Reason: no loss to follow up.	Probably yes Reason: no information in text.	Probably yes Reason: although Allergan has provided for BoNT-A, no financial support was granted. No further influence of the industry.	Low Reason: no concerns
Liao, 2022	Definitely yes Reason: an Interactive Web	Probably yes Reason: no information in text.	Definitely yes Reason: patients and researchers	Probably yes Reason: more missing outcomes	Probably yes Reason: no information in text.	No information	Low Reason: no concerns

	Response System (IWRS) was used for randomization.		were blinded.	due to personal reasons in intervention group, although overall numbers are equal.			
McCammon, 2021	Definitely yes Reason: an interactive voice response/ interactive web response system was used.	Probably yes Reason: no information in text.	Definitely no Reason: no evidence of blinding	Probably no Reason: numbers are not close (more in intervention group)	Probably yes Reason: no information in text.	Definitely no Reason: study and publication was sponsored by pharmaceutical company Allergan	High Reason: no blinding was performed.
Yokoyama, 2020	Probably yes Reason: no information in text.	Probably yes Reason: no information in text.	Probably yes Reason: double-blind RCT. Although not specifically mentioned blinding of analysts.	Probably yes Reason: some differences in incomplete outcomes.	Definitely yes Reason: similar outcomes as described in the protocol.	No information	Low Reason: no concerns

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Abdelwahab, 2015	Wrong study design (prospective cohort)
Abrar, 2021	Wrong study design (no comparison with placebo, predictors)
Al-Azzawi, 2020	Wrong study design (no comparison with placebo)
Allahdin, 2012	Exclusion, broad focus treatment options
Amundsen, 2018	Wrong study design (no comparison with placebo); wrong outcome (economics)
Anger, 2010	Exclusion, very old, 23 articles however only 3 RCTs
Apostolidis, 2014	Wrong study design (no comparison with placebo)
Arruda, 2018	Exclusion, better systematic review available
Balzarro, 2019	Exclusion, impact OAB on female sexual function
Bijnens, 2021	Wrong publication type (conference abstract)
Broome, 2016	Wrong study design (no comparison with placebo)
Chai, 2017	Wrong study design (reviewing assessment methods)
Chancellor, 2013	Exclusion, broad focus patient group
Chapple, 2013	Included in systematic review
Chibeleian, 2015	Exclusion, no meta-analysis, focus on inclusion RCTs and SRs
Chua, 2015	Exclusion, not conform PICO different focus beta-3 adrenergic receptor agonists
Chuang, 2014	Wrong comparison (no onabotulinumtoxin A)
Cooley, 2019	Exclusion, wrong study design, prospective studies
Cox, 2014	Wrong study design (no comparison with placebo)
Cruz, 2014	Wrong population (neurogenic OAB)
Cui, 2021	Wrong study design (no comparison with placebo)
Cui, 2013	Exclusion, better systematic review available
Cui, 2015	Exclusion, better systematic review available
Davis, 2015	Exclusion, not conform PICO, different focus site of injection
De, 2022	Wrong study design (prospective cohort)
De, 2019	Wrong study design (no comparison with placebo)
Dequierez, 2021	Wrong study design (review on other interventions)
Doherty, 2019	Exclusion, specific P detrusor overactivity recalcitrant to initial injections
Drake, 2017	Exclusion, better systematic review available
Duthie, 2011	Exclusion, Duthie 2011 is an update
Duthie, 2011	Exclusion, review Duthie was already in NVU guideline 2014
Eldred-Evans, 2017	Exclusion, wrong study design, no systematic review
El-Hefnawy, 2021	Wrong study design (no comparison with placebo)
Everaert, 2015	Wrong study design (no comparison with placebo)
Freemantle, 2016	Wrong study design (no comparison with placebo); wrong outcome (economics); better systematic review available
Geoffrion, 2018	Exclusion, pharmacotherapy
Gerjevic, 2021	Wrong study design (no comparison with placebo); wrong outcome (economics)
Ginsberg, 2017	Wrong study design (no comparison with placebo)
Gong, 2020	Exclusion, also patients with neurogenic detrusor overactivity. Only reported Episodes of Urinary Incontinence (UI) per Week for NDO and not for IOAB.
Gonzalez, 2021	Wrong study design (prospective cohort)
Gu, 2017	Exclusion, outcome UI episodes per week, only reported NDO (neurogenic detrusor overactivity)
Hamid, 2021	Exclusion, wrong study design, prospective study
Harvie, 2020	wrong study design (no comparison with placebo); wrong outcome (economics)
He, 2021	Exclusion, comparison Botox A and SNM
Hendrickson, 2022	Wrong study design (prognostic prediction model)
Hsieh, 2016	Exclusion, wrong study design, no systematic review
Jambusaria, 2014	Exclusion, wrong study design, no systematic review
Jo, 2018	Exclusion, not conform PICO, other focus site of injection
Johnston, 2019	Maybe, quality of life in patients with overactive bladder
Kim, 2016	Wrong study design (no comparison with placebo)
Komesu, 2018	Wrong study design (no comparison with placebo)
Kopcsay, 2022	Wrong study design (no comparison with placebo)
Krhut, 2016	Wrong study design (no onabotulinumtoxin A)

Ksibi, 2009	Exclusion, old, only 3 RCTs (low quality)
Kuo, 2014	Wrong study design (not onabotulinumtoxin A)
Kuo, 2020	Exclusion, wrong study design, editorial
Lee, 2019	Exclusion, specific about minimally invasive intravesical injection and also patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome included.
Liao, 2016	Wrong study design (no comparison with placebo)
Lo, 2020	Exclusion, better systematic review available
Lozano-Ortega, 2019	Exclusion, no comparison with placebo
MacDonald, 2007	Exclusion, old with 2 trials about Botox A
Mangera, 2011	Exclusion, not conform PICO, Botox versus Dysport
Mangera, 2014	Exclusion, P is too broad, review of a systematic review
Manns, 2021	Wrong publication type (study protocol)
Miotla, 2017	Wrong study design (no comparison with placebo)
Moga, 2015	Wrong study design (no comparison with placebo)
Murray, 2019	Wrong study design (no comparison with placebo); wrong outcome (economics)
Ni, 2018	Exclusion, value of repeat injections
Nitti, 2017	Included in systematic review
Nitti, 2016	Wrong study design (prospective cohort)
Nitti, 2021	Exclusion, broad focus interventions, Botox A in abstract
Niu, 2018	Exclusion, comparison Botox A and SNM
Nobrega, 2018	Wrong study design (no comparison with placebo)
Olivera, 2016	Maybe, focus on Non antimuscarinic treatment (broad focus, no meta-analysis)
Orasanu, 2013	Exclusion, wrong study design, no systematic review
Owen, 2017	Wrong outcome (prediction model)
Rachaneni, 2017	Exclusion, not conform PICO, other focus. OAB with versus without detrusor overactivity
Seth, 2013	Maybe, broad focus on patients with lower urinary tract dysfunction (LUTD)
Shawer, 2022	Wrong study design (no comparison with placebo)
Sherif, 2017	Wrong study design (no comparison with placebo)
Sievert, 2014	Included in systematic review
Stamm, 2018	Exclusion, inconsistency definitions
Sun, 2015	Exclusion, search period unclear 'last 5 years'
Suskind, 2019	Wrong study design (prospective cohort)
Tubaro, 2015	Maybe, a comparison with placebo? Systematic review?
Tyagi, 2017	Exclusion, not conform PICO, other focus. Including injection-free onabotulinumtoxin A chemodenervation
Van, 2015	Exclusion, comparison several types of Botox A in broad patient group
Visco, 2016	Wrong study design (no comparison with placebo)
Visco, 2016	Wrong study design (no comparison with placebo); wrong outcome (economics)
Werneburg, 2022	Wrong study design (no comparison with placebo)
Wu, 2019	Exclusion, neurogenic detrusor overactivity
Yuan, 2017	Exclusion, neurogenic detrusor overactivity

Literatuur zoekstrategie

Algemene informatie

Richtlijn: Richtlijn Urine Incontinentie >> herziening 4 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van botuline A en B bij vrouwen met aandrangincontinentie?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 26-02-2021
Periode: >2006	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

<p>Toelichting en opmerkingen:</p> <p>→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen aandrangincontinentie (in het blauw) en Botuline toxine A en B (in het groen).</p> <p>→ De werkgroep had twee sleutelpublicaties, en deze opgegeven artikelen van Duthie (2011) en Chapple (2013) komen uit onderstaande search.</p>
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p>In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 26-02-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies over de effectiviteit van botuline A en B bij vrouwen met aandrangincontinentie. De literatuurzoekactie leverde 692 unieke treffers op.</p>

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	127	101	145
RCTs	280	229	336
Observationele studies	143	203	211
Totaal	550	533	692

Updated search

Richtlijn: Richtlijn Urine Incontinentie >> herziening 4 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van botuline A en B bij vrouwen met aandrangincontinentie?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 21-03-2022
Periode: >2013	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Linda Niesink-Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p>Toelichting en opmerkingen:</p> <p>→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen aandrangincontinentie (in het blauw) en Botuline toxine A en B (in het groen).</p> <p>→ Dit betreft een update van een eerdere search op 26-02-2021. Nu zijn alle RCT's >2013 meegenomen, en de nieuwe SR's sinds de vorige search.</p>	
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p>In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 21-03-2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT's over de effectiviteit van botuline A en B bij vrouwen met aandrangincontinentie. De literatuurzoekactie leverde 172 unieke RCT's op en nog 14 nieuwe SR's.</p>	

5

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	115	85	124 (waarvan 14 nieuw)
RCTs	172	157	172
Totaal			

Zoekstrategie (zelfde als bij oorspronkelijke search)

Database	Zoektermen
----------	------------

Embase	No.	Query	Results
	#1	'overactive bladder'/exp/mj OR 'urge incontinence'/exp/mj OR 'bladder overactivity':ti,ab,kw OR 'overactive bladder':ti,ab,kw OR 'detrusor overactivity':ti,ab,kw OR 'overactive detrusor':ti,ab,kw OR 'overactive urinary bladder':ti,ab,kw OR 'urge incontinence':ti,ab,kw OR 'urinary incontinence':ti,ab,kw OR 'urine incontinence':ti,ab,kw	57104
	#2	'botulinum toxin a'/exp/mj OR 'botulinum toxin b'/exp/mj OR onabotulinumtoxina:ti,ab,kw OR onabotulinumtoxinb:ti,ab,kw OR abobotulinumtoxina:ti,ab,kw OR abobotulinumtoxinb:ti,ab,kw OR (((botox OR 'botulin toxin*' OR 'botulinum toxin*' OR onabotulinumtoxin) NEAR/3 (a OR b)):ti,ab,kw)	17942
	#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2006-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	823
	#4	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	544354
	#5	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2527711
	#6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6380974
	#7	#3 AND #4 – SR's	127
	#8	#3 AND #5 NOT #7 – RCT's	280
	#9	#3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – Observationale studies	143
	#10	#7 OR #8 OR #9	550
Medline (OVID)	1	exp Urinary Bladder, Overactive/ or exp Urinary Incontinence, Urge/ or 'bladder overactivity'.ti,ab,kf. or 'overactive bladder'.ti,ab,kf. or 'detrusor overactivity'.ti,ab,kf. or 'overactive detrusor'.ti,ab,kf. or 'overactive urinary bladder'.ti,ab,kf. or 'urge incontinence'.ti,ab,kf. or 'urinary incontinence'.ti,ab,kf. or 'urine incontinence'.ti,ab,kf. (34102)	
	2	exp Botulinum Toxins, Type A/ or onabotulinumtoxina.ti,ab,kf. or onabotulinumtoxinb.ti,ab,kf. or abobotulinumtoxina.ti,ab,kf. or abobotulinumtoxinb.ti,ab,kf. or ((botox or 'botulin toxin*' or 'botulinum toxin*' or onabotulinumtoxin) adj3 (a or b)).ti,ab,kf. (12442)	
	3	1 and 2 (1063)	
	4	limit 3 to ((english or dutch) and yr="2006 -Current") (914)	
	5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or	

	<p>metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (480847)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2086600)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3649108)</p> <p>8 4 and 5 (101) – SR's</p> <p>9 (4 and 6) not 8 (229) – RCT's</p> <p>10 (4 and 7) not 8 not 9 (203) – Observationale studies</p> <p>11 8 or 9 or 10 (533)</p>
--	--

Bijlagen bij UI module 18.6 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie

Kennislacunes

- 5 - Welke chirurgische interventie (single incision sling vs. Retropubische of transobturator sling) heeft de voorkeur bij vrouwen met stressincontinentie m.b.t. de uitkomstmaat kwaliteit van leven en effectiviteit op lange termijn?
- Welke chirurgische interventie (single incision sling vs. bulkmateriaal) heeft de voorkeur bij vrouwen met stressincontinentie?

