

5

# Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules

10

## Set 1

15

20

### **INITIATIEF**

25 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

### **IN SAMENWERKING MET**

Bekkenbodem4All (BB4All)

Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)

30 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Nederlandse Vereniging voor Bekkenfysiotherapie (NVFB)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP)

Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)

35 Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)

Patiëntfederatie Nederland (PFN)

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

### **MET ONDERSTEUNING VAN**

40 Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

### **FINANCIERING**

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

45

## Colofon

Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules – Set 1

© 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
	Verantwoording.....	6
5	Startpagina - Premenstrueel syndroom (PMS) .....	21
	PMS Module 1 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom .....	22
	PMS Module 3 en 4 Ovulatie remming door GnRH bij vrouwen met PMS .....	30
	PMS Module 6 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS .....	39
	Startpagina - Urine-incontinentie (UI) bij vrouwen .....	49
10	UI Module 12 TENS en PTNS bij aandrangincontinentie... Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd. Startpagina - Hevig menstrueel bloedverlies (HMB) .....	66
	HMB Module 15 Laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met myomen .....	69
	HMB Module 16 MRgFUS versus hysterectomie bij vrouwen met myomen .....	79
15	Startpagina / Inleiding richtlijn Laparoscopische Hysterectomie .....	87
	LH Module 23 V-NOTES .....	89
	LH Module 24 Converteren bij vaginale hysterectomie.....	108
	Bijlagen bij modules.....	112
20	Overzicht modules ter commentaar in sets .....	215

## 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 Vlaardingebroek, kinderarts-endocrinoloog, LUMC te Leiden, NVK

### 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

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

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

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

### Clusterwerkgroep Urine-incontinentie bij vrouwen

30 Adamse C. (Corine), bekkenfysiotherapeut en klinisch epidemioloog, Antonius Ziekenhuis te Sneek, NVFB/KNGF

Bosch M. (Marlies), patiëntvertegenwoordiger, Bekkenbodem4all

Dos Santos A. (Ana), bekkenfysiotherapeut, NVFB/KNGF

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

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

### Werkgroep Hevig Menstrueel Bloedverlies

Janssen C.A.H. (Ineke), gynaecoloog, Groene Hart Ziekenhuis te Gouda, NVOG

Vree F.E.M. (Florentien), gynaecoloog, AmsterdamUMC, NVOG

40

### Clusterwerkgroep Hevig Menstrueel Bloedverlies

Bosch M. (Marlies), patiëntvertegenwoordiger, Bekkenbodem4all

Braat M.N.G.J.A. (Manon), radioloog, UMCU te Utrecht, NVvR

### 45 Werkgroep Laparoscopische Hysterectomie

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

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

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

50

### Clusterwerkgroep Laparoscopische Hysterectomie

Bosch M. (Marlies), patiëntvertegenwoordiger, Bekkenbodem4all

Ondersteuning project

- 5 Abdollahi M. (Mohammadreza), adviseur Kennisinstituut van de Federatie van Medisch  
Specialisten
- Labeur Y.J. (Yvonne), junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Olthuis-van Essen H. (Hanneke), adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch  
Specialisten
- 10 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

- 15 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
- 20 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 1 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom

#### 5 Uitgangsvraag

Wat zijn de diagnostische criteria voor het stellen van PMS?

*Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:*

1. Wat is de definitie van PMS?
- 10 2. Hoe wordt de diagnose PMS gesteld?
3. Waar moet verder aan worden gedacht (alternatieve diagnoses, comorbide condities, verwijsbeleid)?

#### Aanbevelingen

#### 15 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De grote hoeveelheid aan specifieke symptomen bemoeilijkt de diagnostiek bij PMS. Er is geen objectieve test om de aandoening te diagnosticeren of het effect van behandeling te vervolgen. In deze richtlijn wordt daarom gebruik gemaakt van de consensus binnen de internationale gemeenschap vertegenwoordigd door de ISPMD. Deze consensus wordt breed gedragen binnen de werkgroep evenals beroepsverenigingen als de ACOG en RCOG. De aanbevelingen zijn daarmee sterk onderbouwd.

20

Stel de diagnose PMS door registratie van de klachten gedurende minimaal 2 cycli met behulp van een PMS kalendertest of Daily Record of Severity of Problems (DRSP) vragenlijst, conform het advies van de International Society of PreMenstrual Disorders (ISPMD).

Stel de diagnose PMS aan de hand van prospectieve registratie van de klachten gedurende twee cycli, bijvoorbeeld aan de hand van de PMS kalendertest.

Maak onderscheid tussen PMS enerzijds en door de menstruele cyclus beïnvloede klachten danwel onderliggend lijden anderzijds.

25

Wanneer er ondanks een zorgvuldige intake en prospectieve registratie twijfel blijft bestaan over de diagnose, start een proefbehandeling met GnRH-analogen om de diagnose PMS te bevestigen. Wanneer de klachten daarmee niet verdwijnen is dit een sterke aanwijzing voor een onderliggend lijden, niet vallend onder PMS.

Verwijs de patiënte terug naar de huisarts wanneer geen PMS wordt vermoed, *en* verwijs door naar een specifieke specialist als er verdenking is op een ander onderliggend lijden.

### PMS Module 3 en 4 Ovulatierepressie door GnRH analogen bij vrouwen met PMS

#### 30 Uitgangsvraag

Wat zijn de diagnostische criteria voor het stellen van PMS?

*Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:*

4. Wat is de definitie van PMS?
- 35 5. Hoe wordt de diagnose PMS gesteld?
6. Waar moet verder aan worden gedacht (alternatieve diagnoses, comorbide condities, verwijsbeleid)?

## Aanbevelingen

### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

5 De resultaten van de literatuuranalyse zijn beoordeeld met een zeer lage bewijskracht. We zijn onzeker over het effect van GnRH-analogen voor de behandeling van PMS. Dit heeft te maken met de verschillende beperkingen van de geïnccludeerde studies, namelijk dat de studies een klein aantal patiënten beschreven, geen van de studies voldoende statistische power hadden om een verschil te kunnen detecteren, geen van de studies onafhankelijk van de farmaceutische industrie waren uitgevoerd, er geen eenduidige vragenlijsten werden gebruikt en er een hoge uitval was van het aantal deelnemers. Behandeling met GnRH-analogen wordt daarom niet aanbevolen als standaard behandeling voor vrouwen met PMS. 10 Echter, voor vrouwen met PMS en een hoge ziektelast, bij wie andere middelen geen resultaat of teveel bijwerkingen hebben, en bij wie psychiatrische comorbiditeit is uitgesloten of behandeld, kan een behandeling met GnRH-analogen overwogen worden. Hierbij dienen de voor- en nadelen van de behandeling besproken te worden om samen tot een beslissing te kunnen komen. Indien vrouwen ernstige bijwerkingen hebben van de GnRH-analogen, of als dit vooraf al zo is ingeschat, kan addback toegevoegd worden aan de 15 behandeling.

Behandel vrouwen met PMS niet standaard met GnRH-analogen.

Behandel vrouwen met PMS alleen met GnRH-analogen indien andere vormen van therapie onvoldoende werken en psychiatrische comorbiditeit is uitgesloten en/of behandeld.

Besprek met de vrouw in deze situatie de voor- en nadelen van de behandeling en maak samen een beslissing over het starten van de behandeling.

Behandel bij voorkeur kortdurend (maximaal 6 maanden).

Schrijf hierbij een dosering voor met een ovulatierevend effect.

Geef hierbij algemene adviezen over de invloed van lichaamsbeweging, dieet en raad roken ten zeerste af om verlies van botdichtheid te voorkomen.

Indien add-back therapie gewenst is; overweeg behandeling met gecombineerd E/P therapie of tibolon boven sequentieel gecombineerde therapie met het oog op het minimaliseren van de door de progestagenen uitgelokte PMS-klachten.

Volg de richtlijn [Osteoporose en fractuurpreventie](#) bij vrouwen die langdurig (> 6 maanden) anti-hormonale medicatie gebruiken.

20

## **PMS Module 6 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS**

### **Uitgangsvraag**

25 Wat is de plaats van cognitieve gedragstherapie in de behandeling van PMS?

25

### **Aanbeveling**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

30 De resultaten van de literatuuranalyse zijn beoordeeld met een lage bewijskracht, vanwege de hoge kans op bias in alle geïnccludeerde studies. Cognitieve gedragstherapie lijkt in de behandeling van PMS in vergelijking met geen behandeling een reductie te geven van

algemene PMS-klachten, fysieke PMS-klachten en depressieve gevoelens in vrouwen met PMS.

- 5 Vanwege het effect op gedrag en leefstijl, en afwezigheid van bijwerkingen/ risico's kan cognitieve gedragstherapie overwogen en besproken worden. De nadelen van de tijdsinvestering en noodzaak tot motivatie zullen per patiënte gewogen worden.

Overweeg cognitieve gedragstherapie als behandeling van PMS.

Weeg de gevraagde tijdsinvestering en benodigde motivatie mee en beslis samen met de patiënte of cognitieve gedragstherapie ingezet wordt als behandeling van PMS.

## 10 UI Module 12 TENS en PTNS bij aandrangincontinentie

### Uitgangsvraag

Wat is de effectiviteit van behandeling met TENS of PTNS bij vrouwen met aandrangincontinentie?

### 15 Aanbeveling

#### Aanbeveling-1

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 20 Overweeg PTNS of TENS als optie voor de behandeling van aandrangincontinentie bij vrouwen die geen baat hebben gehad bij anticholinergica/antimuscarinica. PTNS of TENS reduceert waarschijnlijk het aantal aandrangincontinentie episodes na 12 weken, vergeleken met placebo therapie. Er zijn geen ernstige bijwerkingen van PTNS of TENS bekend. Daarnaast is PTNS of TENS in Nederland over het algemeen reeds redelijk aanvaard en geïmplementeerd. Bovendien is de volgende stap in het behandeltraject - botulinetoxine - een meer invasieve behandeling. PTNS of TENS of een combinatie van beiden kan worden
- 25 overwogen als maintenance therapie. Een nadeel van PTNS is de poliklinische setting en daarmee de reisafstand voor de patiënt, gezien het feit dat de behandelduur minimaal 12 weken bedraagt. Mogelijk dat implantaten voor tibialis stimulatie in de toekomst hier een rol in kunnen spelen.

Overweeg TENS of PTNS als optie in de behandeling van vrouwen met aandrangincontinentie, indien medicamenteuze therapie niet werkzaam is of te veel bijwerkingen geeft.

30

## HMB Module 15 Laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met myomen

### Uitgangsvraag

- 35 Wat is de effectiviteit van een laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij de behandeling van myomen bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies?

### Aanbeveling

- 40 Voor patiënten met klachten van de uterus myomatosus en een wens tot behoud van uterus is een myomectomie een behandeloptie. Na een laparoscopische myomectomie lijkt er een kortere opnameduur en het herstel ook sneller te zijn, waarbij geen verschil is in recidieven of re-interventies.



Geef de voorkeur aan een laparoscopische myomectomie boven een laparotomische myomectomie indien dit technisch haalbaar is, met het oog op een kortere opnameduur.

## HMB Module 16 MRgFUS versus hysterectomie bij vrouwen met myomen

### Uitgangsvraag

- 5 Wat is de effectiviteit van MRI geleide focused ultrasound (MRgFUS) versus hysterectomie als behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met myomen en/of adenomyose?

### Aanbevelingen

- 10 MRgFUS is nog geen standaard zorg in Nederland en wordt dan ook niet vergoed. Het effect van MRgFUS op het menstrueel bloedvolume is onvoldoende onderzocht en dus onduidelijk. Wanneer er een wens is om de baarmoeder te behouden zijn er voldoende alternatieve opties voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies buiten hysterectomie, waarvan het effect wel goed bekend is. De behandeling zou gereserveerd kunnen worden voor die gevallen, waar je met (een combinatie van) medicatie of chirurgie niet uitkomt en
- 15 waarbij er de wens is tot behoud van de baarmoeder. Verder is lang niet elke baarmoeder geschikt voor een MRgFUS behandeling. Als er geen wens is tot behoud van de baarmoeder, lijken de voordelen van MRgFUS (sneller herstel in de zin van terugkeer naar werk en dagelijkse activiteiten) niet grootschalig op te wegen tegen de nadelen. Hierbij moet gedacht
- 20 worden aan bijvoorbeeld de onzekerheid over het effect op menstrueel bloedverlies en de kans op re-interventie. Het grote voordeel van hysterectomie is het definitieve karakter ervan en de verbeterde kwaliteit van leven op de langere termijn.