10

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	< 1 jaar	Zie module	Zie module	Zie module	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

15

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

20

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

25

Evidence tables

Research question: What is the effect of surgical interventions in women with stress incontinence?

5 *Evidence table (systematic reviews)*

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Elers, 2021	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to January, 2020</i></p> <p><i>*only 2 studies</i></p> <p>A: Feng, 2018 B: Zhang, 2016</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u></p> <p>A: China. B: China.</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u></p> <p>A: - B: -</p>	<p>In- and exclusion criteria according to PICO:</p> <p>P: Women with urinary stress incontinence referred for operation, aged 18 or older, who have not previously been operated for stress urinary incontinence</p> <p>I: Retropubic mid-urethral sling operation bottom-up type</p> <p>C: Transobturator mid-urethral sling operation, inside-out type</p> <p>O: Primary outcomes (critical</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>A: transobturator MUS (TVT-O) B: transobturator MUS (TVT-O)</p>	<p>Describe control:</p> <p>A: retropubic MUS (TVT) B: retropubic MUS (TVT)</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: 12 months after surgery B: 12 months after surgery</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control)</p> <p>A: 22 B: 20</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Defined as none post operative complications and discomfort.</p> <p>Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.94 (95%CI 0.75 to 1.18) B: 0.78 (95%CI 0.60 to 1.03)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.87 (95% CI 0.73 to 1.04) favoring TVT-O, less changes on no complications in TVT</p> <p><u>Outcome measure-2</u> PISQ-12 Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire Short Form</p> <p>Effect measure: RR [95% CI]:</p>	<p><u>Facultative:</u></p> <p>Conclusion: "With the current evidence of moderate quality based on comparison of efficacy, complications and re-operations between bottom-up TVT versus inside-out TVT-O, which favors TVT, we recommend use of TVT when surgery for SUI is needed. We would not recommend routine use of TVT-O because of the increased risk of leg pain after TVT-O. Furthermore, some evidence indicates better long-term results after TVT with less need of re-operation due to recurrent SUI."(Elers, 2021)</p> <p>Level of evidence: only Risk of Bias via GRADE</p>

		<p>outcomes) Incontinence related quality of life, patient perceived effect, and re-operation evaluated at longest follow-up, minimum six months.</p> <p>Secondary outcomes (important) Number of incontinence episodes, de novo urgency incontinence, leg pain, pelvic pain, de novo dyspareunia and change in sexual function evaluated at longest follow-up, minimum six months and infection and haematoma evaluated in 30 days postoperatively and bladder perforation evaluated perioperatively</p>				<p>A: 0.50 (95%CI -0.81 to 1.81) B: 1.00 (95%CI -5.63 to 1.81)</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.52 (95% CI -0.77 to 1.81)</p>	<p>method, RoB was low for Zhang, 2016, and moderate for Feng, 2018.</p> <p>Sensitivity analyses (excluding small studies; n/a only two studies)</p> <p>Heterogeneity: n/a, only two studies.</p>
--	--	---	--	--	--	---	---

		<p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: 148, 52.5 B: 140, 53</p> <p><u>Sex:</u> A: 100% women B: 100% women</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, RCT</p>					
Imamura, 2019	<p>SR and meta-analysis of RCTS</p> <p><i>Literature search up to June, 2017</i></p> <p>Please see, Brazzelli 2019.</p> <p><u>Study design:</u> RCTs</p> <p><u>Setting and Country:</u> Please see, Brazzelli 2019.</p> <p><u>Source of funding and</u></p>	<p>Inclusion criteria SR: in short; randomised controlled trials or quasi-randomised controlled trials (e.g., alternate allocation), women with stress urinary incontinence or mixed urinary incontinence with predominant symptoms of stress urinary</p>	<p>Describe intervention:</p> <p>For detailed information, please see, Brazzelli 2019.</p> <p>*21 comparisons Retropubic MUS vs. Transobturator MUS Retropubic MUS vs. Open colposuspension Retropubic MUS vs. Laparoscopic colposuspension Retropubic MUS vs. Fascial sling Retropubic MUS vs. Single incision sling Retropubic MUS vs.</p>	<p>Describe control:</p> <p>For detailed information, please see, Brazzelli 2019.</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>Most studies (134/175, 76%) also had a short duration of follow up (median 12 months, range 1-126 months), with only 41 studies (23%) having a mean follow-up of three years or longer. For detailed information, please see, Brazzelli 2019</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u></p>	<p><u>Outcome measure-1</u> the number of women with cure, defined as resolution of incontinence symptoms, Effect measure: OR [95% CI]: For detailed information, please see, Brazzelli 2019.</p> <p>Pooled effect (random effects) **comparisons including more than 3 studies. * transobturator MUS vs. retropubic MUS 0.83 (0.71 to 0.97) * open colposuspension vs. retropubic MUS</p>	<p><u>Facultative:</u></p> <p>Brief description of author's conclusion 'Retropubic MUS, transobturator MUS, traditional sling, and open colposuspension are more effective than other procedures for stress urinary incontinence in the short to medium term. Data on long term effectiveness and adverse events are, however, limited,</p>

	<p><u>conflicts of interest:</u> The National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme.</p>	<p>incontinence (diagnosis as defined by trial investigators), and comparison of two or more surgical interventions. For detailed information, please see, Brazzelli 2019.</p> <p>Exclusion criteria SR: For detailed information, please see, Brazzelli 2019.</p> <p><i>175 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> For detailed information, please see, Brazzelli 2019</p> <p><u>N, mean age</u></p>	<p>Anterior repair Transobturator MUS vs. Open colposuspension Transobturator MUS vs. Laparoscopic colposuspension Transobturator MUS vs. Fascial sling Transobturator MUS vs. Single incision sling Transobturator MUS vs. Anterior repair Transobturator MUS vs. Pelvic floor muscle training Open colposuspension vs. Laparoscopic colposuspension Open colposuspension vs. Fascial sling Open colposuspension vs. Bladder neck needle suspension Open colposuspension vs. Anterior repair Open colposuspension vs. Pelvic floor muscle training Fascial sling vs. Single incision sling Fascial sling vs. Urethral injection therapy Fascial sling vs. Bladder neck needle suspension Bladder neck needle</p>		<p>(intervention/control) For detailed information, please see, Brazzelli 2019.</p>	<p>0.95 (0.68 to 1.32) * fascial sling vs. retropubic MUS 0.87 (0.58 to 1.29) * single incision vs. retropubic MUS 0.42 (0.20 to 0.87) * single incision vs. transobturator MUS 0.74 (0.54 to 1.00) * laparoscopic colposuspension vs open colposuspension 0.74 (0.43 to 1.30)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> The number of women with improvement, defined as any improvement in incontinence symptoms from baseline, including cure **comparisons including more than 3 studies. * transobturator MUS vs. retropubic MUS 0.86 (0.70 to 1.06) * open colposuspension vs. retropubic MUS 0.83 (0.55 to 1.24) * fascial sling vs. retropubic MUS 0.62 (0.38 to 1.02) * single incision vs. retropubic MUS 0.42 (0.20 to 0.89)</p>	<p>especially around the comparative adverse events profiles of MUS and non-MUS procedures. A better understanding of complications after surgery for stress urinary incontinence is imperative.'</p> <p>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially relevant to the research question *only data of the direct comparison will be used in the current summary of literature.</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading: As we decided to use only data of the direct comparisons, the level of evidence was not adapted.</p> <p>Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding</p>
--	---	---	---	--	---	---	---

		<p>Sample sizes were generally small (median 91 participants per trial, range 15-655). For detailed information, please see, Brazzelli 2019</p> <p><u>Sex:</u> Only females.</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, RCT</p>	suspension vs. Anterior repair			<p>* single incision vs. transobturator MUS 0.74 (0.57 to 0.96) * laparoscopic colposuspension vs open colposuspension 0.93 (0.58 to 1.48)</p> <p>Effect measure: OR [95% CI]: For detailed information, please see, Brazzelli 2019.</p> <p>Secondary outcomes were the number of women having repeated surgery for incontinence symptoms, adverse events, length of hospital stay, and operation time during the study period as reported by the trial investigators. * For detailed information, please see, Brazzelli 2019.</p>	<p>low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question</p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroup analysis); n.a. subgroup analysis per comparisons are only performed.</p>
--	--	---	--------------------------------	--	--	--	--

5

Table of quality assessment (systematic reviews)

Based on AMSTAR checklist (Shea, 2007) and PRISMA checklist (Moher, 2009)

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Elers, 2021	Yes	Yes	Unclear	No	Not applicable	Yes	Yes	Yes	No
Imamura, 2019	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

Evidence table (RCTs)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Maturana, 2020	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Hospitals in Sao Paulo, Brazil.</p> <p>Funding and conflicts of interest: None.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> age > 18 years, absence of associated neurological diseases, clinical diagnosis of stress predominantly UI and urodynamic study demonstrating SUI and absence of detrusor overactivity.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> were absence of urodynamic changes that suggested SUI, findings suggestive of infravesical obstruction and detrusor overactivity, coagulopathies, pregnancy, history of foreign body sensitivity</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>SIMS = single-incision minislings</p> <p>The experimental group, underwent a surgical procedure performed with SIMS (i.e., Ophira Minisling System™; Promedon, Cordoba, Argentina).</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>TOT = tension-free transobturator tape</p> <p>The control group was the sling TOT (i.e., Unitape T Plus™ or Safyre T Plus™; Promedon, Cordoba, Argentina) group.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N=5 (9%) Reasons; Patient-led withdrawal (n=4), Cardiac Death (n=1)</p> <p>Control: N=6 (13%) Reasons; Patient-led withdrawal (n=6)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> n.a.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Objective cure: SIMS: n=47 (88.7%) TOT: n=38 (92.7%)</p> <p>Subjective cure: SIMS: n=43 (81.1%) TOT: n=37 (90.2%)</p> <p>Quality of life: UDI-6 → no significant differences between de groups.</p>	* small sample size

		<p>(i.e., polypropylene), acute cystitis, vulvovaginitis, previous surgery for the treatment of SUI and history of treatment with pelvic radiotherapy.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: SIMS; n=58 Control: TOT sling; n=47</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> N.A.</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>					
Itkonen Freitas, 2020	<p>Type of study: controlled noninferiority clinical trial</p> <p>Setting and country: Hospitals in</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>SUI not responsive to conservative treatment, patient age greater than 18</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>PAHG (Bulkami) was injected with the patient under local anaesthesia with periurethral lidocaine (10 ml) injections.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>As a mid-urethral sling we used the Gynecare TVT Exac system as originally described. Retropubic</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 1 (1%) Reasons; only interviewed by</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Objective: Cough stress + pad tests neg</p>	<p>The procedures were done by urogynaecologists with a strong background in SUI treatment, particularly TVT</p>

	<p>Helsinki, Finland</p> <p>Funding and conflicts of interest:</p> <p>Supported by a Helsinki University Hospital research grant, Finnish Society of Gynecological Surgery and Helsinki University Hospital grants (AMIF), Finnish Cultural Foundation grants (MM), Finnish Medical Foundation grants (PR-S) and Finnish Society of Gynecological Surgery and Helsinki University grants (ST).</p>	<p>years, no previous incontinence procedure, a positive cough stress test without urge-type leakage, PVR volume less than 100 ml and bladder capacity greater than 300 ml.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> body mass index greater than 35 kg/m², neurogenic disease, use of anticholinergics or mirabegron, illness or another condition causing a risk of complications during the TVT operation, active malignancy, urinary tract infection, more than second degree urogenital prolapse,</p>			<p>telephone.</p> <p>Control: N 3 (3%) Reasons; only interviewed by telephone (2), and unable to contact (1)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> See loss to follow up</p>	<p>Intervention: 58 (54.2) Control: 92 (92.1) P<0.01</p> <p>Improve or cured: Intervention: 98 (91.6) Control: 101 (100) P<0.01</p> <p>Difficulty emptying bladder: Intervention: 0 Control: 9 (9) <0.01</p> <p>De novo urgency Intervention: 10 (9) Control: 6 (6) 0.36</p>	
--	--	--	--	--	---	---	--

	The funders of the study had no influence in the study design, data collection, data analysis,	pregnancy or future plans for pregnancy, or inability to understand the purpose of the study <u>N total at baseline:</u> Intervention: PAHG; n=108 Control: TVT; n=104 <u>Important prognostic factors²:</u> N.A. Groups comparable at baseline? Yes.					
Palos, 2018	Type of study: controlled and randomized prospective clinical trial with a noninferiority analysis Setting and country: Hospital in Sao Paulo, Brazil	<u>Inclusion criteria:</u> Women diagnosed with SUI using a urodynamic test. <u>Exclusion criteria:</u> complaints of mixed urinary incontinence (MUI), previous surgery for UI,	Describe intervention (treatment/procedure/test): Transobturator MUS	Describe control (treatment/procedure/test): Retropubic MUS	<u>Length of follow-up:</u> 12 months <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 6(13%) Reasons; lost to follow up (5), died (1) Control: N 5(11%) Reasons; lost to follow up	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Objective cure: Trans: n=38/41 (93%) Retro: n=40/40 (100%) Subjective cure: Trans: n=37/41 (90%) Retro: n=37/40 (92%)	Relative small sample size

	Funding and conflicts of interest: None.	any type of voiding dysfunction on the urodynamic test, presence of urinary tract infection (UTI), and contraindications for the surgical procedure or anesthesia. <u>N total at baseline:</u> Intervention: 47 Control: 45 <u>Important prognostic factors²:</u> N.A. Groups comparable at baseline? Yes			<u>Incomplete outcome data:</u> See loss to follow up.	Pain: Trans: 1.5 Retro: 2.0 0.48 Bladder perforation: Trans: 1 (2.4%) Retro: 1 (2.5%) 1.00 De novo urgency: Trans: 1 (2.4%) Retro: 0 (0%) 1.00 Quality of life: UDI-6 → no significant differences between de groups.	
Tieu, 2017	Type of study: RCT Setting and country: Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery	<u>Inclusion criteria:</u> symptomatic patients with SU1 confirmed objectively by urodynamics. <u>Exclusion criteria:</u>	Describe intervention (treatment/procedure/test): Single incision sling	Describe control (treatment/procedure/test): Transobturator MUS.	<u>Length of follow-up:</u> 12 months <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 8(16%) Reason; lost to follow up.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): Subjective cured: Single: 31 (76%) Trans: 38 (88%) 0.20	Not designed to address pain. Single centre, not blinded.

	<p>Section at Cleveland Clinic Florida in Weston, Florida.</p> <p>Funding and conflicts of interest: None.</p>	<p>a history of incontinence surgery, a diagnosis of intrinsic sphincter deficiency or low pressure urethra made by urodynamic testing (Valsalva leak point pressure <60 cmH2O and/or maximal urethral closure pressure <40 cmH2O) and mixed incontinence with a predominance of detrusor overactivity.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 49 Control: 49</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> N.A.</p> <p>Groups comparable at</p>			<p>Control: N 7(14%) Reason; lost to follow up.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> See loss to follow up.</p>	<p>De novo urgency: Single: 2 (0.5%) Trans: 3 (0.7%) 1.0</p> <p>Voiding diary: Single: 0 (0-9) Trans: 0 (0-2) 0.80</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

		baseline? Yes.					
Itkonen Freitas, 2021	<p>Type of study: controlled noninferiority clinical trial</p> <p>Setting and country: Hospitals in Helsinki, Finland</p> <p>Funding and conflicts of interest: Supported by a Helsinki University Hospital research grant, Finnish Society of Gynecological Surgery and Helsinki University Hospital grants (AMIF), Finnish Cultural Foundation grants (MM), Finnish Medical</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>SUI not responsive to conservative treatment, patient age greater than 18 years, no previous incontinence procedure, a positive cough stress test without urge-type leakage, PVR volume less than 100 ml and bladder capacity greater than 300 ml.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>body mass index greater than 35 kg/m², neurogenic disease, use of anticholinergics or mirabegron, illness or another condition causing a risk</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>PAHG (Bulkami) was injected with the patient under local anesthesia with periurethral lidocaine (10 ml) injections.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>As a mid urethral sling we used the Gynecare TVT Exac system as originally described. Retropubic</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p> <p>Intervention: N 1 (1%) Reasons; only interviewed by telephone.</p> <p>Control: N 3 (3%) Reasons; only interviewed by telephone (2), and unable to contact (1)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> See loss to follow up</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>UDI-6; post scores Intervention: 18.96 ± 13.20 (95% CI 16.43–21.50) Control: 7.89 ± 7.65 (95% CI 6.38–9.40)</p> <p>Difference: < 0.001 (95% CI -3.37–1.95)</p>	Post hoc analyses;

	<p>Foundation grants (PR-S) and Finnish Society of Gynecological Surgery and Helsinki University grants (ST). The funders of the study had no influence in the study design, data collection, data analysis,</p>	<p>of complications during the TVT operation, active malignancy, urinary tract infection, more than second degree urogenital prolapse, pregnancy or future plans for pregnancy, or inability to understand the purpose of the study</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: PAHG; n=108 Control: TVT; n=104</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> N.A.</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes.</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

Risk of bias table (RCTs)

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
Maturana, 2020	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Probably no Reason: Group assignment was concealed in consecutively numbered, sealed,	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group. Also per protocol	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	Low

			opaque envelopes that were opened in the operating room just before the procedure. No information about blinding of patients and if data analyses were performed blinded.	analyses were performed.			
Itkonen Freitas, 2020	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Probably no Reason: Not mentioned.	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	Low
Palos, 2018	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Probably no Reason: Group assignment was concealed in consecutively numbered, sealed, opaque envelopes that were opened in the operating room just before the procedure. No information about blinding of patients and if data analyses were performed blinded.	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group. Also per protocol analyses were performed.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	Low

Tieu, 2017	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Probably no Reason: Not mentioned.	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	Low
Itkonen Freitas, 2021	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Definitely yes; Reason: Central randomization with computer generated random numbers	Probably no Reason: Not mentioned.	Probably yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	Low

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Amin, 2018	AUA guideline, for considerations
Dogan, 2018	Follow up
Emami, 2019	Not according to PICO
Fusco, 2017	More recent SR included
Huang, 2018	Not according GRADE, Elers 2021 more recent
Kirchin, 2017	Taken into account in Imamura
Maggiore, 2015	Other, more recent, SR included
Maggiore, 2017	Other, more recent, SR included
Melendez, 2019	Wrong comparison, single vs. modified-trans
Mostafa, 2015	Not according GRADE, more recent SR included
Rudnicki, 2017	Trans and retropubic as control
Saraswat, 2020	Outcomes of 4 additional studies not in line with PICO
Schellart, 2018	Follow-up
Song, 2020	Outcome not in line with PICO
Szymański, 2020	No RCT
Zhang, 2015	Other, more recent, SR included
Zullo, 2020	Wrong comparison, trans vs. modified-trans

Literatuur zoekstrategie

Algemene informatie

Richtlijn: Richtlijn urine-incontinentie bij vrouwen >> herziening 4 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Welke (minimaal) chirurgische interventie (synthetische suburethrale tapes, fascie slings en het injecteren van bulkmaterialen) heeft de voorkeur bij vrouwen met stressincontinentie?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 09-03-2021 (SR's) en 11-06-2021 (RCT's)
Periode: >2008 voor SR's en > 2017 voor RCT's	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen:	
→ Voor deze vraag is gezocht op de elementen stressincontinentie (in het blauw) en Chirurgische interventie (synthetische suburethrale tapes, fascie slings en het injecteren van bulkmaterialen (in het groen).	
→ De werkgroep had drie sleutelpublicaties (RCT's). Het artikel van Sung (2019) zat in de resultaten, maar de artikelen van Labrie (2013) en Nilsson (2013) vielen buiten onderstaande search vanwege het publicatiejaar.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst:	
In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 09-03-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en op 11-6-2021 naar RCT's over welke chirurgische interventie de voorkeur heeft bij vrouwen met stressincontinentie. De literatuurzoekactie leverde 419 unieke treffers op.	