Raad MRgFUS niet aan als standaardbehandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met myomen of adenomyosis.

Bespreek de mogelijkheid van MRgFUS, bij voorkeur in studieverband, bij vrouwen met myoom-gerelateerde klachten voor wie medicamenteuze of chirurgische behandeling niet mogelijk of gewenst is.

25

## LH Module 23 V-NOTES

### Uitgangsvraag

- 30 Is V-NOTES (Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) beter dan vaginale, laparoscopische of abdominale hysterectomie bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan voor een benigne indicatie?

### Aanbevelingen

#### Aanbeveling-1

- 35 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies  
De overall bewijskracht voor de vergelijking V-NOTES versus VH is gegradeerd met een GRADE 'zeer laag'. Het is aannemelijk dat de kosten van de ingreep met V-NOTES vergeleken met VH hoger zijn. Op basis van het gebrek aan bewijs en de kosten wordt aanbevolen om
- 40 VH boven V-NOTES uit te voeren.

Verkiez een vaginale hysterectomie (VH) boven een V-NOTES hysterectomie bij vrouwen die een hysterectomie voor benigne indicatie ondergaan.

#### Aanbeveling-2

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

- De overall bewijskracht voor de vergelijking V-NOTES versus LH is gegradeerd met een GRADE 'laag'. V-NOTES hysterectomie lijkt veelbelovend als er inderdaad minder postoperatieve complicaties, een kortere operatietijd en eerder ontslag uit het ziekenhuis zijn dan na LH. Enige voorzichtigheid met de interpretatie van de huidige literatuur lijkt echter op zijn plaats omdat publicaties van V-NOTES nu nog afkomstig zijn van early adopters die vaak technisch vaardiger zijn, meer ingrepen doen, en daardoor minder complicaties hebben dan de gemiddelde gynaecoloog. Een multicenter studie met grote aantallen gaat waarschijnlijk al een reëler beeld weergeven van het optreden van postoperatieve complicaties. Let wel, bij verklevingen in het cavum Douglasi heeft een LH de voorkeur boven V-NOTES omdat de complexe dissectie van bovenaf bij een LH meer overzicht geeft dan van onderaf via V-NOTES. Het wordt geadviseerd om een vooraf bepaald implementatietraject te volgen waarbij rekening wordt gehouden met het feit dat deze operatie als een nieuwe techniek moet worden ingevoerd, en een gesuperviseerde leercurve van de operateur wordt nagestreefd.

Overweeg een V-NOTES hysterectomie in plaats van een laparoscopische hysterectomie (LH) bij vrouwen die een hysterectomie voor benigne indicatie ondergaan, en geen verklevingen hebben in Douglas.

Implementeer de nieuwe V-NOTES operatie volgens de richtlijnen van een introductie van een nieuwe techniek in het ziekenhuis met een gesuperviseerde leercurve van de operateur.

*Aanbeveling-3*

- 20 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies  
Er zijn geen studies gevonden in de literatuursearch waarin is gekeken naar de vergelijking tussen V-NOTES en een abdominale hysterectomie. Er kon daarom geen GRADE-beoordeling worden uitgevoerd. De overall bewijskracht voor deze uitkomstmaat is gegradeerd als 'zeer laag', omdat het effect onbekend is. Gezien de impact van de ingreep wordt een AH alleen geadviseerd als VH, LH en V-NOTES om wat voor reden dan ook gecontraïndiceerd zijn.

25 Voer bij vrouwen die een hysterectomie voor een benigne indicatie ondergaan alleen een abdominale hysterectomie (AH) uit wanneer vaginale (VH), laparoscopische (LH) en V-NOTES hysterectomie gecontraïndiceerd zijn.

**LH Module 24 Converteren bij vaginale hysterectomie**

30 **Uitgangsvraag**

Wanneer aangevangen wordt met een vaginale hysterectomie de noodzaak tot conversie ontstaat, welke modaliteit moet dan worden aangehouden (vaginale hysterectomie naar abdominale hysterectomie of laparoscopische hysterectomie)?

35 **Aanbeveling**

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- Er is op basis van de literatuur geen eenduidig antwoord te geven op de vraag of bij noodzaak tot conversie tijdens een VH gekozen moet worden voor een abdominale of laparoscopische benadering. In geval van keuze voor een primaire operatietechniek geniet de LH voorkeur boven de AH. Echter, het is niet vanzelfsprekend dat de operateur die de VH uitvoert, de leercurve voor een LH heeft doorlopen en derhalve vertrouwd en vaardig is met deze techniek. Naast vaardigheden van de operateur kunnen ook patiënt karakteristieken (zoals comorbiditeit) meewegen bij de beslissing tot conversie tot AH of LH. Ook de fase van

de ingreep of de reden voor de conversie kunnen mede de keuze voor abdominale of laparoscopische benadering bepalen.

Kies bij noodzaak tot conversie tijdens een vaginale hysterectomie de techniek waarmee u het meest vaardig bent. Houdt hierbij rekening met de aanleiding voor de conversie, de fase van de ingreep en mogelijk van invloed zijnde patiëntkarakteristieken.

## 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 conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://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

20 De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten ([www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut](http://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.

25

### 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.

30

### Belangenverklaringen

35 De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling 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.

40

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.

45

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

<i>voorzitter van het project)</i>	gynaecoloog, Bergman Vrouwenzorg Amsterdam (0.3 fte): gedetacheerd vanuit Amsterdam UMC	projectgroep Gynae Goes Green NVOG (onbetaald)		
<b>Premenstrueel syndroom - werkgroep</b>				
<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, endometriumablactie etc.
<i>Traas-Hofmans</i>	Gynaecoloog - subspecialist voortplantingsgeneeskunde 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	Geen	Geen	Geen actie

	(0.9) fte - Deelnemer werkgroep Premenstrueel Syndroom.			
<b>Premenstrueel syndroom - clusterwerkgroep</b>				
<i>Bosch</i>	Stichting Bekkenbodem4All. PR   Belangenbehartiging	Fotograaf Bisdom Groningen- Leeuwarden. Deels betaald, deels vrijwilligerswerk	Functie Belangenbehartigi ng 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 Eerstelijngeneeskun de/ Vrouwenstudie Medische Wetenschappen . Onbezoldigd Geen betaalde functie	Praktiserend huisarts ruim 30 jaar Expertise als onderzoeker Premenstrueel syndroom In verleden wetenschappelijk medewerker NHG, afd. Richtlijnontwikkel ing en Wetenschap	Geen actie
<i>Vlaardingerbro ek</i>	Kinderarts- endocrinoloog, LUMC Leiden	Geen	Geen	Geen actie
<b>Urine-incontinentie bij vrouwen - werkgroep</b>				
<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,	Geen trekker van module over PTNS/TENS.

			multicenter, PI Nijmegen.	
<i>Steures</i>	Urogynaecoloog Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch	Geen	Geen	Geen actie
<b>Urine-incontinentie bij vrouwen - clusterwerkgroep</b>				
<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 geef 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's 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	Geen	Geen actie

		studies over VGV (onbetaald)		
<i>Teunissen</i>	Huisarts, zelfstandig 0,6 fte Docent, senior onderzoeker Radboudumc afdeling eerstelijns geneeskunde 0,4 fte	Huisarts -> huisarts werkzaamheden (betaald) Radboudumc -> docent senior onderzoeker (betaald)	Geen	Geen actie
<b>Hevig menstrueel bloedverlies - werkgroep</b>				
<i>Janssen</i>	Gynaecoloog	Gynaecoloog, Groene Hart Ziekenhuis te Gouda	Geen	Geen actie
<i>Vree</i>	Gynaecoloog - chef de Clinique. NWZ Alkmaar	NVOG Koploperproject cluster Benigne Gynaecologie	Geen	Geen actie
<b>Hevig menstrueel bloedverlies - clusterwerkgroep</b>				
<i>Bosch</i>	Zie boven	Zie boven	Zie boven	Zie boven
<i>Braat</i>	Radioloog, UMC Utrecht	Auteur van een app over de stadiering en beeldvorming van gynaecologische tumoren, en een andere app over colorectale carcinomen (betaald; <200 euro per jaar)	Studie om de waarde van HIFU van myomen in kaart te brengen (randomisatie 2:1 tussen HIGU en hysterectomie of embolisatie, mychoice.eu) is recent gestart door Isala. UMCU neemt tot op heden niet deel en ontvangt dus ook een financiële vergoeding voor deze studie. Gezien HIFU slechts op 2 locaties, waaronder UMCU, wordt aangeboden kan dit tot naamsbekendheid leiden wanneer opgenomen in de richtlijn.	Geen actie (als lid van de klankbordgroep is Braat geen lid van de schrijfgroep). Braat is geconsulteerd en de schrijfgroep kan dit advies meenemen of, onderbouwd, naast zich neerleggen).
<b>Laparoscopische hysterectomie - werkgroep</b>				
<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>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
<b>Laparoscopische hysterectomie - clusterwerkgroep</b>				



Bosch	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 conceptrichtlijn 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 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

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

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 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).

- 5 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).

10

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

- 15 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 klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in
- 20 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).

#### Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

- 25 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
- 30 (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.

#### 35 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

- 5 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.
- 10 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
- 15 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>
<b>Voor patiënten</b>	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.
<b>Voor behandelaars</b>	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.
<b>Voor beleidsmakers</b>	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.

- 20 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
- 25 uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen.

#### Commentaar- en autorisatiefase

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

#### 35 **Literatuur**

- 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.
- 40 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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](#).
- 20 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.
- 25 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).
- 30 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: november '22

### Updates

- 5 Een update (2020-2023) heeft plaatsgevonden van de volgende modules:
- Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom
  - Behandeling van het Premenstrueel Syndroom
    - Ovulatieremming door OAC bij vrouwen met PMS
    - Ovulatieremming door GnRH bij vrouwen met PMS
- 10
- Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS
  - Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS
  - Ovulatieremming door salpingo-oöforectomie bij vrouwen met PMS

### Waar gaat deze richtlijn over?

- 15 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

20

### 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.

25

### Voor patiënten

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.

30

- 35 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?

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 aan deze vrouwen patiëntgericht kan worden gemaakt.

40

45

## PMS Module 1 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom

### Uitgangsvraag

Wat zijn de diagnostische criteria voor het stellen van PMS?

5

*Deze uitgangsvraag bevat de volgende deelvragen:*

7. Wat is de definitie van PMS?

8. Hoe wordt de diagnose PMS gesteld?

10

9. Waar moet verder aan worden gedacht (alternatieve diagnoses, comorbide condities, verwijsbeleid)?

### Inleiding

15

Een premenstruele stoornis (PMS, Engels PMD) is een ziektebeeld waarbij klachten optreden in de luteale fase van de menstruatiecyclus. De klachtenpresentatie loopt uiteen. Vaak betreft het algemene klachten die ook voorkomen bij andere ziektebeelden. Bij een klassieke presentatie van klachten die tijdens de luteale fase bij een regelmatige cyclus optreden, wordt gesproken van kern-PMS. Wanneer het gaat om een toename van klachten tijdens de luteale fase, of wanneer er geen herkenbare cyclus is (bijvoorbeeld bij status na uterus extirpatie), wordt er gesproken van variant PMS. De uiteenlopende presentatie, overlappend met andere aandoeningen, maakt het voor patiënt en zorgverlener uitdagend om tot een juiste diagnose te komen. Deze module van de richtlijn beoogt een algemeen aanvaarde en welomschreven definitie van PMS te geven en beschrijft een gevalideerde methode om de klachten en symptomen te identificeren, te meten en te registreren.

20

25

### Search and select

The guideline commission concluded that it was not possible to perform a systematic search of the literature as this topic cannot be captured in a PICO-structure.

30

An exploratory search of the literature was performed to answer the following question:  
What are the diagnostic criteria for PMS?

### Relevant outcome measures

Not applicable.

35

### Search and select (Methods)

An exploratory search was performed to identify literature on diagnostic criteria for PMS. The results of the literature search will be used in the justifications section (in Dutch).

40

This search is an update of the previous version of this chapter, where an exploratory search was performed until September 2010. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until April 9<sup>th</sup>, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The exploratory literature search resulted in 59 hits. Regardless of study design, all publications reporting on the diagnosis of PMS were selected by the authors, resulting in the fulltext selection of 17 studies.

45

### Results

Seventeen studies were included based in the exploratory search. The included studies were used to write the justifications and recommendation (in Dutch, below).