5

Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	181	158	211
RCTs	168	112	208
Totaal	349	270	419

Zoekstrategie

Database	Zoektermen
----------	------------

Embase	No.	Query	Results
	#1	'stress incontinence'/exp/mj OR (((stress OR mixed) NEAR/3 incontinence):ti)	13536
	#2	'suburethral sling'/exp OR (((suburethral OR midurethral OR surgery) NEAR/3 (tape* OR sling*)):ti,ab,kw) OR ((bulk* NEAR/3 (injection* OR material OR agent*)):ti,ab,kw) OR 'tension free vaginal tape*':ti,ab,kw OR 'single incision mini sling*':ti,ab,kw OR 'fascial sling*':ti,ab,kw OR 'fascia sling*':ti,ab,kw OR 'hyaluronic acid'/exp OR 'hyaluronic acid':ti,ab,kw OR 'glutaraldehyde collagen':ti,ab,kw OR silicone:ti,ab,kw OR 'carbon coated zirconium':ti,ab,kw	99715
	#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2008-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1754
	#4	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	547682
	#5	#3 AND #4 – SR's	181
Medline (OVID)	1	exp *Urinary Incontinence, Stress/ or ((stress or mixed) adj3 incontinence).ti. (10407)	
	2	exp Suburethral Slings/ or ((suburethral or midurethral or surgery) adj3 (tape* or sling*)):ti,ab,kf. or (bulk* adj3 (injection* or material or agent*)):ti,ab,kf. or 'tension free vaginal tape*':ti,ab,kf. or 'single incision mini sling*':ti,ab,kf. or 'fascial sling*':ti,ab,kf. or 'fascia sling*':ti,ab,kf. or exp Hyaluronic Acid/ or 'hyaluronic acid'.ti,ab,kf. or 'glutaraldehyde collagen'.ti,ab,kf. or silicone.ti,ab,kf. or 'carbon coated zirconium'.ti,ab,kf. (69030)	
	3	1 and 2 (3334)	
	4	limit 3 to ((english or dutch) and yr="2008 -Current") (2133)	
	5	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)):ab. or (metasyntes* or meta-syntes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or (exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)) (483208)	
	6	4 and 5 (158) – SR's	
Database	Zoektermen		

Embase	No.	Query	Results
	#1	'stress incontinence'/exp/mj OR (((stress OR mixed) NEAR/3 incontinence):ti)	13718
	#2	'suburethral sling'/exp OR (((suburethral OR midurethral OR surgery) NEAR/3 (tape* OR sling*)):ti,ab,kw) OR ((bulk* NEAR/3 (injection* OR material OR agent*)):ti,ab,kw) OR 'tension free vaginal tape*':ti,ab,kw OR 'single incision mini sling*':ti,ab,kw OR 'fascial sling*':ti,ab,kw OR 'fascia sling*':ti,ab,kw OR 'hyaluronic acid'/exp OR 'hyaluronic acid':ti,ab,kw OR 'glutaraldehyde collagen':ti,ab,kw OR silicone:ti,ab,kw OR 'carbon coated zirconium':ti,ab,kw	101702
	#3	#1 AND #2 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2017-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	568
	#4	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2582997
	#5	#3 AND #4	204
	#6	#5 NOT SR's → 168 – RCT's	
Medline (OVID)	1	exp *Urinary Incontinence, Stress/ or ((stress or mixed) adj3 incontinence).ti. (10534)	
	2	exp Suburethral Slings/ or ((suburethral or midurethral or surgery) adj3 (tape* or sling*)):ti,ab,kf. or (bulk* adj3 (injection* or material or agent*)):ti,ab,kf. or 'tension free vaginal tape*':ti,ab,kf. or 'single incision mini sling*':ti,ab,kf. or 'fascial sling*':ti,ab,kf. or 'fascia sling*':ti,ab,kf. or exp Hyaluronic Acid/ or 'hyaluronic acid'.ti,ab,kf. or 'glutaraldehyde collagen'.ti,ab,kf. or silicone.ti,ab,kf. or 'carbon coated zirconium'.ti,ab,kf. (70210)	
	3	1 and 2 (3381)	
	4	limit 3 to ((english or dutch) and yr="2017 -Current") (680)	
	5	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (2128269)	
	6	4 and 5 (NOT SR's) (112) – RCT's	

Bijlagen bij LH Hoofdstuk 14 Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie

5 Kennislacunes

Welke factoren zijn geassocieerd met het succesvol afronden van een vaginale/abdominale/laparoscopische hysterectomie?

Voor deze vraag zijn geen extern gevalideerde studies gevonden.

10 Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: < 1 jaar, 1 tot 3 jaar of > 3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	< 1 jaar	Zie module	Zie module	Zie module	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

15

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

20

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Candidate predictors	Model development, performance and evaluation	Outcome measures and results	Comments Interpretation of model
Pepin, 2020	<p><u>Source of data and date:</u> Retrospective cohort, 2014-2017</p> <p><u>Setting/ number of centres and country:</u> 147 hospitals (public, private, and academic), USA</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> Not reported.</p>	<p><u>Recruitment method:</u> American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) database</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> Patients undergoing benign hysterectomies initiated with laparoscopy, by gynaecologists</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - Women <18 years of age. - any other hysterectomy (vaginal, abdominal, etc.)</p> <p><u>Treatment received?</u> Laparoscopic hysterectomy</p> <p><u>Participants:</u> Derivation:</p>	<p>Describe candidate predictors and method and timing of measurement: <u>Predictor 1: Age</u> <u>Predictor 2: Race</u> <u>Predictor 3: BMI</u> <u>Predictor 4: Parity</u> <u>Predictor 5: history of laparotomy</u> <u>Predictor 6: history of pelvic surgery</u> <u>Predictor 7: predicted uterine weight</u> <u>Predictor 8: ASA class</u></p> <p><u>Number of participants with any missing value⁴?</u> Not reported</p> <p><u>How were missing data handled?</u> Complete case analysis</p>	<p><u>Development Modelling method:</u> manual backward elimination regression technique; for multivariate logistic regression</p> <p><u>Performance Calibration measures⁷ and 95%CI:</u> calibration table and plot (observed vs expected) included.</p> <p><u>Discrimination measures⁸ and 95%CI:</u> The c-statistics for the derivation and validation cohorts were 0.62 and 0.62, respectively</p> <p><u>Classification measures⁹:</u> not reported</p> <p><u>Evaluation Method for testing model performance¹⁰:</u> internal</p>	<p><u>Type of outcome:</u> combined</p> <p><u>Definition and method for measurement of outcome:</u> Complications: - Intraoperative complications: conversion to open procedure and operative time greater than 4 hours. - Postoperative complications were defined as blood transfusion reoperation, failure to wean from intubation, need for re-intubation, readmission within 30 days, wound infection, wound dehiscence, pelvic infection, bowel obstruction, fistula formation, and major medical complications</p> <p><u>Endpoint or duration of follow-up:</u> 30 days after surgery</p> <p><u>Number of events/outcomes:</u> Derivation: 2,329 (14.1%) Validation: 2,308 (13.9%) Total patients with event: N=4595</p> <p>RESULTS <u>Multivariable model¹¹:</u> OR (95%CI, p-value) <u>Age:</u> 1.02 (1.01-1.02, p<.001) <u>BMI:</u> 1.002 (0.996-1.008, p=.5000) <u>Race</u> (white is referent)</p>	<p><u>Interpretation:</u> Useful for practice, well calibrated for all risk groups.</p> <p><u>Comparison with other studies?</u> Only study with internal validation of model. Large study. Comparable results.</p> <p><u>Generalizability?</u> Good, very large cohort, although BMI is rather high, groups are comparable.</p>

		<p>n=16,520 Validation: n=16,603 Total: n=32,753</p> <p>Mean age \pm SD: Derivation: 47.3 yrs \pm 10.4 Validation: 47.2 yrs \pm 10.4</p> <p>BMI mean \pm SD Derivation: 31.1 \pm 8.0 Validation: 31.1 \pm 8.0</p>			<p>Black: 1.34 (1.19-1.52, p<.001) Other: 1.18 (1.03-1.34, p=.0170) <u>Parity</u>: 1.07 (1.04-1.11, p<.001) <u>Prior laparotomy</u>: 1.21 (1.10-1.34, p<.001) <u>Predicted uterine weight</u>: 1.002 (1.001-1.002, p<.001) <u>ASA class</u> (1 is referent) 2. 1.31 (1.09-1.57, p=0.0030) 3. 1.62 (1.31-1.99, p<.001) 4. 2.72 (1.65-4.49, p<.001)</p> <p><u>Alternative presentation of final model</u>¹²: in calibration table; risk category and predicted complications (%)</p> <table> <tr> <td>0%-7.5%:</td> <td>6.7%</td> </tr> <tr> <td>7.6%-10%:</td> <td>8.9%</td> </tr> <tr> <td>10.1%-12.5%:</td> <td>11.3%</td> </tr> <tr> <td>12.6%-15%:</td> <td>13.6%</td> </tr> <tr> <td>15.1%-20%:</td> <td>17.0%</td> </tr> <tr> <td>>20%:</td> <td>26.4%</td> </tr> </table>	0%-7.5%:	6.7%	7.6%-10%:	8.9%	10.1%-12.5%:	11.3%	12.6%-15%:	13.6%	15.1%-20%:	17.0%	>20%:	26.4%	
0%-7.5%:	6.7%																	
7.6%-10%:	8.9%																	
10.1%-12.5%:	11.3%																	
12.6%-15%:	13.6%																	
15.1%-20%:	17.0%																	
>20%:	26.4%																	

Table of quality assessment – prediction modelling studies

(The criteria used in this checklist are based on PROBAST version 15/05/2019)

Study reference (first author, year of publication) Classification	Participant selection 1) Appropriate data sources? ² 2) Appropriate in- and exclusion? Risk of bias: low/high/unclear	Predictors 1) Assessed similar for all participants? 2) Assessed without knowledge of outcome? 3) Available at time the model is intended to be used? Risk of bias: low/high/unclear	Outcome 1) Pre-specified or standard outcome definition? 2) Predictors excluded from definition? 3) Assessed similar for all participants? 4) Assessed without knowledge of predictors? 5) Time interval between predictor and outcome measurement appropriate? Risk of bias: low/high/unclear	Analysis 1) Reasonable number of participants with event/outcome? 2) All enrolled participants included in analysis? 3) Missing data handled appropriately? 4) No selection of predictors based on univariate analysis? 5) Relevant model performance measures evaluated appropriately? ³ 6) Accounted for model overfitting ⁴ and optimism? 7) Predictors and weights correspond to results from multivariate analysis? Risk of bias: low/high/unclear	Overall judgment <i>High risk of bias: at least one domain judged to be at high risk of bias.</i> <i>Model development only: high risk of bias.</i> Risk of bias: low/high/unclear
Lim, 2016 Development of model only	1) yes 2) yes RoB: low	1) yes 2) yes 3) yes RoB: low	1) yes 2) yes 3) yes 4) yes 5) yes RoB: low	1) yes 2) yes 3) yes 4) yes 5) unclear 6) unclear 7) yes RoB: unclear	High (model development only)
Pepin, 2020	1) yes 2) yes	1) yes 2) yes	1) yes 2) yes	1) yes 2) yes	Low

Development and internal validation of model		3) yes	3) yes 4) yes 5) yes	3) unclear 4) yes 5) yes 6) unclear 7) yes	
	RoB: low	RoB: low	RoB: low	RoB: unclear	
Saito, 2017 Development of model only	1) yes 2) yes	1) yes 2) yes 3) yes	1) yes 2) yes 3) yes 4) yes 5) yes	1) yes 2) yes 3) unclear 4) yes 5) unclear 6) unclear 7) yes	High (model development only)
	RoB: low	RoB: low	RoB: low	RoB: unclear	
Song, 2012 Development of model only	1) yes 2) yes	1) yes 2) yes 3) yes	1) yes 2) yes 3) yes 4) yes 5) yes	1) yes 2) yes 3) unclear 4) no 5) unclear 6) unclear 7) yes	High (model development only)
	RoB: low	RoB: low	RoB: low	RoB: unclear	
Leonard, 2005 Development of model only	1) yes 2) yes	1) yes 2) yes 3) yes	1) yes 2) yes 3) yes 4) yes 5) yes	1) yes 2) yes 3) unclear 4) no 5) unclear 6) unclear 7) yes	High (model development only)
	RoB: low	RoB: low	RoB: low	RoB: unclear	

Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Abo, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Agarwal, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Agrawal, 2018	Wrong outcome, no multivariate analysis
AlAshqar, 2021	Wrong outcome
Albright, 2016	Wrong outcome, no predictors
Asoğlu, 2016	Wrong outcome, no patient characteristics
Auclair, 2019	Wrong publication type
Baekelandt, 2017	Wrong outcome, no predictors
Barber, 2016	Wrong outcome, no patient characteristics
Barber, 2018	Wrong outcome, no patient characteristics
Beck, 2016	Wrong population, included malignancies
Behbehani, 2020	Wrong outcome, no predictors
Borendal Wodlin, 2020	wrong outcome, influence of complications on state of health
Bulimar, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Buono, 2021	Wrong outcome, no multivariate analysis
Cassling, 2019	Wrong outcome, time of operation
Chichura, 2020	Wrong outcome, no multivariate analysis
Chrysostomou, 2021	Wrong outcome, comparison of techniques
Danilyants, 2019	Wrong outcome, no multivariate analysis
Driessen, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Eggemann, 2018	Wrong outcome, no multivariate analysis
Ersoy, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Fonseca, 2017	Wrong outcome, no predictors
Gingold, 2019	Wrong outcome, no predictors
Hesselman, 2017	Wrong outcome, route of hysterectomy in model
Jeppson, 2017	Wrong outcome, no multivariate analysis
Kaya, 2021	Wrong outcome, no multivariate analysis
Keurentjes, 2018	wrong population: includes also malignancies
Kim, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Kives, 2018	Wrong publication type
Ko, 2021	Wrong outcome, route of hysterectomy in model
Kotb, 2016	Wrong outcome, comparison of techniques
Kulvanitchaiyanunt, 2019	Wrong population, included malignancies
Lai, 2016	Wrong population, wrong outcome
Lee, 2019	wrong outcome, comparison of techniques
Lefebvre, 2018	Wrong publication type
Lindquist, 2017	Wrong outcome, no multivariate analysis
Louie, 2018	Wrong outcome, adjusted model
Lowenstein, 2021	Wrong outcome, comparison of techniques
Luciano, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Macciò, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Maclaran, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Mallick, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Matsuo, 2021	Wrong outcome, no information on outcome
Mereu, 2018	Wrong outcome, no multivariate analysis
Michael, 2020 Jun	Wrong outcome, no multivariate analysis
Michener, 2021	Wrong outcome, no predictors
Minas, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Murji, 2019	Wrong publication type
Naveiro-Fuentes, 2017	Wrong outcome, surgical site
Neis, 2016 .	Wrong outcome, no predictors
Neis, 2015	Wrong publication type
Nulens, 2021	Wrong outcome, no multivariate analysis
Parveen, 2019	Wrong population, wrong outcome
Price, 2017	Wrong outcome, no multivariate analysis
Puisungnoen, 2020	Wrong outcome, no multivariate analysis
Rademaker, 2019	Wrong outcome, no multivariate analysis

Radosa, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Rajakumar, 2018	Wrong outcome, no multivariate analysis
Rossitto, 2017	Wrong outcome, no multivariate analysis
Sandberg, 2017	Wrong outcome, no predictors
Sailofsky, 2021	Wrong outcome, route of hysterectomy in model
Sanei-Moghaddam, 2018	Wrong outcome, no multivariate analysis
Sarkar, 2020	Wrong outcome, no multivariate analysis
Schmitt, 2017	Wrong outcome, predicts route of hysterectomy
Schmitt, 2017	Wrong outcome, no multivariate analysis
Schmitt, 2019	Wrong outcome, no multivariate analysis
Schmitt, 2020	Wrong outcome, route of hysterectomy
Shah, 2016	Wrong outcome, no information on outcome
Skinner, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Swenson, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Terzi, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Traylor, 2020	Wrong outcome, no multivariate analysis
Uccella, 2018	Wrong outcome, route of hysterectomy in model
Waldman, 2018	Wrong outcome, no multivariate analysis
Wasson, 2016	Wrong outcome, no information on outcome
Wolfe, 2018	Wrong outcome, no multivariate analysis
Xiong, 2019	Wrong outcome, no multivariate analysis
Yavuzcan, 2016	Wrong outcome, no multivariate analysis
Yong, 2019	Wrong publication type
Zhu, 2020	Wrong outcome, route of hysterectomy in model

Literatuur zoekstrategie

Algemene informatie

Richtlijn: Laparoscopische Hysterectomie voor benigne indicaties, onderdeel van het 24-modules project (Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules)	
Uitgangsvraag: Welke indicaties, patiënt- of uteriene kenmerken bepalen de benaderingswijze (vaginaal/abdominaal/laparoscopisch)? adenomyose/myomen/carcinoom/uterus grootte of mobiliteit)	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 11-03-2021
Periode: 2016 - heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online https://blocks.bmi-online.nl/ Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen: Voor deze vraag is gezocht op de onderdelen hysterectomie , benigne indicaties , de genoemde patiënten kenmerken en predictiemodellen . De sleutelartikelen 'Prospective Implementation and Evaluation of a Decision-Tree Algorithm for Route of Hysterectomy' en 'Outcomes of Vaginal Hysterectomy with and Without Perceived Contraindications to Vaginal Surgery' van Schmitt worden gevonden met de zoekopdracht. Het sleutelartikel 'Hysterectomy in very obese and morbidly obese patients: a systematic review with cumulative analysis of comparative studies' van Blikkendaal is van vóór 2016. Zou anders wel gevonden worden. Het sleutelartikel van 'Laparoscopic versus vaginal hysterectomy for benign indications in women aged 65 years or older: Propensity-matched analysis' is van vóór 2016. Zou anders wel gevonden worden.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 11-3-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en observationele studies over de indicaties of patiënten kenmerken die de benaderingswijze voor hysterectomie bepalen. De literatuurzoekactie leverde 717 unieke treffers op.	

5 Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	57	15	62
RCT	106	49	124

Observationeel	318	192	371
Overig	116	82	160
Totaal	597	338	717

Zoekstrategie

Embase

No.	Query	Results
#17	#14 OR #15 OR #16	481
#16	#10 AND #13 NOT (#14 OR #15)	318
#15	#10 AND #12 NOT #14	106
#14	#10 AND #11	57
#13	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6414454
#12	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2500470
#11	('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	533576
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2016-2021]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	597
#9	'benign neoplasm'/exp OR benign:ti,ab,kw OR benignant:ti,ab,kw	889774
#8	'contraindication'/exp OR contraindication*:ti,ab,kw OR 'decision tree'/exp OR 'algorithm'/exp OR 'decision support system'/exp OR 'clinical decision making'/exp OR 'prediction model'/exp OR 'decision tree*':ti,ab,kw OR 'decision support system*':ti,ab,kw OR algorithm*:ti,ab,kw OR 'clinical decision making':ti,ab,kw OR 'prediction model*':ti,ab,kw OR 'propensity score'/exp OR 'propensity score*':ti,ab,kw OR 'outcome assessment'/exp OR 'prediction'/exp OR 'predictive validity'/exp OR 'predictive value'/exp OR 'prognosis'/exp OR 'risk assessment'/exp OR 'risk factor'/exp OR (((risk* OR prognos* OR predicti*) NEAR/3 factor*):ti,ab,kw) OR ((risk NEAR/3 assess*):ti,ab,kw) OR predictor*:ti,ab,kw OR 'validation study'/exp OR (((validated OR validation) NEAR/3 (model* OR study OR studies)):ti,ab,kw)	4602005
#7	'endometriosis'/exp OR endometriosis:ti,ab,kw OR 'adenomyosis'/exp OR 'adenomyosis':ti,ab,kw OR adenomyomatosis:ti,ab,kw OR 'endometrial adenoma*':ti,ab,kw OR 'myoma'/exp OR fibroid*:ti,ab,kw OR fibromyoma*:ti,ab,kw OR fibroma*:ti,ab,kw OR leiomyoma*:ti,ab,kw OR myoma:ti,ab,kw OR 'uterus weight'/exp OR ((uterus NEAR/2 (weight OR size*)):ti,ab,kw) OR 'pelvic organ prolapse'/exp OR	9606271

	(((uterus OR uterine OR uteri) NEAR/3 (prolaps* OR descen* OR dehiscence OR mobility)):ti,ab,kw) OR 'obesity'/exp OR obese*:ti,ab,kw OR obesit*:ti,ab,kw OR overweight*:ti,ab,kw OR 'over weight*':ti,ab,kw OR 'body mass'/exp OR bmi:ti,ab,kw OR 'body mass index':ti,ab,kw OR 'body weight'/de OR 'abdominal surgery'/exp OR (((abdomen OR abdominal) NEAR/2 (surger* OR operation*)):ti,ab,kw) OR 'abdominal scar*':ti,ab,kw OR 'loop electrosurgical excision'/exp OR 'uterine cervix conization'/exp OR (((cervix OR cervical) NEAR/3 (surger* OR conisation OR conization)):ti,ab,kw) OR 'loop electrosurgical excision*':ti,ab,kw OR 'cervical loop excision*':ti,ab,kw OR 'cesarean section'/exp OR cesarea*:ti,ab,kw OR caesarea*:ti,ab,kw OR cesaria*:ti,ab,kw OR caesaria*:ti,ab,kw OR 'c section*':ti,ab,kw OR ((abdominal NEAR/3 (deliver* OR birth* OR childbirth*)):ti,ab,kw) OR 'parity'/exp OR parity:ti,ab,kw OR 'vaginal delivery'/exp OR (((vaginal OR natural) NEAR/3 (birth* OR deliver* OR childbirth*)):ti,ab,kw) OR 'age'/exp OR 'aged'/exp OR 'postmenopause'/exp OR 'menopause'/exp OR age*:ti,ab,kw OR postmenopaus*:ti,ab,kw OR menopaus*:ti,ab,kw	
#6	'hysterectomy'/exp/mj OR hysterectom*:ti,ab,kw	6465

Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	6 not (10 or 11 or 12)	82
12	(6 and 9) not (10 or 11)	192
11	(6 and 8) not 10	49
10	6 and 7	15
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort*.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/	3804060
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2273129
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection"):ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria"):ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis"):ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)):ab. or (metasynthes* or meta-synthes*):ti,ab,kf.	506837
6	limit 5 to (english language and yr="2016 -Current")	338
5	1 and 2 and 3 and 4	1128
4	exp Contraindications/ or exp Decision Trees/ or exp Algorithms/ or exp Decision Support Systems, Clinical/ or exp Clinical Decision-Making/ or exp Decision Support Techniques/ or exp Predictive Value of Tests/ or contraindication*.ti,ab,kf. or 'decision tree*'.ti,ab,kf. or 'decision support system*'.ti,ab,kf. or algorithm*.ti,ab,kf. or 'clinical decision making'.ti,ab,kf. or 'prediction model*'.ti,ab,kf. or exp Propensity Score/ or 'propensity score*'.ti,ab,kf. or exp Patient Outcome Assessment/ or exp Outcome Assessment, Health Care/ or exp Clinical Decision Rules/ or exp Prognosis/ or exp Risk Assessment/ or exp Risk Factors/ or ((risk* or prognos* or predicti*) adj3 factor*).ti,ab,kf. or (risk adj3 assess*).ti,ab,kf. or predictor*.ti,ab,kf. or exp Validation Study/ or ((validated or validation) adj3 (model* or study or studies)):ti,ab,kf.	3954109
3	exp endometriosis/ or endometriosis.ti,ab,kf. or exp Adenomyosis/ or 'adenomyosis'.ti,ab,kf. or adenomyomatosis.ti,ab,kf. or 'endometrial adenoma*'.ti,ab,kf. or exp Leiomyoma/ or exp Myoma/ or fibroid*.ti,ab,kf. or fibromyoma*.ti,ab,kf. or fibroma*.ti,ab,kf. or leiomyoma*.ti,ab,kf. or myoma.ti,ab,kf. or (uterus adj2 (weight or size*)):ti,ab,kf. or exp Pelvic Organ Prolapse/ or ((uterus or uterine or uteri) adj3 (prolaps* or descen* or dehiscence or	11418544

	mobility)).ti,ab,kf. or exp *Overweight/ or obese*.ti,ab,kf. or obesit*.ti,ab,kf. or overweight*.ti,ab,kf. or 'over weight*'.ti,ab,kf. or exp Body Mass Index/ or BMI.ti,ab,kf. or 'body mass index'.ti,ab,kf. or exp Body Size/ or exp Parity/ or parity.ti,ab,kf. or exp Delivery, Obstetric/ or exp Parturition/ or ((vaginal or natural) adj3 (birth* or deliver* or childbirth*)).ti,ab,kf. or exp Age Groups/ or exp Aged/ or exp Menopause/ or age*.ti,ab,kf. or postmenopaus*.ti,ab,kf. or menopaus*.ti,ab,kf.	
2	(benign or benignant).ti,ab,kf.	231824
1	exp Hysterectomy/ or hysterectom*.ti,ab,kf.	49873