50

### Summary of literature

No systematic literature analysis was performed (see above).

## **Van bewijs naar aanbeveling**

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

5 De richtlijncommissie is van mening dat de vraag 'Wat zijn diagnostische criteria van PMS' niet kan worden gevat in een systematische zoekvraag en bijbehorende PICO. Er is daarom geen systematische literatuuranalyse met GRADE uitgevoerd. Er is een explorerende search uitgevoerd om literatuur te identificeren om de overwegingen en aanbevelingen te schrijven.

### 10 *Stellen van de diagnose PMS*

Kenmerkend voor PMS is het cyclische karakter. Voor de diagnose PMS is zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek (om andere oorzaken van de klachten uit te sluiten) van belang, evenals prospectieve registratie van de klachten gedurende twee cycli. Voor de registratie kan gebruik worden gemaakt van de PMS kalendertest (figuur 1.1) en Daily Record of Severity of Problems (DRSP) vragenlijst (figuur 1.2). Bij de diagnose kan onderscheid worden gemaakt in kern PMS en variant PMS.

Een zorgvuldige intake omvat (Green, 2017; Ismaïli, 2016):

1. Anamnese inclusief
  - 20 • Beschrijving van de klachten, de impact op het functioneren.
  - Samenhang met de cyclus en cyclus anamnese.
  - Mogelijke onderliggende problemen, zowel somatisch als psychologisch.
  - Voorgeschiedenis.
  - Hormonale therapie, actueel en in verleden, inclusief anticonceptiva.
  - 25 • Ideeën en verwachtingen bij de patiënt ten aanzien van de diagnose en behandelopties.
  - Eventuele kinderwens (actueel of op termijn).

30 Wanneer niet in de verwijsbrief vermeld, kan er voor bovenstaande punten navraag worden gedaan/ overleg plaatsvinden over het standpunt en de aanpak van de huisarts.

2. Prospectieve registratie van de aan PMS toegeschreven klachten gedurende 2 maanden inclusief interpretatie van de registratie waarbij een cyclisch patroon zichtbaar is met symptomen tijdens de premenstruele fase en een relatieve afwezigheid van symptomen tijdens de folliculaire fase voordat de diagnose PMS wordt gesteld.
- 35
3. Lichamelijk onderzoek is in principe niet nodig. Op indicatie kan lichamelijk onderzoek zinvol zijn om een andere oorzaak voor de klachten uit te sluiten.
- 40
4. Aanvullende consultatie of onderzoek wanneer de anamnese daar aanleiding toe geeft. Bijvoorbeeld bij aanwijzingen voor onderliggend psychiatrisch lijden is verwijzing naar een psycholoog of psychiater aangewezen.

45 Het gebruik van GnRH analoga als diagnosticum voor PMS is niet eerste keus in verband met de vele bijwerkingen (Green, 2017; O'Brien, 2011b). Wanneer er ondanks een zorgvuldige intake en prospectieve registratie twijfel blijft bestaan over de diagnose kan het zinvol zijn een proefbehandeling te geven met GnRH analoga gedurende 2 tot 3 maanden. Wanneer de klachten dan niet verdwijnen is dit een sterke aanwijzing voor onderliggend lijden, niet vallend onder PMS.

50

**Figuur 1.1 PMS kalendertest**

**PMS kalender-test**

Dag:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Symptomen																																
gespannen borsten																																
opgeblazen gevoel																																
prikkelbaarheid																																
wisselende stemming																																
gespannenheid																																
somberheid																																
extra stress thuls/werk																																
kruis menstruatie aan																																

Geef de ernst van de klachten aan met behulp van onderstaande symbolen:

Gehele periode (31 dgn) klachten bijhouden.

= geen    
  = matig    
  = mild    
  = ernstig

**Figuur 1.2 Daily Record of Severity of Problems (DRSP) vragenlijst**

	Day of menstrual cycle (Day 1 should be the start of the menstrual period)																																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	
Felt depressed, sad, down or blue																																				
Felt hopeless																																				
Felt worthless or guilty																																				
Felt anxious, tense, keyed up, or on edge																																				
Had mood swings (e.g. suddenly felt sad or tearful)																																				
Was more sensitive to rejection or feelings were more easily hurt																																				
Felt angry, irritable																																				
Had conflicts or problems with people																																				
Had less interest in usual activities (e.g. work, school, friends, hobbies)																																				
Had difficulty concentrating																																				
Felt lethargic, tired, fatigued, or had a lack of energy																																				
Had increased appetite or overate																																				
Had craving for specific foods																																				
Slept more, took naps, found it hard to get up when intended																																				
Had trouble getting to sleep or staying asleep																																				
Felt overwhelmed or that I could not cope																																				





### *Achtergrond en kwaliteit van het bewijs*

PMS wordt omschreven als een combinatie van klachten gerelateerd aan de luteale fase van een ovulatoire cyclus waarvoor geen andere verklaring dan wel onderliggend lijden is. Er wordt een groot aantal symptomen beschreven die zowel fysiek als psychologisch van aard zijn. Typische fysieke symptomen zijn een opgeblazen gevoel en mastalgie. Depressieve klachten, angst, prikkelbaarheid, verminderd zelfvertrouwen en “mood swings” zijn voorbeelden van psychologische symptomen. Van de vele beschreven symptomen lijken agressiviteit en prikkelbaarheid de meeste hinder te geven (Pearlstein, 2005). Veel symptomen zijn specifiek voor PMS en komen ook bij andere aandoeningen voor. Dit compliceert de diagnostiek. Er is dan ook geen objectieve test om de diagnose te stellen.

Voor de diagnose PMS wordt daarom ook gebruik gemaakt van criteria zoals opgesteld door de International Society of PreMenstrual Disorders (ISPMD) (Green, 2017; Ismaïli, 2015; O’Brien, 2011; O’Brien, 2011b). De ISPMD stelt dat voor de diagnose PMS vooral de timing van klachten van belang is, waarbij sprake is van een duidelijk cyclisch patroon met een toename van klachten in de luteale fase (2 weken voorafgaand aan een menstruatie) die verdwijnen tijdens de menstruatie. Voor diagnose worden de symptomen niet gespecificeerd. Dat wil zeggen van welke symptomen sprake is, is niet doorslaggevend voor de diagnose. Er is slechts beperkt overlap tussen retrospectieve ervaringen en prospectieve registratie van klachten (Yonkers, 2008). Het is daarom van belang om de klachten gedurende twee cycli bij te houden. In de literatuur wordt daartoe veelal gebruik gemaakt van de Daily Record of Severity of Problems (DRSP) vragenlijst (Figuur 1.2). Deze is echter Engelstalig en vrij bewerkelijk. Een acceptabel alternatief is de gevalideerde PMS kalendertest (Figuur 1.1). (Johnson, 2004; Schagen van Leeuwen, 1993). Gezien het gebruikersgemak en de taal heeft de PMS kalender de voorkeur.

Laboratorium onderzoek zoals het bepalen van FSH, LH, oestrogeen of progesteron heeft geen toegevoegde waarde. Hetzelfde geldt voor fysieke parameters als borst omtrek.

In de diagnostiek kan wel onderscheid worden gemaakt tussen psychische en somatische klachten. De ISPMD beschrijft daartoe 3 groepen:

- PMSa met overwegend psychologische klachten.
- PMSb met overwegend somatische klachten.
- PMSc met zowel psychologische als somatische klachten.

Bij PMSa en PMSc kan ook worden gesproken van premenstrual dysphoric disorder (PMDD). Dit is een DSM-V diagnose die apart geclassificeerd wordt van PMS, maar is te beschouwen als een bijzonder onderdeel van PMS. De diagnose PMDD (volgens DSM-V) stelt eisen aan het aantal, de ernst en het type klachten. De nadruk bij PMDD ligt op het vóórkomen van psychische klachten zoals depressie, angst, spanning, prikkelbaarheid en labiliteit. Voor de diagnose PMDD kan eveneens gebruik gemaakt worden van de Daily Record of Severity of Problems (DRSP) vragenlijst (figuur 1.1). Het verdient echter de aanbeveling om vrouwen hiervoor te verwijzen naar een psychiatrische zorgverlener met affiniteit met het onderwerp.

Tot slot kan onderscheid worden gemaakt tussen kern PMS en variant PMS (tabel 1.3). Bij kern PMS zijn de klachten objectiveerbaar aan de hand van een ovulatoire cyclus met menstruatie. Bij variant PMS is dit lastiger te onderscheiden. Bijvoorbeeld omdat er geen duidelijke menstruatie is, of omdat er sprake is van continue klachten die cyclisch toe nemen tijdens de luteale fase. Variant PMS kan verder worden onderverdeeld in:

- **Premenstruele exacerbatie van een onderliggende aandoening:** zoals diabetes, depressie, epilepsie, astma, migraine, evenwichtsstoornissen, genitale herpes, hypothyreoïdie, allergieën, Raynaud, auto-immuunziekten (SLE en MS) en angina (Case, 1998).
- 5 • **PMS zonder ovulatie;** waarbij er klachten zijn bij ovariële activiteit zonder ovulatie. Over deze vorm is weinig bekend. De gedachte is dat (persisterende) folliculaire activiteit de symptomen uitlokt.
- **Progestageen geïnduceerde PMS:** veroorzaakt door exogeen toegediende progestativa in hormoon suppletie therapie en combinatiepil. Hoewel progesteron only preparaten ook symptomen kunnen geven wordt dit niet als variant-PMS geclassificeerd maar als bijwerking.
- 10 • **PMS zonder menstruatie:** hieronder vallen vrouwen met een normale ovariële cyclus maar waarbij geen menstruatie op treedt. Bijvoorbeeld bij een levonorgestrel IUD, of na een operatieve ingreep als uterus extirpatie of endometrium ablatie.

15

Het onderscheid in kern PMS en variant PMS is relevant omdat de variantgroep soms een afwijkende behandeling vraagt. De PMS zonder menstruatie (na uterusextirpatie, endometriumablatie of hormoonhoudend IUD) kan als kern PMS worden beschouwd, omdat de hormonale (ovulatoire) achtergrond dezelfde is en de behandeling ook identiek kan zijn. Het kan bij deze vorm wel zinvol zijn om door middel van een progesteronbepaling of bifasische temperatuurcurve de luteale fase te identificeren en daarmee de relatie tussen cyclus en klachten vast te stellen.

20

25

Bij de behandeling van pre-existente klachten die premenstrueel verergeren lijkt het logisch de nadruk te leggen op het onderliggend lijden, waarbij de behandelend specialist (op het gebied van dat onderliggend lijden) zich dan wel bewust moet zijn van het cyclische karakter oftewel het syndroom moet herkennen en onderkennen. Bij de behandeling van progesteron/progestativa geïnduceerde klachten is het logisch deze niet of zo min mogelijk aan de patiënte voor te schrijven.

30

**Tabel 1.3 Kenmerken van Kern PMS en Variant PMS (overgenomen uit Ismaïli, 2016)**

PMS categorie	Kenmerken
<b>Kern PMS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomen bij ovulatoire cyclus</li> <li>Soort klachten wordt niet gespecificeerd</li> <li>Het aantal klachten wordt niet gespecificeerd</li> <li>Symptomen zijn afwezig na de menstruatie en voor de ovulatie</li> <li>Symptomen zijn aanwezig in de luteale fase</li> <li>Symptomen zijn prospectief geregistreerd gedurende 2 cycli</li> <li>Symptomen hebben een significante impact</li> </ul>
<b>Variant PMS</b>	
• <b>Premenstruele exacerbatie</b>	Symptomen van een onderliggende psychologische of somatische aandoening nemen toe in de luteale fase
• <b>PMS zonder ovulatie</b>	Symptomen bij ovariële activiteit zonder ovulatie
• <b>Progestageen geïnduceerd</b>	Symptomen bij exogeen toegediende progestativa in hormoon suppletie therapie en combinatiepil
• <b>PMS zonder menstruatie</b>	Symptomen bij een normale ovariële cyclus maar waarbij geen menstruatie op treedt

#### Waarden en voorkeuren van patiënten

35

Patiënten hebben baat bij erkenning van hun symptomen en de impact daarvan op het functioneren en hun omgeving. Ook het verkrijgen van inzicht in de actuele kennis over het onderwerp en behandeling zijn voor patiënten van belang.

### Kosten (middelenbeslag)

Er zijn geen kosteneffectiviteit studies uitgevoerd naar het diagnostisch proces. Over het algemeen wordt aangenomen dat de gunstige effecten van erkenning, begeleiding en behandeling veel waard zijn. De kosten voor medicatie zijn beperkt.

5

### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

PMS is een ziektebeeld dat niet altijd goed herkend of erkend wordt door zowel patiënten/omgeving als zorgverleners. Dit staat de aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie van het stellen van een diagnose PMS in de weg.

10

### **Aanbevelingen**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De grote hoeveelheid aan specifieke symptomen bemoeilijkt de diagnostiek bij PMS. Er is geen objectieve test om de aandoening te diagnosticeren of het effect van behandeling te vervolgen. In deze richtlijn wordt daarom gebruik gemaakt van de consensus binnen de internationale gemeenschap vertegenwoordigd door de ISPMD. Deze consensus wordt breed gedragen binnen de werkgroep evenals beroepsverenigingen als de ACOG en RCOG. De aanbevelingen zijn daarmee sterk onderbouwd.

15

Stel de diagnose PMS door registratie van de klachten gedurende minimaal 2 cycli met behulp van een PMS kalendertest of Daily Record of Severity of Problems (DRSP) vragenlijst, conform het advies van de International Society of PreMenstrual Disorders (ISPMD).

20

Stel de diagnose PMS aan de hand van prospectieve registratie van de klachten gedurende twee cycli, bijvoorbeeld aan de hand van de PMS kalendertest.

Maak onderscheid tussen PMS enerzijds en door de menstruele cyclus beïnvloede klachten danwel onderliggend lijden anderzijds.

Wanneer er ondanks een zorgvuldige intake en prospectieve registratie twijfel blijft bestaan over de diagnose, start een proefbehandeling met GnRH-analogen om de diagnose PMS te bevestigen. Wanneer de klachten daarmee niet verdwijnen is dit een sterke aanwijzing voor een onderliggend lijden, niet vallend onder PMS.

Verwijs de patiënte terug naar de huisarts wanneer geen PMS wordt vermoed, *en* verwijs door naar een specifieke specialist als er verdenking is op een ander onderliggend lijden.

25

### **Literatuur**

Case, A. M. & Reid, R. L. (1998). Effects of the menstrual cycle on medical disorders. Arch.Intern.Med., 158, 1405-1412.

Endicott, J., Nee, J., & Harrison, W. (2006). Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. Arch.Womens Ment.Health, 9, 41-49.

30

Green LJ, O'Brien PMS, Panay N, Craig M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of premenstrual syndrome. BJOG 2017;124:e73–e105.

Henshaw, C., Foreman, D., Belcher, J., Cox, J., & O'Brien, S. (1996). Can one induce premenstrual symptomatology in women with prior hysterectomy and bilateral oophorectomy? J Psychosom.Obstet.Gynaecol., 17, 21-28.

35

Johnson, S. R. (2004). Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. Obstet.Gynecol, 104, 845-859.

- O'Brien, P. M., Backstrom, T., Brown, C., Dennerstein, L., Endicott, J., Epperson, C. N. et al. (2011). Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. *Arch.Womens Ment.Health*, 14, 13-21.
- 5 Pearlstein, T., Yonkers, K. A., Fayyad, R., & Gillespie, J. A. (2005). Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect.Disord.*, 85, 275-282.
- Schagen van Leeuwen, J. H., te Velde, E. R., Kop, W. J., van der Ploeg, H. M., & Haspels, A. A. (1993). A simple strategy to detect significant premenstrual changes. *J Psychosom.Obstet.Gynaecol.*, 14, 211-222.
- 10 Schmidt, P. J., Nieman, L. K., Danaceau, M. A., Adams, L. F., & Rubinow, D. R. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N.Engl.J Med.*, 338, 209-216.
- Steiner, M., Macdougall, M., & Brown, E. (2003). The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Arch.Womens Ment.Health*, 6, 203-209.
- 15 Yonkers, K. A., O'Brien, P. M., & Eriksson, E. (2008). Premenstrual syndrome. *Lancet*, 371, 1200-1210.

## PMS Module 3 en 4 Ovulatierepressing door GnRH analogen bij vrouwen met PMS

### Uitgangsvraag

- 5 Is ovulatierepressing met behulp van gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogen, effectief bij de behandeling van premenstrueel syndroom (PMS)?

*Deze uitgangsvraag bevatte de volgende deelvragen:*

- 10 1. Zijn GnRH-analogen effectief bij de behandeling van PMS?  
2. Blijft behandeling met GnRH-analogen effectief wanneer er add back wordt gegeven?

### Inleiding

- 15 Voor de behandeling van premenstrueel syndroom (PMS) met Gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogen werd in het verleden verwezen naar de meta-analyse van Wyatt (2004). Hierin wordt aangetoond dat GnRH-analogen gebruikt kunnen worden voor het stellen van de diagnose PMS en dat ze bewezen zinvol zijn in het verminderen van de symptomen van PMS op korte termijn. Voor de update van deze module in 2021 is er gekeken of er studies zijn die het tegendeel hebben laten zien? Zijn er nieuwe bewijzen die aantonen dat ook langdurig gebruik van GnRH-analogen zinvol is? Blijft de eventuele werking van GnRH gewaarborgd als *hormone replacement therapy* (HRT) wordt toegevoegd? En wat is dan het beste middel (in de PMS-richtlijn uit 2010 wordt Tibolon geadviseerd)?

### Search and select

- 25 *Subquestion 1 - effectiveness GnRH analogues*

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

- 30 What is the effectiveness of treatment with Gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogues compared to a placebo for women with premenstrual syndrome (PMS)?

- P:** Women with premenstrual syndrome.  
**I:** GnRH analogues.  
**C:** Placebo.  
35 **O:** PMS symptoms: lower abdominal pain, mastalgia, oedema, bloatedness, depressive symptoms. GnRH analogue side effects: hot flushes, muscle pain, night sweats, nausea, headache.

### *Subquestion 2 - effectiveness GnRH analogues with add back*

- 40 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:  
What is the effectiveness of treatment with Gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogues with add back (hormonal supplementation) compared to a placebo for women with premenstrual syndrome (PMS)?

- 45 **P:** Women with premenstrual syndrome.  
**I:** GnRH analogues with add back (hormonal supplementation).  
**C:** Placebo.  
50 **O:** PMS symptoms: lower abdominal pain, mastalgia, oedema, bloatedness, depressive symptoms. GnRH analogue side effects: hot flushes, muscle pain, night sweats, nausea, headache.

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered PMS symptoms as a critical outcome measure for decision making; and GnRH analogue side effects as an important outcome measure for decision making.

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

The GRADE default- a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes (Schünemann, 2013) and 0.5 standard deviation for continuous outcomes - was taken as a minimal clinically important difference.

### Search and select (Methods)

One search was carried out to answer subquestion 1 (effectiveness GnRH analogues) and subquestion 2 (effectiveness GnRH analogues with add back).

#### *Search strategy in 2010*

In 2010, the literature search was based on the search from the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) PMS guideline (Panay, 2007) and supplemented with searches in the databases Pubmed and Embase (via OVID; both searched from 2006 - September 2010) and PsychInfo (searched from 2005 - December 2010). In total, 419 unique studies were retrieved. The selection criteria were not reported. The number of articles selected for title and abstract screening were not reported. The search strategy is depicted under the tab Methods. In total, 2 articles on GnRH analogues (Segebladh, 2009; Wyatt, 2004) were selected.

The review of Wyatt (2004) was included. The article of Segebladh (2009), which was a small study with 27 participants, was shortly described in the original module of 2010. However, the study compared different add-backs (no placebo group that received no GnRH) and the diagnosis of women was PMDD (not PMS). Therefore, the study is not included in the systematic literature analysis but shortly described in the justifications section (in Dutch).

#### *Search strategy in 2021*

In 2021 the search was updated. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until February 12, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The literature search resulted in 76 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- studies reported on women with premenstrual syndrome. Studies in women with premenstrual dysphoria disorder (PMDD) were excluded;
- treatment with GnRH analogues with or without add back (hormonal supplementation) was compared with a placebo;
- one or more of the reported outcome measures from the PICO were studied.

In total, 17 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 17 studies were excluded (see Table of excluded studies in appendix) and no new studies were included.

### Results

To answer subquestion 1, one systematic review (Wyatt, 2004) was included. Unfortunately, none of the identified studies answered subquestion 2. Therefore, only a systematic literature analysis was performed for sub question 1.

### **Summary of literature**

### *Subquestion 1 - effectiveness GnRH analogues*

#### Description of studies

Wyatt (2004) performed a systematic review and meta-analysis of the literature to study the effectiveness of GnRH analogues in the management of premenstrual syndrome. The following databases were searched: EMBASE (1988 to 2002), MEDLINE (1966 to 2002), PsychINFO (1960 to 2002), CINAHL (1982 to 2002), BNI (1985 to 2002) and the Cochrane Controlled Trial Register database. Inclusion criteria were trials randomised, placebo-controlled, double-blind studies which included patients with a pretreatment diagnosis of premenstrual syndrome, for which data could be acquired. In total, 5 RCTs were included (N=136 randomised; N=115 completed the trial) (Brown, 1994; Freeman, 1997; Leather, 1999; Muse, 1984; Sundstrom, 1999). Two studies examined the efficacy of 3.75 mg depot leuprolide once a month for three months (Brown, 1994; Freeman, 1997). Muse (1984) studied 50 µg GnRH analogue (not specified) daily iv for 3 months. Sundstrom (1999) studied 100 µg buserelin intranasal spray daily for 2 cycles, 2 x 2 cycles. Leather (1999) studied 3.6 mg depot zoladex once a month for 6 cycles. None of the trials had sufficient power to detect a small effect size and none of the studies was conducted independently of the pharmaceutical industry. All studies used different questionnaires to examine the effect of GnRH analogues on premenstrual symptoms. Wyatt (2004) calculated the standardized mean difference and pooled all studies in meta-analyses, regardless of between study differences.

#### Results

##### *1. PMS symptoms*

Five trials included in the review of Wyatt (2004) reported the outcome measure PMS symptoms (Brown, 1994; Freeman, 1997; Leather, 1999; Muse, 1984; Sundstrom, 1999). Wyatt (2004) reported this outcome as premenstrual symptoms (overall score), physical premenstrual symptoms and behavioral premenstrual symptoms. Wyatt (2004) did not define the outcome measure premenstrual symptoms (overall score). Physical premenstrual symptoms were defined as pain, breast tenderness, swelling, headache, tiredness, weight gain and bloatedness. Behavioural symptoms were defined as mood, depression, tension, friendliness and irritability. The outcome measures were all based on different questionnaires to examine premenstrual symptoms. The comparability of these questionnaires was not reported by Wyatt (2004). Evidence table 3.1 provides a complete overview of the questionnaires that were used per study, per outcome measure.

The outcome measures were reported by Wyatt (2004) as overall standardized mean differences. It was not possible to recreate the meta-analysis as performed by Wyatt (2004) as the effect sizes per study were not reported. We therefore only report the overall effect size by Wyatt (2004).

The overall standardised mean difference for reduction in premenstrual symptoms was -1.19 (95% confidence intervals (CI) -1.88 to -0.51) in favour of GnRH analogues. This value is equivalent to an odds ratio (OR) of 8.66 (95% CI 2.52 to 30.26).

The overall standardized mean difference for reduction in physical premenstrual symptoms was -1.16 (95% CI -1.53 to -0.79) in favor of GnRH analogues. Corresponding odds ratio was not reported.

The overall standardized mean difference for reduction in behavioral symptoms was -0.68 (95% CI -1.11 to -0.25) in favor of GnRH analogues. Corresponding odds ratio was not reported.



## 2. GnRH analogues side effects

Five trials reported the outcome measure side effects (Brown, 1994; Freeman, 1997; Leather, 1999; Muse, 1984; Sundstrom, 1999). The outcome measure was reported descriptively per study, see Table 1. It was not possible to perform an analysis.

5

Wyatt (2004) concluded: "Women were three times more likely to experience side effects on treatment compared with placebo". The most common side effects where numbers were presented were hot flushes, aches, night sweats, nausea and headaches although a detailed breakdown of the numbers of patients affected were not given. There was no statistically significant difference in the rate of withdrawal due to side effects in the active treatment group compared with the control (odds ratio 1.95 (95% CI 0.71 to 3.63))."