Bijlage Overzicht modules ter commentaar in sets

Richtlijnmodule	Set
Premenstrueel syndroom (PMS)	
PMS Hoofdstuk 3 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom	Set 1
PMS Module 4.1 Ovulatie remming door OAC bij vrouwen met PMS	Set 2
PMS Module 4.2 Ovulatie remming door GnRH bij vrouwen met PMS	Set 1
PMS Module 4.5 Ovulatie remming door salpingo-oöfrectomie bij vrouwen met PMS	Set 2
PMS Module 4.6 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS	Set 2
PMS Module 4.8 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS	Set 1
Primaire amenorroe (PA)	
PA Module 2.3 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA)	Set 2
PA Module 3.2 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD)	Set 2
PA Module 3.3 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD)	Set 2
Urine-incontinentie bij vrouwen (UI bij vrouwen)	
UI Hoofdstuk 17 Medicatie bij aandrangincontinentie	Set 2
UI Module 18.2 TENS en PTNS bij aandrangincontinentie	Set 1
UI Module 18.3 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie	Set 2
UI Module 18.6 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie	Set 2
Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)	
HMB Module 7.1.7 Laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met myomen	Set 1
HMB Module 7.1.8 MRgFUS versus hysterectomie bij vrouwen met myomen	Set 1
Totaal ruptuur (TR)	
TR Module 2.1 Routinematige episiotomie bij kunstverlossing ter voorkoming van totaal ruptuur	Set 3
TR Module 2.2 Preventieprogramma (training zorgverlener) ter voorkoming van totaal ruptuur	Set 3
TR Module 3.1 Endoanale echo en manometrie bij een volgende zwangerschap na eerdere totaal ruptuur	Set 3
TR Hoofdstuk 6 Counseling bij een volgende zwangerschap na eerdere totaal ruptuur	Set 3
Laparoscopische hysterectomie (LH)	
LH Hoofdstuk 14 Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie	Set 2
LH Hoofdstuk 15 V-NOTES	Set 1
LH Hoofdstuk 16 Converteren bij vaginale hysterectomie	Set 1

5

Nummer	Organisatie	Module	Pagina	Regel	Commentaar	Reactie werkgroepleden
1	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	Algemene inleiding en achtergrond, samenstelling van de werkgroep, samenvatting voor zorgverleners en verantwoording P4 - P20	1	1	Er staat: In samenwerking met KNOV (als 2e). Echter zie ik verder nergens betrokkenheid van de KNOV in deze modules. Hoe kan er dan staan dat het in samenwerking met de KNOV is?	KNOV heeft inderdaad alleen betrokkenheid gehad bij de totaalruptuur-modules die in set-3 aan bod komen. Wij hebben de KNOV hier verwijderd.
2	KNGF - Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie	Algemene inleiding en achtergrond, samenstelling van de werkgroep, samenvatting voor zorgverleners en verantwoording P4 - P20	1	30	Wijziging in: Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) & Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)	Gewijzigd.
3	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	Algemene inleiding en achtergrond, samenstelling van de werkgroep, samenvatting voor zorgverleners en verantwoording P4 - P20	6	15	Ten opzichte van	Gewijzigd.
4	NVK - Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde	Algemene inleiding en achtergrond, samenstelling van de werkgroep, samenvatting voor zorgverleners en verantwoording P4 - P20	7	14	Is/komt er een lijst met afkortingen?	Een afkortingenlijst kan handig zijn bij een gehele richtlijn, maar dit betreft een modulaire herziening van verschillende richtlijnen.
5	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	Bijlagen bij modules P131 - P239	132	0	PMS p132 ev Geen commentaar maar een opmerking: vergelijkend onderzoek tussen de diverse behandelingsopties van PMS is erg lastig, vanwege het betrekkelijke lage voorkomen, de grote onderlinge verschillen tussen de vrouwen met PMS, de grote verschillen in de aard, de duur en de heftigheid van de symptomen en de variaties die per cyclus kunnen voorkomen.	Dankuwel, dit is toegevoegd bij de kennislacune van deze module.
6	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PMS Module 2 Ovulatiereguleerders door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS P22 - P26	6	25	Adviseer bij voorkeur een 2de generatie OAC of OAC met drospirenon als behandeling van premenstruele klachten Adviseer als behandeling van premenstruele klachten bij voorkeur 2e generatie OAC en eventueel, of als nodig OAC met drospirenon. Graag tekst aanpassen ivm rekening houden met de extra kosten en t.o.v. 2e generatie OAC iets verhoogd DVT-risico Wat is de reden dat er niet explicieter wordt genoemd dat het risico op DVT bij drospirenon pillen hoger is dan bij niet -d-pillen ?	Verhoogd risico op trombose staat beschreven bij de onderbouwing voor de aanbeveling (p.26,r.16). Kostenverschil tussen 2de en 3de generatiepil mag als algemeen bekend worden beschouwd.

7	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PMS Module 5 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS P27 - P31	6	32	<p>Suggestie voor tekst aanpassing: Geef SSRI's, bij voorkeur, in de luteale (symptomatische) fase. Een continue dosering wordt gezien als alternatief. Schrijf, bij behandeling van ernstige PMS, SSRI's in een lage dosering voor en verhoog deze alleen bij uitblijvend of onvoldoende effect. Maak samen met de patiënte een afweging tussen verwacht effect en mogelijke bijwerkingen. Geef SSRI's, bij voorkeur, in de luteale (symptomatische) fase. Een continue dosering wordt gezien als alternatief. Stel, zo nodig, de medicatie bij, afgestemd op de individuele patiënt, op basis van voorkeur, klachtenreductie en bijwerkingen. Bij gebruik van antidepressiva is er geen aanbeveling om bepaalde SSRI's (zoals venlafaxine) te mijden gezien erg nare en moeilijk afbouwen, kan hierover nog een uitspraak gedaan worden?</p>	Wij denken dat hier geen evidence voor is. M.b.t. type SSRI doet de literatuur geen uitspraak. Dus op basis van bekendheid met het middel zouden wij zeggen. We willen niet ineens bepaalde SSRI's uitsluiten. We kunnen nog iets toevoegen als bij twijfel voor het soort SSRI overleg met de huisarts of een psychiater oid. We zouden de behandelaar graag de ruimte geven om te werken met middelen waar ze ervaring mee hebben.
8	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	9	32	<p>Vanaf aanbeveling 2: Adviseer herhaalde bloeddrukcontrole bij voorschrijven van mirabegron. Wie gaat dat doen? De huisarts of specialist? Ons voorstel: de voorschrijvend arts controleert de bloeddruk</p>	De voorschrijvend arts wijst patienten tijdens gebruik van mirabegron op de noodzaak van bloeddrukcontrole
9	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	Startpagina - Premenstrueel syndroom (PMS) P21	21	1	<p>PMS: Ik mis aanbevelingen over de modules heen: Wat kan nu algemeen aanbevolen worden aan vrouwen met PMS? Wat heeft de voorkeur boven wat? Welke methodes kunnen besproken worden, wat zijn de verschillen? En is bijv. psychische hulp hierbij ook nog een mogelijke behandeling?</p>	Het betreft een modulaire herziening van de richtlijn PMS. Voor de gehele richtlijn kunt u kijken op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/premenstrueel_syndroom/premenstrueel_syndroom_-_startpagina.html
10	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	Startpagina - Premenstrueel syndroom (PMS) P21	21	30	<p>Naar schatting ongeveer 5 procent (ik mis hier een bron)</p>	Pearlstein T. Prevalence, impact on morbidity, and disease burden. In: PM O'Brien, AJ Rapkin, PJ Schmidt, editors. The Premenstrual Syndromes: PMS and PMDD. Boca Raton, FL, USA: CRC Press; 2007. p. 37– 47. uit de RCOG richtlijn.
11	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 2 Ovulatie remming door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS P22 - P26	22	1	<p>Algemene tevredenheid/welbevinden van de vrouw bewust niet geïncludeerd? (pico)</p>	We gebruiken de internationale literatuur. Daar worden deze symptomen gebruikt in de evaluatie.
12	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 2 Ovulatie remming door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS P22 - P26	24	35	<p>30 ug --> 30µg?</p>	Dit is gewijzigd.
13	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 2 Ovulatie remming door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS P22 - P26	25	1	<p>Aanbeveling 2: Het is handig als de risico's op DVT met en zonder drospirenon ook in de aanbeveling beschreven staan, zodat de lezer daar niet naar hoeft te zoeken. Is er een groot verschil in risico met en zonder drospirenon?</p>	De tromboserisico's van Drospirenon staan beschreven in de NHG-standaard Anticonceptie. Wij geven er de voorkeur aan om hier naar te verwijzen omdat hier regelmatig nieuwe inzichten over komen, en de cijfers die we nu melden dan niet meer zouden kloppen. De toevoeging is gedaan bij de toelichting van de aanbeveling.