10

**Table 3.1 Outcome measure 'side effects' as reported by studies included by the review of Wyatt (2004)**

Author (Year)	N total	Side effects
<b>Brown, 1994</b>	31 randomised, 25 completed, 7 no PM depression, 11 moderate PM depression, 7 severe PM depression (cross-over trial)	6 withdrew from study, 2 due to side effects (insomnia, headache, nausea). Women experienced side effects more frequently on treatment than on placebo.
<b>Freeman, 1997</b>	27 completed, 9 PMS on drug, 12 PMS exacerbation on drug, 6 PMS placebo (parallel study)	8/18 premenstrual syndrome withdrew (all on active treatment), 3/15 premenstrual exacerbation withdrew (one on active treatment), 18/21 treatment group reported side effects, 3/9 placebo group reported side effects
<b>Leather, 1999</b>	39 randomised, 29 completed.	7 women dropped out on placebo, 4 felt no better, 3 for personal reasons, 1 dropped out on GnRH $\alpha$ due to side effects (excessive flushing).
<b>Muse, 1984</b>	8 completed (cross-over trial)	no side effects observed.
<b>Sundstrom, 1999</b>	31 randomised, 26 completed (cross-over trial)	5 withdrew. Two withdrew due to side effects, 15/31 women had menstrual irregularity due to treatment

15

### Level of evidence of the literature

RCTs start at a high level of evidence.

The level of evidence regarding the outcome measures **PMS symptoms** and **GnRH analogues side effects** was downgraded with three levels to a very low GRADE due to imprecision (optimal information size was not obtained (small sample sizes in all included studies); none of the trials had sufficient power to detect a small effect size) and due to risk of bias (none of the studies was conducted independently of the pharmaceutical industry; high withdrawal rate).

20

25

### **Conclusions**

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is uncertain about the effect of GnRH analogues on PMS symptoms in women with PMS. <i>Source: Wyatt, 2004</i>
-----------------------	---

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is uncertain about effect of GnRH analogues on side effects in women with PMS <i>Source: Wyatt, 2004</i>
-----------------------	--

### **Summary of literature**

*Subquestion 2 - effectiveness of GnRH analogues with add back*

Unfortunately, none of the identified studies answered subquestion 2. Therefore, only a systematic literature analysis was performed for subquestion 1.

**5 Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling**

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

*Deelvraag 1 – Effectiviteit GnRH-analogen*

10 De literatuuranalyse werd gebaseerd op de systematische review van Wyatt (2004) waarin 5 studies waren geïnccludeerd die de effectiviteit bestudeerden van behandeling met GnRH-analogen bij vrouwen met PMS. De auteurs van het review van Wyatt (2004) suggereerden dat behandeling met GnRH-analogen mogelijk effectief is bij vrouwen met PMS. Echter is de bewijskracht voor de uitkomstmaten PMS symptomen en bijwerkingen beoordeeld met een GRADE 'zeer laag'. Dit komt doordat de studies een klein aantal patiënten beschreven, geen 15 van de studies voldoende statistische power hadden om een verschil te kunnen detecteren, geen van de studies onafhankelijk van de farmaceutische industrie waren uitgevoerd, er geen eenduidige vragenlijsten werden gebruikt en er een hoge uitval was van het aantal deelnemers. Hierdoor is het op basis van de beschikbare literatuur onzeker wat het effect van GnRH-analogen bij vrouwen met PMS. De overall bewijskracht is gelijk aan de laagst 20 gevonden bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat en is daarmee 'zeer laag'.

Langdurig gebruik van meer dan zes maanden van GnRH-analogen bij premenstruele aandoeningen is niet onderzocht. Vanwege hun bijwerkingen (gerelateerd aan de 25 geïnduceerde menopauze) en hoge kosten zijn het geen middelen die in de regel in aanmerking komen om langdurig voorgeschreven te worden bij PMS. Ook dient men zich te realiseren dat een analoog geen adequate vorm van anticonceptie biedt. Wel kan men als diagnosticum gedurende enkele maanden een behandeling met een GnRH analoog overwegen indien het bijhouden van een klachtenkalender onvoldoende duidelijkheid geeft. 30 Verdwijnen de klachten niet of verergeren ze dan dient men zich op (psychiatrische) comorbiditeit te concentreren. Schmidt (1998) toonde aan dat add-back therapie met oestrogenen en progestagenen bij vrouwen die behandeld werden met een analoog en die tevoren gediagnosticeerd waren als hebbende PMS opnieuw premenstruele klachten uitlokte, terwijl dit bij vrouwen die tevoren geen premenstruele klachten hadden, niet gebeurde (Schmidt, 1998). Freeman (1997) vergeleek in een placebogecontroleerde studie 35 de effectiviteit van een GnRH analoog bij een groep vrouwen die voldeden aan de DSM-IV criteria voor PMDD met een groep vrouwen die leden aan een premenstruele verergering van hun depressieve stoornis. Verdwenen de klachten vrijwel volledig in de eerste groep, bij de premenstruele verergering van de depressieve stoornis trad geen verbetering op (Freeman, 1997). GnRH-analogen, wanneer deze zonder add-back worden gegeven, mogen 40 volgens hun registratie voorgeschreven worden voor gebruik gedurende zes maanden. GnRH-analogen zijn niet geregistreerd voor de behandeling van PMS. De toevoeging van een add-back oestrogeen of tibolon vermindert het trabeculaire botverlies. Bij vrouwen die langdurig antihormonale medicatie gebruiken moet conform de richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie gehandeld worden (Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, 2011). 45 Uit gegevens blijkt dat symptomen als gevolg van de hypo-oestrogene staat (conditie) door gebruik van een GnRH analoog nagenoeg kunnen worden weggenomen en dat de mineraaldichtheid van botten kan worden behouden met het gebruik van HRT. Continue gecombineerde therapie of tibolon is te verkiezen boven sequentieel gecombineerde therapie met het oog op het minimaliseren van de door de progestagenen uitgelokte PMS- 50 klachten (Wyatt., 2004).

### *Deelvraag 2 - Effectiviteit GnRH-analogen + addback*

Er zijn geen studies geïdentificeerd in de literatuursearch waarin werd gekeken naar de effectiviteit van behandeling met GnRH-analogen mét addback vergeleken met een placebo bij vrouwen met PMS. Er kon daarom geen systematische literatuuranalyse worden uitgevoerd. Dit wordt beschouwd als een kennislacune.

5  
10  
15  
20  
25  
In het review van Wyatt (2004) worden 3 trials beschreven die GnRH-analogen plus add-back vergelijken met GnRH-analogen plus placebo bij PMS-patiënten (n=64) (Di Carlo, 2001; Leather, 1993; Mortola, 1991). Deze studies voldoen niet aan de PICO, maar de resultaten worden hier wel beschrijvend vermeld. Uiteraard moeten ook deze studieresultaten met zorgvuldigheid worden geïnterpreteerd vanwege de bezwaren dat het gaat om een klein aantal patiënten, geen van de studies voldoende statistische power hadden om een verschil te kunnen detecteren, geen van de studies onafhankelijk van de farmaceutische industrie waren uitgevoerd en er een hoge uitval was van het aantal deelnemers. In deze 3 RCT's werden verschillende therapieën als add-back gegeven (oestradiol + norethisteron acetaat, equine oestrogeen + medroxyprogesteron acetaat en depot leuprolide + tibolon). Er werd geen verschil gevonden in effectiviteit ten aanzien van de premenstruele klachten (SMD 0,12, 95% BI = -0,34 tot 0,59), maar ook niet in de presentatie van bijwerkingen. Twee van de geïncludeerde trials lijken tegenstrijdige resultaten te hebben. DiCarlo (2001) vond een hogere incidentie van bijwerkingen in de groep vrouwen die enkel GnRHa kregen vergeleken met de groep vrouwen die GnRHa + add back in de vorm van tibolon kregen. Daarentegen rapporteerde Leather (1993) een relatief hogere uitval in de groep vrouwen die GnRHa + norethisteron acetaat kregen vergeleken met de groep vrouwen die enkel GnRHa kregen. Tibolon gaf in dit onderzoek minder bijwerkingen.

30  
35  
Een andere trial die niet voldoet aan de PICO maar wel beschrijvend wordt vermeld betreft Segebladh (2009), waarin drie typen add-back therapie werden gegeven aan 27 vrouwen met PMS. De studie was gerandomiseerd en dubbelblind met cross-over. Vergeleken met een lagere dosering oestradiol met progesteron en een dosering met enkel oestrogenen associeerde de hoogste dosering oestradiol met progesteron met de meest uitgesproken recidieve van PMS-symptomen als angst, irritatie, depressie, opvliegers en mastalgie (Segebladh, 2009).

35  
40  
Concluderend is het onduidelijk in hoeverre addback het effect van GnRH-analogen beïnvloedt; in het geval van hinderlijke bijwerkingen/ klachten van GnRH-analogen kan addback wel overwogen worden.

### Waarden en voorkeuren van patiënten

40  
45  
Vrouwen met PMS willen graag een effectieve behandeling van hun klachten. Op basis van de resultaten van de literatuuranalyse is te zien dat de behandeling van PMS met GnRH-analogen (met addback) veel onzekerheden kent, voor wat betreft de effectiviteit en bijwerkingen. Op basis hiervan wordt in de praktijk deze behandeling daarom niet standaard aangeboden.

45  
50  
Voor vrouwen met ernstige, therapieresistente PMS-klachten wordt samen met de gynaecoloog gezocht naar een behandelmogelijkheid. Behandeling met een GnRH analoog kan dan worden besproken als één van de laatste behandelmogelijkheden ('last resort'). Voor het overwegen van deze optie is het van belang dat eerst is uitgezocht dat andere vormen van therapie onvoldoende werken en dat psychiatrische comorbiditeit is uitgesloten en/of behandeld. Om samen tot een beslissing te komen over het inzetten van de behandeling in deze situatie, is het belangrijk dat de gynaecoloog in dit gesprek de vrouw

goed voorlicht over de mogelijke voor- en nadelen van deze behandeling, zoals het effect op de botdichtheid en bijwerkingen. Indien besloten wordt deze behandeling in te zetten zal de gynaecoloog algemene adviezen geven over de invloed van lichaamsbeweging, dieet en roken om verlies van botdichtheid te voorkomen. Bij voorkeur wordt gestart met een kortdurende behandeling. Bij een langdurige behandeling zullen de adviezen uit de richtlijn [Osteoporose en fractuurpreventie](#) worden gevolgd. In overleg met de huisarts kan overwogen worden deze behandeling in de eerste lijn te laten plaatsvinden.

#### Kosten (middelenbeslag)

10 Er is geen kosteneffectiviteitsonderzoek bekend over de behandeling met GnRH-analogen voor PMS in de Nederlandse gezondheidszorg. Gezien de hoge kosten en de lage evidence die er is voor het gebruik van GnRH-analogen, adviseert de werkgroep GnRH-analogen alleen als laatste optie en het liefst in onderzoeksverband voor te schrijven. Bij patiënten die een hoge ziektelast hebben, bij wie andere middelen geen resultaat of te veel bijwerkingen hebben en bij wie psychiatrische comorbiditeit is uitgesloten of behandeld, kunnen de kosten opwegen tegen de baten.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

20 Er is geen onderzoek gedaan naar de aanvaardbaarheid en haalbaarheid van GnRH-analogen bij PMS. Aangezien GnRH-analogen een grote verscheidenheid aan bijwerkingen kent, en impact heeft op botdichtheid is dit niet een eerste stap in de behandeling van PMS. Het zou als een last resort gezien kunnen worden, waarbij voor patiënte de ultieme vorm van ovulatie onderdrukking gegeven wordt. GnRH-analogen worden middels injecties gegeven, er zullen vrouwen zijn die hier moeite mee hebben. Aangezien het depots betreffen (maandelijks of drie maandelijks) is de frequentie van toediening wel laag en daarom mogelijk (meer) haalbaar voor patiënten.

#### **Aanbevelingen**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

30 De resultaten van de literatuuranalyse zijn beoordeeld met een zeer lage bewijskracht. We zijn onzeker over het effect van GnRH-analogen voor de behandeling van PMS. Dit heeft te maken met de verschillende beperkingen van de geïncludeerde studies, namelijk dat de studies een klein aantal patiënten beschreven, geen van de studies voldoende statistische power hadden om een verschil te kunnen detecteren, geen van de studies onafhankelijk van de farmaceutische industrie waren uitgevoerd, er geen eenduidige vragenlijsten werden gebruikt en er een hoge uitval was van het aantal deelnemers. Behandeling met GnRH-analogen wordt daarom niet aanbevolen als standaard behandeling voor vrouwen met PMS. Echter, voor vrouwen met PMS en een hoge ziektelast, bij wie andere middelen geen resultaat of teveel bijwerkingen hebben, en bij wie psychiatrische comorbiditeit is uitgesloten of behandeld, kan een behandeling met GnRH-analogen overwogen worden. Hierbij dienen de voor- en nadelen van de behandeling besproken te worden om samen tot een beslissing te kunnen komen. Indien vrouwen ernstige bijwerkingen hebben van de GnRH-analogen, of als dit vooraf al zo is ingeschat, kan addback toegevoegd worden aan de behandeling.

45

Behandel vrouwen met PMS niet standaard met GnRH-analogen.

Behandel vrouwen met PMS alleen met GnRH-analogen indien andere vormen van therapie onvoldoende werken en psychiatrische comorbiditeit is uitgesloten en/of behandeld.

Bespreek met de vrouw in deze situatie de voor- en nadelen van de behandeling en maak samen een beslissing over het starten van de behandeling.

Behandel bij voorkeur kortdurend (maximaal 6 maanden).

Schrijf hierbij een dosering voor met een ovulatieremmend effect.

Geef hierbij algemene adviezen over de invloed van lichaamsbeweging, dieet en raad roken ten zeerste af om verlies van botdichtheid te voorkomen.

Indien add-back therapie gewenst is; overweeg behandeling met gecombineerd E/P therapie of tibolon boven sequentieel gecombineerde therapie met het oog op het minimaliseren van de door de progestagenen uitgelokte PMS-klachten.

Volg de richtlijn [Osteoporose en fractuurpreventie](#) bij vrouwen die langdurig (> 6 maanden) anti-hormonale medicatie gebruiken.

### Literatuur

- 5 Brown, C. S., Ling, F. W., Andersen, R. N., Farmer, R. G., & Arheart, K. L. (1994). Efficacy of depot leuprolide in premenstrual syndrome: effect of symptom severity and type in a controlled trial. *Obstet.Gynecol*, 84, 779-786.
- Di Carlo C., Palomba, S., Tommaselli, G. A., Guida, M., Di Spiezio, S. A., & Nappi, C. (2001). Use of leuprolide acetate plus tibolone in the treatment of severe premenstrual syndrome. *Fertil.Steril.*, 75, 380-384.
- 10 Freeman, E. W., Sondheimer, S. J., & Rickels, K. (1997). Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: a controlled study. *Psychopharmacol.Bull.*, 33, 303-309.
- Leather, A. T., Studd, J. W., Watson, N. R., & Holland, E. F. (1993). The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with "add-back" estrogen therapy. *Obstet.Gynecol*, 81, 104-107.
- 15 Leather, A. T., Studd, J. W., Watson, N. R., & Holland, E. F. (1999). The treatment of severe premenstrual syndrome with goserelin with and without 'add-back' estrogen therapy: a placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol.*, 13, 48-55.
- Mortola, J. F., Girton, L., & Fischer, U. (1991). Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin.Endocrinol.Metab*, 72, 252A-252F.
- 20 Muse, K. N., Cetel, N. S., Futterman, L. A., & Yen, S. C. (1984). The premenstrual syndrome. Effects of "medical ovariectomy". *N.Engl.J Med.*, 311, 1345-1349.
- Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (2011). Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie.  
25 [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose\\_en\\_fractuurpreventie/osteoporose\\_en\\_fractuurpreventie\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie/osteoporose_en_fractuurpreventie_-_startpagina.html)
- Schmidt, P. J., Nieman, L. K., Danaceau, M. A., Adams, L. F., & Rubinow, D. R. (1998). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N.Engl.J Med.*, 338, 209-216.
- 30 Segeblad, B., Borgstrom, A., Nyberg, S., Bixo, M., & Sundstrom-Poromaa, I. (2009). Evaluation of different add- back estradiol and progesterone treatments to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder. *Am.J Obstet.Gynecol*, 201, 139-8.
- 35 Sundstrom, I., Nyberg, S., Bixo, M., Hammarback, S., & Backstrom, T. (1999). Treatment of premenstrual syndrome with gonadotropin-releasing hormone agonist in a low dose regimen. *Acta Obstet.Gynecol Scand.*, 78, 891-899.

Wyatt, K. M., Dimmock, P. W., Ismail, K. M., Jones, P. W., & O'Brien, P. M. (2004). The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. *BJOG*, 111, 585-593.

5

## PMS Module 6 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS

### Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats van cognitieve gedragstherapie in de behandeling van PMS?

### Inleiding

- 10 In de praktijk wordt cognitieve gedragstherapie (CGT) als behandeling van PMS weinig toegepast, mogelijk vanwege te weinig kennis/acceptatie. Er lijkt echter wel een positief effect te zijn van CGT; een update van literatuur is gewenst. Afhankelijk van de presentatie en wens van de patiënte is er wellicht plaats voor CGT in de behandeling van PMS.

### Search and select

- 15 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:  
What is the effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT) compared to a placebo or no treatment in women with premenstrual syndrome (PMS)?

- P:** Women with PMS.  
**I:** Cognitive behavioural therapy (CBT).  
20 **C:** Placebo or no treatment.  
**O:** PMS symptoms: lower abdominal pain, mastalgia, oedema, bloatedness, depressive symptoms.

### Relevant outcome measures

- 25 The guideline development group considered PMS symptoms as critical 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.

- 30 A 25% difference in the relative risk for dichotomous outcomes or a 0.5 difference in standard deviation for continuous outcomes - was taken as a minimal clinically important difference.

- 35 Search and select (Methods)

### *Search strategy in 2010*

- 40 In 2010, the literature search was based on the search from the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) PMS guideline (Panay, 2007) and supplemented with searches in the databases Pubmed and Embase (via OVID; both searched from 2006 till September 2010) and PsychInfo (searched from 2005 till December 2010). In total, 419 unique studies were retrieved. The selection criteria were not reported. The number of articles selected for title and abstract screening were not reported. The search strategy is depicted under the tab Methods. In total, 1 review on CBT was selected (Lustyk, 2009). This review identified one RCT that adheres to our PICO (Blake, 1998).

### *Search strategy in 2021*

- 50 In 2021 the search was updated. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until March 26, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 57 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) studies reporting on

women with PMS; 2) studies comparing a CBT intervention with a placebo or no intervention; 3) at least one PMS symptom was reported as outcome measure. 22 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 17 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 6 studies were included.

### Results

In total, six 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

In total, 6 studies were included in the literature analysis (Askari, 2018; Basogul, 2019; Blake, 1998; Panahi, 2018; Sepehrdad, 2018; Ussher, 2017). A table with a detailed description of the intervention and control group conditions per study can be found in the appendix.

Askari (2018) reported the results of a randomized controlled trial (RCT) that examined the effects of mindfulness-based CBT compared to no intervention (control group). Students from one Iranian University with PMS were eligible for study participation. PMS diagnosis was based on the Daily Symptom Records Questionnaire, a validated Iranian questionnaire to determine PMS. Inclusion criteria were being 18 to 35 years of age, accessibility within the next six months, PMS questionnaire score 33 to 64, being single, and having regular menstrual periods (21 to 35-day cycles and 3 to 10 days of bleeding), no known mental and physical disorders, no adverse events during the last three months, no surgery in the past three months, and no use of antidepressants or hormonal drugs in the past three months. Exclusion criteria: alcohol addiction, absence more than three sessions, being a student or graduated from counseling/ psychology program. In total, 40 women were eligible for study inclusion and randomized to either group-based mindfulness cognitive therapy (n=20) or no intervention (n=20). The intervention includes training of meditation and psychoeducation on cognitive processing, see the table under 'Bijlagen' for elaborate description. Measurements were performed at baseline, 2 months post-baseline (post-test measurement) and 3 months post-baseline (1 month follow-up). Patient characteristics did not differ at baseline between groups. Lost to follow-up was not reported.

Basogul (2019) reported the results of a single-blinded RCT that examined the effectiveness of a cognitive behavioral approach of psychoeducation in women with PMS. Inclusion criteria were a score of 110 points or higher on the PMS scale (Premenstrual Syndrome Questionnaire) as developed by Gençdoğan (2006). It is a self-report questionnaire that covers 9 subscales and 44 items. Participants responded on a 5-point Likert scale. Subdomains were: depressive affect, anxiety, fatigue, anger, depressive thoughts, pain, appetite, sleepiness and bloating. Lowest score possible was 44 points, highest 220. Exclusion criteria were refusal to participate in the study and having an irregular menstrual cycle, the use of oral contraceptives (because it affects PMS) and failure to attend the sessions in the intervention group. In total, 90 women (mean age 19.09 years (SD 1.69)) were 1:1 randomized to either a cognitive behavioral approach of psychoeducation or control group (no intervention). Two women in the intervention group were excluded due to absence from intervention group sessions. Therefore, in total 43 women in the intervention group and 45 women in the control group were assessed. Measurements were performed at



baseline and 3 months post-baseline. Patient characteristics did not differ at baseline between groups, but data was not shown.

5 Blake (1998) reported the results of an RCT that examined the effects of cognitive therapy as a psychological treatment for PMS, compared to waitlist control. Women complaining of premenstrual symptoms were referred by general practitioners and gynecologists. During an initial period of 2 months, these women completed daily diaries of premenstrual symptoms diary. These diaries were used to select women with PMS as defined by specific criteria explained in what follows. Inclusion criteria were: (a) regular menstruation; (b) the woman had consistently (6 month history) experienced symptoms during the luteal phase of the cycle; and (c) the diagnosis of PMS was prospectively confirmed from two consecutive cycles recorded in the diaries, which was a modified version of the Moos Menstrual Distress Questionnaire. Exclusion criteria were major psychiatric disorders, other gynecological disorders, drug or alcohol abuse, or any condition requiring psychotropic medication. In total, 11 were allocated to the immediate treatment group, who began cognitive therapy within 2 weeks of allocation; and 12 were allocated to a waiting list group. At baseline n=24 women were allocated, but one woman declined after allocation, presumably in the intervention group. No other reports of lost to follow-up or incomplete outcome measurement was reported in text. Measurements were performed at baseline and 12 weeks post-baseline (post-treatment). Patient characteristics did not differ at baseline between groups.

25 Panahi (2016) reported the results of an RCT that examined the effects of mindfulness based CBT compared to no intervention (control group). Students from one Iranian University with mild to moderate PMS and who had depressive symptoms were eligible for study participation. PMS diagnosis was based on the results of the Premenstrual Assessment Scale (PAS) for at least two menstrual cycles, using the American College of Obstetricians and Gynecologist criteria to confirm diagnosis. Women had to have had a normal menstruation for at least two years to be included. Mild or moderate depression was based on Beck Depression Inventory (BDI) (score 16 to 47). Exclusion criteria were currently taking any psychotherapy, using any support group or relaxation technique, taking any antidepressant drugs, no depressive symptoms (BDI score <16), severe depressive symptoms (BDI > 47), or PMDD. In total, 60 women were eligible for study inclusion and randomized to either group-based mindfulness cognitive therapy (n=30) or no intervention (n=30). The intervention was an integrative program of mindfulness based stress reduction and CBT, see the table under 'Bijlagen' for elaborate description. Measurements were performed at baseline and 8 weeks post-baseline (post-test measurement). Patient characteristics did not differ at baseline between groups. Lost to follow-up was not reported.

40 Sepehrirad (2018) reported the results of quasi experimental RCT that examined the effectiveness of CBT and CBT with nutrition advice compared to no intervention (control group). Adult women with moderate to severe PMS who did not have physical and psychological illness and were not pregnant and did not receive any other treatment were included in the study. The diagnosis of moderate to severe PMS was based on the Premenstrual Symptom Screening Tool (PSST) questionnaire. Women who needed to take medication for any reason and had specific psychiatric conditions, pregnant women, and were reluctant to participate in the project were excluded. In total, 45 women eligible for study inclusion were randomized to either CBT (n=15), CBT with nutrition (n=15) or control group (n=15). Measurements were performed at baseline, after 2 months intervention (post-intervention) and at 2 months follow-up after the intervention ended. Patient characteristics did no differ at baseline between groups. Lost to follow-up was not reported.

For the purpose of the analysis, the results from the CBT with nutrition group are not reported here. Detailed information on the nutrition advice based on Iranian cuisine is provided full text by Sepehrirad (2018).