14	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 2 Ovulatie­remming door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS P22 - P26	25	1	De literatuur is vrij onzeker, gezien de kwaliteit van de studies, over de effectiviteit. Mijns inziens moet dat met de cliënt besproken worden. Daarnaast moeten de nadelen (bijwerkingen én langetermijn risico's van OAC) besproken worden, zodat een afweging gemaakt kan worden tussen voor- en nadelen voor de patiënt.	Literatuur is inderdaad wisselend, maar volgens ons zit die nuance voldoende in de richtlijn. Het is duidelijk dat de behandelingen beperkt effect hebben, en niet bij iedereen. En dat het goed is om na starten van een behandeling te evalueren.
15	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 2 Ovulatie­remming door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS P22 - P26	25	14	Ten opzichte van	Dit is gewijzigd.
16	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PMS Module 2 Ovulatie­remming door orale anticonceptiva (OAC) bij vrouwen met PMS P22 - P26	25	23	Adviseer bij voorkeur een 2de generatie OAC of OAC met drospirenon als behandeling van premenstruele klachten Adviseer als behandeling van premenstruele klachten bij voorkeur 2e generatie OAC en eventueel, of als nodig OAC met drospirenon. Graag tekst aanpassen ivm rekening houden met de extra kosten en t.o.v. 2e generatie OAC iets verhoogd DVT-risico Wat is de reden dat er niet explicieter wordt genoemd dat het risico op DVT bij drospirenon pillen hoger is dan bij niet -d-pillen ?	Dubbel.
17	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 5 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS P27 - P31	27	1	Je vergelijkt medicatie met Niet medicatie (niet verschillende medicatie t.o.v. elkaar)...dan komt (logischerwijs) medicatie mogelijk altijd beter uit...	Als ik de opmerking goed begrijp, wordt wellicht bedoeld op een placebo effect? Dat klopt dan weer niet met de placebo gecontroleerde onderzoeken.
18	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 5 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS P27 - P31	28	20	Spatie ontbreekt 134 women).The effect size	Dit is gewijzigd.
19	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 5 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS P27 - P31	29	1	Ik mis een beschrijving van de klinische relevantie van het effect in reductie van PMS-klachten, aangezien in de aanleiding beschreven staat dat uit de praktijk blijkt dat er weinig effect wordt ervaren. Is het effect in klinische studies misschien niet klinisch relevant genoeg? Ook in de 2e aanbeveling mis ik dit. Een vraag die bij patiënten zal leven is: hoe groot is het te verwachten effect? Is het voldoende om als nadeel de bijwerkingen te aanvaarden?	Een gepoold gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) van -0,65 duidt op matig effectgrootte volgens Cohen's d-criteria. Een matige effectgrootte suggereert een significant en betekenisvol verschil tussen de groepen die worden vergeleken. Daarom zou in de context van klinische relevantie dit verschil als klinisch relevant worden beschouwd.
20	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 5 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS P27 - P31	31	1	1e aanbeveling: Wanneer is een continue dosering geïndiceerd? Oftewel: Wanneer is een alternatief nodig? Ik vind dit onduidelijk.	Het antwoord op deze vraag komt niet naar voren uit de literatuur. In de praktijk zijn redenen voor continu in plaats van luteaal gebruik; een irregulaire cyclus en daardoor onvoldoende duidelijkheid over het startmoment of een individuele voorkeur voor continu gebruik of onvoldoende effect van gebruik in de luteale fase. De tekst is aangepast onder 'waarden en voorkeuren van patiënten'.

21	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PMS Module 5 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS P27 - P31	31	12	<p>Suggestie voor tekst aanpassing: Geef SSRI's, bij voorkeur, in de luteale (symptomatische) fase. Een continue dosering wordt gezien als alternatief. Schrijf, bij behandeling van ernstige PMS, SSRI's in een lage dosering voor en verhoog deze alleen bij uitblijvend of onvoldoende effect. Maak samen met de patiënte een afweging tussen verwacht effect en mogelijke bijwerkingen. Geef SSRI's, bij voorkeur, in de luteale (symptomatische) fase. Een continue dosering wordt gezien als alternatief. Stel, zo nodig, de medicatie bij, afgestemd op de individuele patiënt, op basis van voorkeur, klachtenreductie en bijwerkingen. Bij gebruik van antidepressiva is er geen aanbeveling om bepaalde SSRI's (zoals venlafaxine) te mijden gezien erg nare en moeilijk afbouwen, kan hierover nog een uitspraak gedaan worden?</p>	In de literatuur hebben we geen informatie gevonden over verschillen tussen de SSRI's met betrekking tot klachten tijdens afbouwen. We kunnen een uitspraak hierover dan ook niet onderbouwen. Dit behoort tot het domein van ervaring van de voorschrijver en daarmee stellen wij voor de tekst niet te wijzigen.
22	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 7 Ovulatiereguleerders door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS P32 - P35	33	1	Regel 19 t/m 28 zijn in tegenspraak met de aanbeveling die hierover wordt gedaan, namelijk om toch GnRH toe te passen voorafgaand aan een operatie. De tekst lijkt hier juist te beschrijven dat dit niet zinvol is, terwijl het wel wordt aanbevolen.	Terechte opmerking, dank. We hebben tekst gewijzigd, waardoor de aanbeveling niet meer in tegenspraak is hiermee.
23	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PMS Module 7 Ovulatiereguleerders door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS P32 - P35	33	1	Eventueel hier toch nog kaderen hoe vaak dit gevraagd/uitgevoerd wordt? Om de relevantie van de vraag te staven.	Goede suggestie, doch een dergelijke prevalentiestudie/incidentiestudie is niet beschikbaar en zou alsnog uitgevoerd moeten worden.
24	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	Startpagina - Primaire Amenorrhoe (PA) P36 - P37	36	32	<p>Voor wie is de richtlijn bedoeld? Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met primaire amenorrhoe Het NHG verzoekt een regel op te nemen als: 'Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met primaire amenorrhoe.' Huisartsen hebben eigen richtlijnen, waaronder een NHG-Standaard Amenorrhoe. Primaire amenorrhoe is in principe een indicatie voor verwijzing. De leeftijd waarop verwijzing plaatsvindt, is afhankelijk van de bevindingen en de voorkeur van de patiënte.</p>	Dit is gewijzigd.
25	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	39	44	Spatie ontbreekt tussen ontbreekt.Naar	Gewijzigd.
26	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	39	44	Spatie ontbreekt ontbreekt.Naar aanleiding	Dubbel.
27	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	39	50	Micorgynon is merknaam dus ®-teken gebruiken	Gewijzigd.
28	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	40	30	De progesteronbelastingtest is relatief goedkoop : Provera 10 mg gedurende 10 dagen kost 1,30 euro. Dit is exclusief de kosten van de verstrekking en evt. een 1e afgifte (apotheker), misschien zelfs uit eigen risico (afhankelijk van leeftijd). Dit graag erbij vermelden.	Gewijzigd.

29	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	40	34	Provera is merknaam dus ®-teken gebruiken	Gewijzigd.
30	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	40	40	Ik mis een 'rationale' (of 'waarom deze aanbeveling') voorafgaand aan de uiteindelijke aanbevelingen. Op basis van (hetzelfde) gebrek aan evidence wordt nu een andere afweging gemaakt dan in de vorige versie van de richtlijn. -Initieel bloedonderzoek (gaat de PICO niet over) -Indien normaal initieel bloedonderzoek PBT ter overweging	De onderbouwing (rationale) is hier te vinden: Als er geen bloeding optreedt, is het mogelijk dat een anatomische afwijking van de genitalia interna de oorzaak is (Fritz & Speroff L., 2011), echter sluit dit een hypo-oestrogene oorzaak niet uit. Er is weinig literatuur beschikbaar over de voorspellende waarde van de belastingtesten. De progesteronbelastingtest correleert slecht met oestrogeenstatus, en de test resulteert mogelijk in een vertraging van het diagnostisch proces. De foutpositieve waarde is hoog: tot 20% van de vrouwen met een amenorroe en normale oestrogenen heeft geen onttrekkingsbloeding (Rarick, 1990). De foutnegatieve waarde is ook hoog: onttrekkingsbloedingen komen voor bij tot 40% van de vrouwen met amenorroe door stress, gewichtsverlies, overmatig bewegen of een hyperprolactinemie, waar oestrogeen productie is verlaagd (Nakamura, 1996), en tot 50% bij vrouwen met POI (Rebar, 1990).
31	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	2	2	Spatie ontbreekt tussen laboratoriumonderzoek.Dit	Gewijzigd.
32	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	0	0	Is er bewust voor gekozen om 'fysiologische (familiaire) late menarche' weg te laten als (vermoedelijke) diagnose bij niet afwijkende bevindingen bij jonge vrouwen (16 -18 jaar)?	Vertraagde puberteitsontwikkeling is opgenomen in stroomdiagram 2. Bij fysiologisch verlate menarche zien we ook verlate ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken, daarom is deze niet opgenomen in stroomdiagram 1.
33	NVK - Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde	PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA) P38 - P43	42	42	Kan in voorkomende gevallen een MRI overbodig worden gemaakt door niet in begin, maar later (na lab en gyn echo) alsnog een PBT te doen? Ik neem aan dat de compartimenten elders worden beschreven? Mogelijk dan niet nodig onderaan stroomdiagram, maar ter overweging. Überhaupt de 2 stroomdiagrammen zijn erg duidelijk en overzichtelijk, zeer nuttig in de spreekkamer	Nee, dat is niet zinvol, want de PBT is in dat geval niet onderscheidend. Bovendien wil je bij twijfel over de gynaecologische echo duidelijkheid verkrijgen over de inwendige genitalia.
34	NVK - Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde	PA Module 9 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD) P44 - P47	44	44	afkorting die ik tijdens het lezen van dit deel niet ben tegengekomen: op regels 39 wordt dit wel uitgeschreven	Gewijzigd.
35	NVK - Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde	PA Module 9 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD) P44 - P47	46	46	Niet uitgeschreven	Dubbel
36	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PA Module 9 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD) P44 - P47	46	30	Ik mis hier ook een 'rationale' (of 'waarom deze aanbeveling')	Er staat een rationale uitgeschreven boven de aanbeveling.

37	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PA Module 9 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid 46 patiënten met PA/DSD) P44 - P47	38	Voer een gonadectomie uit in een DSD-centrum bij patiënten met primaire amenorroe met aanwezigheid van Y-chromosomaal materiaal waarbij het risico op kiemceltumoren evident verhoogd is, zoals bij XY gonadale dysgenese en Y-cel lijn mozaïekvormen van Turnersyndroom' Hoe vaak wordt een gonadectomie gedaan voor deze indicatie in Nederland?	Een gonadectomie wordt zeer zelden gedaan. Dit is dan ook de reden om specifiek te verwijzen naar een DSD-centrum. Zowel voor het begeleiden van patiënten in het DSD-team, als ook de beoordeling door ondersteunende specialisten zoals radiologen en pathologen.	
38	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	PA Module 10 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD) P48 - P62	55	15	AbscessES? Het was één casus: "One patient developed a left tubal abscess 2 years after surgery. It was drained by laparoscopy and the left tube was removed, allowing a rapid recovery."	
39	KNGF - Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie	PA Module 10 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD) P48 - P62	60	40	Behandeloctie 'Frank dilatatie', wordt begeleidt door een arts. Hier ligt een rol voor de bekkenfysiotherapeut m.b.t. onder andere de uitleg, begeleiding, behoudt van motivatie bij eventuele bijkomende (pijn)klachten om de therapietrouw te bevorderen om deze behandelmethode zo succesvol mogelijk te laten verlopen Ook bij een neovagina kan de bekkenfysiotherapeut een meerwaarde geven op het gebied van uitleg, begeleiding bij de pijnklachten en mogelijkheid om gemeenschap (penetratie) te hebben. De bekkenfysiotherapeut kan op deze wijze de motivatie en therapietrouw bevorderen.	Ingevoegd op p.62
40	KNGF - Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie	PA Module 10 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD) P48 - P62	61	16	'Conservatieve therapie is, met goede medische (en indien nodig psychische) begeleiding voor veel patiënten veilig en haalbaar.' 'Gebruik bij voorkeur de methode Frank of de vaginale coïtus methode voor het creëren van een neovagina bij patiënten met vaginale agenese. Verwijs patiënten naar een ervaren en toegewijde hulpverlener voor de medische en psychosociale begeleiding'. In de (medische) begeleiding van de methode Frank of coïtus kan de bekkenfysiotherapeut een rol spelen op het gebied van onder andere de uitleg, begeleiding, behoudt van motivatie bij eventuele bijkomende (pijn)klachten om de therapietrouw te bevorderen om deze behandelmethode zo succesvol mogelijk te laten verlopen.	Ingevoegd op p.62
41	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	PA Module 10 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD) P48 - P62	61	29	Zie m'n eerdere opmerkingen, hier staat het wel: 'Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies'	De rationale is geen verplicht onderdeel en de kopjes worden daarom soms ook weggehaald als ze niet van toegevoegde waarde zijn.
42	KNGF - Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie	PA Module 10 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD) P48 - P62	61	37	Ook niet mee te worden gewogen dat = Ook dient mee te worden gewogen dat	Gewijzigd.