5 Ussher (2017) reported the results of an RCT that examined the effectiveness of couple-based CBT and one-to-one CBT compared to wait-list control in women with premenstrual disorders. Participants were eligible if they were aged between 18 and 45 years, having regular cycles (21 to 35 days); presently not taking hormonal medication (excluding contraceptives), psychotropic medication, or having been diagnosed with a major psychiatric  
10 illness; not having been pregnant or lactating within the previous 12 months. Criteria for a PMDs diagnosis were assessed with the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST), with confirmation by daily diary measures, demonstrating a 30% difference in symptoms between the pre- and post-menstrual period, for two consecutive months, which cause moderate-severe impairment. If women did not report a 30% increase in premenstrual  
15 symptoms after two cycles, they were invited to complete a third, and sometimes fourth, cycle of daily diaries. In total, 96 women were eligible for study participation and randomly allocated to one of three arms. However, after allocation 13 women withdrew from the study (presumably, n=4 couple based therapy; n=2 one-to-one therapy; n= 7 waitlist control; but this was not explicitly reported by the authors). Therefore, 28 women started couple-based CBT, 30 women started one-to-one therapy and 25 women were on waitlist control. Patient characteristics did not differ at baseline between groups. The study did not specify the number of women with PMDD or PMS based on the screening questionnaire PSST. Measurements were performed at baseline, after 5 months intervention (post-intervention) and at 3 months follow-up after the intervention ended. Women in the control group did not  
25 complete the follow-up measurement, reasons were not reported. Presumably the women then entered the intervention themselves after being on waitlist control. Lost to follow-up was high and reasons why were not described in detail. In the couple-based CBT group 13/28 (46%) women were lost to follow-up, 9/30 (30%) women in one-to-one therapy and 4/25 (16%) women in waitlist control.

30

### Results

Below are reported the results from the literature analysis per outcome measure as defined in the PICO. Meta-analyses were performed where possible. The study by Ussher (2017) compared couple-based CBT and one-to-one CBT with control. Whenever Ussher (2017) was  
35 included in the analysis, the results from the one-to-one CBT intervention are reported. The results from the couple-based CBT showed a similar effect in all analyses (data not shown).

#### *1. Overall PMS symptoms*

40 Five studies reported the outcome measure overall PMS symptoms (Askari, 2018; Basogul, 2019; Blake, 1998; Panahi, 2016; Ussher, 2017). Blake (1998) reported results based on diary entry, but as no exact data were reported, we can only descriptively report their results below.

45 Askari (2018) reported overall PMS symptomology based on the Daily Symptom Records (DSR) questionnaire at post-test (2 months post-baseline) and 1 month follow-up (3 months post-baseline). The DSR total score was used, which is a mean score of symptoms from a week prior to the menstrual bleeding to five days afterward. The severity of physical symptoms was calculated by adding the score of the symptoms such as headache, breast tenderness, acne, swelling, bloating, palpitations, and the severity of psychological  
50 symptoms was determined by a total score of the symptoms including irritability, tension, sleep problems, mood swings, food cravings, willingness to be alone, depression,

forgetfulness, anxiety, poor concentration, crying, commitment to suicide, decreased libido, and fatigue.

5 Basogul (2019) used the PMS scale (Premenstrual Syndrome Questionnaire) as developed by Gençdoğan (2006). It is a self-report questionnaire that covers 9 subscales and 44 items. Participants responded on a 5-point Likert scale at 3 months post-test. Subdomains were: depressive affect, anxiety, fatigue, anger, depressive thoughts, pain, appetite, sleepiness and bloating.

10 Panahi (2016) used the PAS (Premenstrual Assessment Scale) at post-test (2 months post-baseline). The PAS is a self-reported questionnaire designed in an Iranian project. It contains two subscales that cover somatic and psychological symptoms (not described in detail).

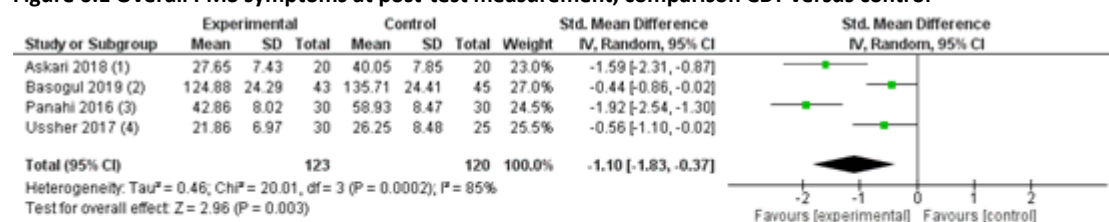
15 Ussher (2017) used the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSTT) at post-test (5 months post-baseline), which assesses emotional reactivity/mood, lack of energy/interest and physical symptoms (not described in detail).

20 In all studies, a higher score implicated more symptoms. A meta-analysis was performed with a random-effects model and standardized mean difference as effect measure, due to different questionnaires used to assess post-treatment effects.

The standardized mean difference in overall PMS symptoms at post-test measurement was -1.10 (95%CI -1.83 to -0.37) between women in the CBT group compared to women in the control group (Figure 6.1).

25

**Figure 6.1 Overall PMS symptoms at post-test measurement, comparison CBT versus control**



30

**Footnotes**

- (1) based on Daily Symptom Records questionnaire total score; post-test score at 2 months post-baseline
- (2) based on Turkish PMS questionnaire, post-test measurement at 3 months post-baseline.
- (3) based on Premenstrual Assessment Scale (PAS); post-test measurement at 2 months post-baseline
- (4) based on Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSTT) total score; post-test measurement at 5 months post-baseline; one-to-one CBT vs. control

35

Blake (1998) did not report exact data, but described that treatment was associated with an overall reduction in symptoms (premenstrual, menstrual and severe symptoms) reported in the diary.

40

One study reported follow-up data. Askari (2018) reported a similar effect at 1 month follow-up (3 months post-baseline), with a standardized mean difference of -1.58 (95%CI -2.30 to -0.86). Mean difference was -12.00 (95%CI -16.60 to -7.40).

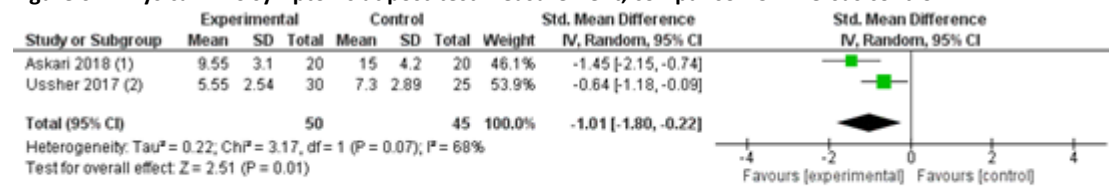
45 **2. Physical PMS symptoms**

Two studies reported the outcome measure physical PMS symptoms (Askari, 2018; Ussher, 2017). Askari (2018) used the Daily Symptom Records (DSR) questionnaire, subdomain physical PMS symptoms at post-test (2 months post-baseline) and 1 month follow-up (3 months post-baseline). The DSR subdomain physical symptoms was calculated by adding the score of the symptoms such as headache, breast tenderness, acne, swelling, bloating, palpitations. Ussher (2017) used the PSTT questionnaire, subdomain physical PMS symptoms (not defined in text), at post-test (5 months post-baseline).

50

The standardized mean difference in physical PMS symptoms at post-test measurement was -1.01 (95%CI -1.80 to -0.22) between women in the CBT group compared to women in the control group (Figure 6.2).

5 **Figure 6.2 Physical PMS symptoms at post-test measurement, comparison CBT versus control**



Footnotes

(1) based on Daily Symptom Records questionnaire subdomain score; post-test score at 2 months post-baseline

(2) based on Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSTT) subdomain score; post-test measurement at 5 months post-baseline; one-to-one CBT vs...

One study reported follow-up data. Askari (2018) reported a similar effect at 1 month follow-up (3 months post-baseline), with a standardized mean difference of -1.38 (95%CI -2.08 to -0.69). Mean difference was -5.15 (95%CI -7.41 to -2.89).

### 2.1 Lower abdominal pain

This outcome measure was not reported in the included studies.

### 2.2 Pain (unspecified)

One study reported the outcome measure pain (Basogul, 2019). It was not specified what kind of pain this was, or whether this was general pain. As reported before, Basogul (2019) used the PMS scale (Premenstrual Syndrome Questionnaire) as developed by Gençdoğan (2006), which is a self-report questionnaire that covers 9 subscales and 44 items. Pain was one of the subscales, with a higher score indicating more pain as reported at 3 months post-intervention.

The mean difference in pain (unspecified) was -0.30 (95%CI -1.47 to 0.87) between women with PMS in the CBT guided psychoeducation group compared to the control group.

### 2.3 Mastalgia

This outcome measure was not reported in the included studies.

### 2.4 Oedema

This outcome measure was not reported in the included studies.

### 2.5 Bloatingness

One study reported the outcome measure bloating (Basogul, 2019). Basogul (2019) used the PMS scale (Premenstrual Syndrome Questionnaire) as developed by Gençdoğan (2006), which is a self-report questionnaire that covers 9 subscales and 44 items. Bloating was one of the subscales, with a higher score indicating more bloating reported at 3 months post-intervention.

The mean difference in bloating was -0.07 (95%CI -1.38 to 1.52) between women with PMS in the CBT guided psychoeducation group compared to the control group.

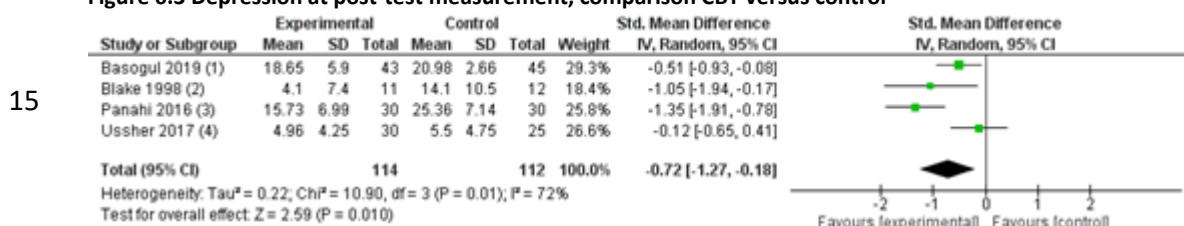
## 3. Depression

Four studies reported the outcome measure anxiety (Basogul, 2019; Blake, 1998; Panahi, 2016; Ussher, 2017). Basogul (2019) used the PMS scale, as reported before. This scale contains 2 subdomains, i.e. depressive affect and depressive thoughts. Two studies used the Beck Anxiety Inventory (Blake, 1998; Panahi, 2016), one study use the Hospital Anxiety and

Depression scale (HADS), subdomain depression (Ussher, 2017). Post-test measurements were at 12 weeks, 2 months, 3 months, and 5 months post-baseline, respectively (Blake, 1998; Panahi, 2016; Basogul, 2019; Ussher, 2017).

- 5 The standardized mean difference in depression at post-test measurement was -0.72 (95%CI -1.27 to -0.18) between women in the CBT group compared to women in the control group (Figure 6.3). When depressive affect instead of depressive thoughts as reported by Basegul (2019) was included as post-test depression score, the standardized mean difference reported an effect in similar direction, albeit somewhat less strong (SMD -0.58 (95%CI -1.28 to 0.12)) (data not shown in Figure).
- 10

**Figure 6.3 Depression at post-test measurement, comparison CBT versus control**



- Footnotes
- (1) based on PMS scale, subdomain depressive thoughts; at post-test measurement 3 months post-baseline  
 (2) based on Beck Depression Inventory; post-test measurement at 12 weeks post-baseline  
 (3) based on Beck Depression Inventory; post-test measurement at 2 months post-baseline  
 (4) Based on HADS; post-test measurement at 5 months post-baseline; one-to-one version CBT vs. control
- 20

### Level of evidence of the literature

- 25 Randomized controlled trials start at a high level of evidence.

- The level of evidence regarding the outcome measure **overall PMS symptoms** was downgraded by two levels to a low GRADE, because of serious risk of bias (see risk of bias table in appendix). We did not downgrade for indirectness due to an unknown number of PMDD patients included in the study by Ussher (2017). The results from this study (mixed PMS and PMDD population) showed results in the same direction as the PMS studies included.
- 30

- The level of evidence regarding the outcome measure **physical PMS symptoms** was downgraded by two levels to a low GRADE, because of serious risk of bias.
- 35

The level of evidence regarding the outcome measure **lower abdominal pain** was not graded because none of the included studies reported the outcome.

- 40 The level of evidence regarding the outcome measure **pain (unspecified)** was downgraded by three levels to a very low GRADE because of serious risk of bias (Basogul (2019) was at high risk of bias) and because of indirectness (cognitive behavioral approach of psychoeducation is not entirely the same as CBT).