43	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	63	32	Voor wie is de richtlijn bedoeld? Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor vrouwen met urine-incontinentie Het NHG verzoekt deze regel aan te passen in: 'Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met urine-incontinentie.' Huisartsen hebben eigen richtlijnen, waaronder een NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen.	Gewijzigd.
44	KNGF - Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie	Startpagina - Urine-incontinentie (UI) bij vrouwen P63 - P64	63	51	Fysiotherapeuten = bekkenfysiotherapeuten	Gewijzigd.
45	Stichting Bekkenbodem4All	Startpagina - Urine-incontinentie (UI) bij vrouwen P63 - P64	64	0	Patientenorganisatie Stichting Bekkenbodem4All (i.p.v. SPB)	Gewijzigd.
46	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	65	1	pico: Allemaal merknamen dus *-teken gebruiken	Dit zijn geen merknamen.
47	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	65	1	Algemeen: Ook hier, waarom medicatie vergelijken met placebo....in deze heeft dit toch altijd effect t.o.v. 'niks doen'.?	De beste vergelijking zou zijn versus placebo medicatie, als dat er niet is, dan is medicatie vergeleken met geen-behandeling.
48	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	65	1	algemeen: Waar bakenen jullie af voor 'type' vrouwen? Wat met bevallen vrouwen die mogelijk nog aantal jaar last hebben? Zijn zij ook geïnccludeerd in deze search?	Alle vrouwen met urine-incontinentie die in aanmerking komen voor medicamenteuze behandeling zijn geïnccludeerd. Er zijn geen subgroepen geformuleerd voor 'type' vrouwen.
49	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	65	8	Bij de inleiding staat beschreven dat er vaak blaasttraining wordt toegepast bij urge-incontinentie (wat mij betreft eerste keus, icm bekkenfysiotherapie) en als er onvoldoende verbetering dan pas medicamenteus behandelen.	Dat is de strekking van de inleiding.
50	KNGF - Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	65	12	Medicament = medicamenten Eerst = eerstvolgende	Gewijzigd.
51	KNGF - Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	76	51	Opgewerkt = opgemerkt	Gewijzigd.
52	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	77	1	lijst geneesmiddelen: Allemaal merknamen dus *-teken gebruiken	Ingevoegd bij alle merknamen.
53	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	Startpagina - Urine-incontinentie (UI) bij vrouwen P63 - P64	78	1	Welke conservatieve behandeling wordt bedoeld in de eerste aanbeveling? Gaat het hier om fysiotherapie?	Blaasttraining/fysiotherapie.
54	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	78	1	Bij aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie staat vervolgens een RCT genoemd waarbij medicamenteuze behandeling vergeleken is met blaasttraining, maar was deze RCT niet voldoende valide en staat er vervolgens: r10-11 'conservatieve therapie zou een eerste stap kunnen zijn (voorstel: het is de eerste stap , zou kunnen weglaten) bij urge-incontinentie en valt echter buiten deze module. Waarom is er niet gekozen om juist dit wel uit te zoeken, maw waarom is medicamenteuze behandeling niet vergeleken met conservatieve behandeling? (eventueel in een andere module)	Medicatie versus conservatieve therapie was geen onderdeel van deze PICO. Medicatie wordt pas aangeboden na voorlichting, leefstijl en fysiotherapie (bekkenbodemspier-training, blaasttraining, biofeedback, elektrostimulatie), zie ook de volgorde van de module in de gehele richtlijn Urine-incontinentie bij vrouwen op de richtlijndatabase.
55	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie P65 - P80	78	35	'conservatieve' --> zet het wel erg in een duister hoekje, andere bewoording?	Hiermee wordt bedoeld: geen medicamenteuze of invasieve therapie.

56	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	UI Module 13 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie P81 - P93	81	1	algemeen: Je UV includeert mannen, je pico niet?	Deze zijn niet geïnccludeerd in de literatuuranalyse, maar de overwegingen bij 'aanvullende literatuur' wordt breder beschouwd dan alleen de literatuuranalyse.
57	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	UI Module 13 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie P81 - P93	91	0	P91 kader Is er ook bekend of de botox injectie meer of minder effect heeft als je (nog) geen medicamenteuze therapie hebt gegeven? Dus de effecten van botox injectie na falen van de conservatieve therapie (dit zou de keuze voor botox injectie versus medicamenteuze therapie kunnen ondersteunen) of is daar geen plaats voor gezien de bijwerkingen van botox injecties en de onbekende lange termijn effecten?	Dit was geen onderdeel van de PICO, dus hier kunnen wij helaas geen antwoord op geven.
58	NHG - Nederlands Huisartsen Genootschap	UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie P94 - P120	94	1	Mooi uitgewerkte module. Voor mij als huisarts is het belangrijk te weten: wanneer verwijs ik voor chirurgische interventie. Er is beargumenteerd gekozen in deze module voor vergelijking van de verschillende slings en niet de vergelijking met bekkenfysiotherapie. Ik verwijs (met name jonge vrouwen met stressincontinentie) laagdrempelig door voor chirurgische interventie, onafhankelijk van of ze bekkenfysiotherapie hebben gehad. Is er een uitspraak in deze module mogelijk over wat de plaatsbepaling van chirurgische interventie is tov bekkenfysiotherapie?	Chirurgische interventie versus conservatieve therapie (o.a. bekkenfysiotherapie) was geen onderdeel van deze uitgangsvraag, hier kunnen wij helaas geen antwoord op geven.
59	NVOG Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie	UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie P94 - P120	115	8	Er lijkt een tegenstrijdigheid te zijn in onderstaande regels: "kunnen we stellen dat retropubische, transobturator, single incision en fasciale slings even effectief zijn." even verderop in tabel staat aangegeven dat fasciesling minder effectief is. Op basis van het genoemde bewijs lijkt de stelling dat de fasciesling niet bewezen even effectief is als de synthetische slings het beste te passen. Advies om de tekst aan te passen voor een uniforme boodschap	Uit de figuur bij alinea 2.2 in de overwegingen is inderdaad niet op te maken dat er een verschil is in effectiviteit van de fasciesling versus retropubische. Dit is hier gewijzigd. In tabel 1 van de overwegingen is dit ook gewijzigd.
60	NVOG Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie	UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie P94 - P120	117	15	Er lijkt een tegenstrijdigheid te zijn in onderstaande regels: "kunnen we stellen dat retropubische, transobturator, single incision en fasciale slings even effectief zijn." even verderop in tabel staat aangegeven dat fasciesling minder effectief is. Op basis van het genoemde bewijs lijkt de stelling dat de fasciesling niet bewezen even effectief is als de synthetische slings het beste te passen. Advies om de tekst aan te passen voor een uniforme boodschap	Dubbel.

61	Stichting Bekkenbodem4All	UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie P94 - P120	117	36	Het aantal operaties / operateurs is afgenomen. Kan dit worden gekwantificeerd? Kan het ook zijn dat er per operateur minder ervaring is? Zo ja, kan dat worden gekwantificeerd en wat zijn de consequenties van de beperktere ervaring? NB Bovenstaande opmerkingen zijn ook van toepassing op de daaruit volgende aanbevelingen. In zijn algemeenheid: zijn de inzichten van de herziene richtlijn van EAU meegenomen? https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts	Dat kan op dit moment niet worden geconcretiseerd/gekwantificeerd.
62	Stichting Bekkenbodem4All	UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie P94 - P120	118	1	Het aantal operaties / operateurs is afgenomen. Kan dit worden gekwantificeerd? Kan het ook zijn dat er per operateur minder ervaring is? Zo ja, kan dat worden gekwantificeerd en wat zijn de consequenties van de beperktere ervaring? NB Bovenstaande opmerkingen zijn ook van toepassing op de daaruit volgende aanbevelingen. In zijn algemeenheid: zijn de inzichten van de herziene richtlijn van EAU meegenomen? https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts	Dubbel.
63	Stichting Bekkenbodem4All	UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie P94 - P120	118	7	'Dat betekent dat de ervaring van de operateur van belang is op de effectiviteit en veiligheid en dat het wenselijk is dat iedere operateur inzicht kan geven in de eigen behandelresultaten.' Hoe wordt dit geconcretiseerd? "Moet de patiënt hier zelf om vragen, of wordt dit bekend gemaakt tijdens / na consult? Is dit openbare informatie die je bv op website kan vinden? NB Bovenstaande opmerkingen zijn ook van toepassing op de daaruit volgende aanbevelingen. In zijn algemeenheid: zijn de inzichten van de herziene richtlijn van EAU meegenomen? https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts	Dat kan op dit moment niet worden geconcretiseerd/gekwantificeerd.
64	Stichting Bekkenbodem4All	UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie P94 - P120	118	9	'Bij de voorlichting van de patiënt over een invasieve behandeling voor stressincontinentie zal naast de sling chirurgie ook de bulkinjectietherapie moeten worden besproken' : hoe gaat de voorlichting er concreet uit zien? Zijn er kwaliteitseisen waar het voorlichtingsgesprek aan moet voldoen? NB Bovenstaande opmerkingen zijn ook van toepassing op de daaruit volgende aanbevelingen. In zijn algemeenheid: zijn de inzichten van de herziene richtlijn van EAU meegenomen? https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts	De kwaliteitseisen waar een voorlichtingsgesprek aan moet voldoen, wordt op dit moment niet geconcretiseerd. Dit valt buiten de scope van deze uitgangsvraag.

65	Stichting Bekkenbodem4All	UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie P94 - P120	118	10	<p>'en kan als de behandelaar deze techniek beheerst ook de fascie sling worden besproken.' Wat als de behandelaar de techniek niet beheerst? Wordt de techniek dan niet besproken, of komt dit standaard aan de orde en wordt de patient doorverwezen naar een behandelaar die de techniek wel beheerst?</p> <p>NB Bovenstaande opmerkingen zijn ook van toepassing op de daaruit volgende aanbevelingen.</p> <p>In zijn algemeenheid: zijn de inzichten van de herziene richtlijn van EAU meegenomen? https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts</p>	Fascie sling behoort niet tot de initiële keuze van chirurgie in Nederland. Alle mogelijke opties worden besproken met patient. Counseling wordt niet vastgelegd in deze richtlijn. Dat is aan de behandelaar zelf.
66	KNOV - Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen	Startpagina / Inleiding richtlijn Laparoscopische Hysterectomie P121 - P122	130	1	'Kaukasisch' is geen geaccepteerde term meer, gebruik liever migratieachtergrond, of Westers versus niet-Westers.	Er is wel onderzocht dat mensen met een donkerdere huidskleur vaker een uterus myomatosus hebben. Na overleg met de werkgroep 'diversiteit en inclusiviteit' van het Kennisinstituut is er gekozen voor de term 'mensen van kleur'.