- 45 The level of evidence regarding the outcome measure **mastalgia** was not graded because none of the included studies reported the outcome.

The level of evidence regarding the outcome measure **oedema** was not graded because none of the included studies reported the outcome.

- 50 The level of evidence regarding the outcome measure **bloatedness** was downgraded by three levels to a very low GRADE because of serious risk of bias (Basogul (2019) was at high

risk of bias) and because of indirectness (cognitive behavioral approach of psychoeducation is not entirely the same as CBT).

5 The level of evidence regarding the outcome measure **depressive symptoms** was downgraded by two levels to a low GRADE, because of serious risk of bias.

## Conclusions

### 1. Overall PMS symptoms

<b>Low GRADE</b>	Cognitive behavioral therapy compared to no treatment or wait-list control might lead to a reduction of <b>overall PMS symptoms</b> in women with PMS.  <i>Sources: Askari, 2018; Blake, 1998; Panahi, 2016 and Ussher, 2017</i>
------------------	--

10

### 2. Physical PMS symptoms

<b>Low GRADE</b>	Cognitive behavioral therapy compared to no treatment or wait-list control might lead to a reduction of <b>physical PMS symptoms</b> in women with PMS.  It is unclear which physical symptoms ( <b>lower abdominal pain, pain unspecified, mastalgia, oedema or bloating</b> ) could be reduced by cognitive behavioral therapy (no grade or very low grade).  <i>Sources: Askari, 2018 and Ussher, 2017</i>
------------------	---

### 3. Depressive symptoms

<b>Low GRADE</b>	Cognitive behavioral therapy compared to no treatment or wait-list control might lead to less <b>depressive symptoms</b> in women with PMS.  <i>Sources: Blake, 1998; Panahi, 2016 and Ussher, 2017</i>
------------------	---

## 15 **Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling**

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

Op basis van de resultaten van de literatuuranalyse lijkt cognitieve gedragstherapie (CGT) te leiden tot een vermindering van PMS-symptomen (overall score), lichamelijke PMS-symptomen (subdomein score) en depressieve symptomen bij vrouwen met PMS. De overall  
20 bewijskracht is gegradeerd met een lage GRADE, dit heeft er mee te maken dat er ernstige *risk of bias* is (alle geïncludeerde studies zijn beoordeeld als *high risk of bias*). Geen van de geïncludeerde studies rapporteerde specifiek het effect van CGT op buikpijn, mastalgie, of oedeem (GRADE zeer laag), maar er werd wel in 2 studies een score gegeven voor fysieke symptomen (subdomein score van PMS-vragenlijst).

25

In de literatuuranalyse worden de uitkomstmaten gerapporteerd die vooraf in de PICO waren gedefinieerd. De geïncludeerde studies lieten daarnaast ook op een aantal andere uitkomstmaten die niet in onze PICO zaten, maar wel PMS-gerelateerde symptomen zijn, een positief effect van CGT zien, te weten een verbetering van:

30

- Angstklachten (op basis van Beck Anxiety inventory en HADS subdomein angst) (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0.55 (95%CI -1.02 tot -0.09); (Blake, 1998; Panahi, 2016; Sepehrirad, 2018; Ussher, 2017)).
- Gedragmatige klachten (samengestelde maat van psychologische symptomen op basis van de Daily Symptom Records questionnaire) (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -1.17 (95%CI -1.84 tot -0.49; Askari, 2018).

35

- Premenstruele distress (op basis van Subjective Evaluation of PMDs Questionnaire (SEPQ)) (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -1.13 (95%CI -1.70 tot -0.55; Ussher, 2017).
- 5 • Gebrek aan energie of interesse (op basis van subdomein Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST)) (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0.47 (95%CI -1.01 tot 0.06); Ussher, 2017).
- Agressie (op basis van Agression Questionnaire (AGQ)) (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -1.40 (95%CI -2.21 tot -0.59); Sepehrdad, 2018).
- 10 • Emotionele reactiviteit (op basis van subdomein (PSST)) (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0.34 (95%CI -0.87 tot 0.20)).

15 Cognitieve gedragstherapie omvat doorgaans aanpassingen in de leefstijl en interventies gericht op het doorbreken van gevoelens van machteloosheid en depressie. Hiervan zijn weinig tot geen negatieve bijwerkingen bekend en dit kan daarom laagdrempelig worden overwogen.

20 Naast cognitieve gedragstherapie is er beperkt onderzoek gedaan naar psycho-educatie. In de literatuursearch kwam 1 studie naar voren (Taghizadeh, 2013), maar deze voldeed niet aan de PICO criteria. Deze studie rapporteerde, net als Basogul (2019) een positief effect van psycho-educatie in vergelijking met controle groep op totale PMS-klachten, angst en depressieve gevoelens in vrouwen met PMS.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten

25 Vrouwen met PMS wensen een efficiënte behandeling voor hun klachten. Bovenstaande literatuursearch laat zien dat cognitieve gedragstherapie een vermindering van PMS-klachten kan geven op verschillende niveaus waaronder fysieke klachten, depressieve gevoelens en angst. Het voordeel van cognitieve gedragstherapie is dat het geen bijwerkingen kent, niet invasief is en langdurig effect kan hebben gezien de aanpassing van leefstijl/ gedrag. Het vergt echter wel een tijdsinvestering en motivatie; patiënten zullen 30 ervoor open moeten staan.

#### Kosten (middelenbeslag)

35 Er is geen systematisch literatuuronderzoek bekend over de mogelijk kosteneffectiviteit van cognitieve gedragstherapie bij de behandeling van PMS. Het is aannemelijk dat aangezien de behandeling geen risico's kent en langdurig effect kan hebben, het de kosten waard zou kunnen zijn.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

40 Het is onbekend in hoeverre cognitieve gedragstherapie haalbaar en aanvaardbaar is bij patiënten. Aangezien er tijd en motivatie nodig is voor een dergelijk proces zal cognitieve gedragstherapie niet bij iedereen hetzelfde resultaat geven.

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

45 De resultaten van de literatuuranalyse zijn beoordeeld met een lage bewijskracht, vanwege de hoge kans op bias in alle geïnccludeerde studies. Cognitieve gedragstherapie lijkt in de behandeling van PMS in vergelijking met geen behandeling een reductie te geven van algemene PMS-klachten, fysieke PMS-klachten en depressieve gevoelens in vrouwen met PMS.

50

Vanwege het effect op gedrag en leefstijl, en afwezigheid van bijwerkingen/ risico's kan cognitieve gedragstherapie overwogen en besproken worden. De nadelen van de tijdsinvestering en noodzaak tot motivatie zullen per patiënte gewogen worden.

Overweeg cognitieve gedragstherapie als behandeling van PMS.

Weeg de gevraagde tijdsinvestering en benodigde motivatie mee en beslis samen met de patiënte of cognitieve gedragstherapie ingezet wordt als behandeling van PMS.

5

### Literatuur

- Askari, Saeedeh, Nasser Behroozi, and Zahra Abbaspoor. "The effect of mindfulness-based cognitive-behavioral therapy on premenstrual syndrome." *Iranian Red Crescent Medical Journal* 20.2 (2018): e57538
- 10 Başoğul, C., Aydın Özkan, S., & Karaca, T. (2020). The effects of psychoeducation based on the cognitive-behavioral approach on premenstrual syndrome symptoms: A randomized controlled trial. *Perspectives in psychiatric care*, 56(3), 515-522.
- Blake F, Salkovskis P, Gath D, Day A, Garrod A. Cognitive therapy for premenstrual syndrome: a controlled trial. *J Psychosom Res.* 1998 Oct;45(4):307-18.
- 15 Gençdoğan B. A new instrument for premenstrual syndrome. *Psychiatry in Turkey.* 2006;8:81-87.
- Panahi F, Faramarzi M. The Effects of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on Depression and Anxiety in Women with Premenstrual Syndrome. *Depress Res Treat.* 2016;2016:9816481.
- 20 Sepehrirad, M., H. R. Bahrami, and M. R. Noras. "Effectiveness of Nutritional program and cognitive-behavioral training in Anxiety, anger & aggression Premenstrual Syndrome." *Journal of Babol University of Medical Sciences* 20.1 (2018): 26-20.
- Ussher JM, Perz J. Evaluation of the relative efficacy of a couple cognitive-behaviour therapy (CBT) for Premenstrual Disorders (PMDs), in comparison to one-to-one CBT and a wait list control: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017 Apr 18;12(4):e0175068.
- 25



## Startpagina - Urine-incontinentie (UI) bij vrouwen

Beoordeeld: november '22

### Updates:

- 5 Een update (2020-2023) heeft plaatsgevonden van de volgende modules:
- UI Medicatie
    - Medicatie bij aandrangincontinentie
  - UI Chirurgische behandeling
- 10
- TENS en PTNS bij aandrangincontinentie
  - Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie
  - Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie

### 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
- 25
- Incontinentie-absorptiematerialen en huidverzorging
  - 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

### 30 Voor wie is de richtlijn bedoeld?

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:

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

### 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
- 50

ontwikkeling van de richtlijn is tevens de patiëntenvereniging Stichting Bekkenbodempatiënten (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 Module 12 TENS en PTNS bij aandrangincontinentie

### Uitgangsvraag

5 Wat is de effectiviteit van behandeling met TENS of PTNS bij vrouwen met aandrangincontinentie?

### Inleiding

10 PTNS wordt momenteel voorgeschreven bij vrouwen met een overactieve blaas en/of aandrangincontinentie. De behandeling bestaat uit een percutane TNS (tibial nerve stimulation) gedurende 30 min, 1x per week, voor een periode van 12 weken. Indien de  
15 behandeling effect heeft, wordt deze voortgezet, maar dan met steeds ruimere tijdsintervallen (PTNS maintenance) of met TENS (transcutane elektrostimulatie van de n. tibialis). De totale omvang van de patiëntenpopulatie neemt bij toepassing van maintenance  
PTNS toe en dit heeft ook impact op de (lange termijn) zorgkosten. Met TENS is een  
15 behandeling thuis mogelijk. De vraag is echter of deze behandeling net zo effectief is. Momenteel wordt research verricht naar implanteerbare TNS devices die bij de tibialis zenuw komen te liggen, waarna de zenuw vervolgens gestimuleerd kan worden.

### Search and select

20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:  
What is the effectiveness of TENS or PTNS in women with urge urinary incontinence?

P: Women with urge incontinence.

I: TENS or PTNS.

25 C: Sham/placebo, TENS or PTNS, no treatment, drug treatment.

O: Urge incontinence episodes, complications, adverse events, quality of life.

### Relevant outcome measures

30 The guideline development group considered urge incontinence as a critical outcome measure for decision making; and complications, adverse events, and quality of life 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 The GRADE default- a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes (Schünemann, 2013) and 0.5 standard deviation (reported as SMD) for continuous outcomes - was taken as a minimal clinically important difference.

### 40 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. The number of articles selected for  
45 title and abstract screening were not reported. In total, 1 RCT was selected (Soomro, 2001). This study does not adhere to our current PICO and is therefore excluded from the literature selection below.

### *Search strategy in 2021*

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 399 hits.

5

Studies were selected based on the following criteria:

- Women with urge urinary incontinence.
- Treatment with TENS or PTNS.
- Comparison with sham/placebo, no treatment, drug treatment, or TENS/PTNS if the other is intervention.
- Investigated at least one of the outcomes as reported in the PICO.

10

Twenty-one studies were initially selected based on title and abstract screening.

15

After reading the full text, 13 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 8 studies were included.

### Results

20

Eight 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

25

One RCT was performed in 60 postmenopausal women with an overactive bladder (Ahmed, 2020). These patients were randomized into three groups: 1) control group, receiving antimuscarinics daily for 12 weeks, 2) TENS group, receiving TENS 3 times/week for 12 weeks and medication (i.e., the same as control group), and 3) PTNS group, receiving PTNS 3 times/week for 12 weeks and medication (i.e., the same as control group). Outcomes between groups were presented for volume at first desire to void, maximum bladder capacity, bladder severity symptoms, and health related quality of life. The study is limited by the short duration of 12 weeks, the fact that all patients received medication, and only the patients were blinded to treatment.

30

35

One double blinded RCT was performed in 35 women with detrusor overactivity incontinence (Finazzi, 2010). These patients were randomized into two groups: 1) control group, receiving placebo (i.e., sham) treatment, and 2) PTNS group, receiving PTNS 3 times a week for 12 weeks. Outcomes between groups were presented for mean incontinence episodes/3days, mean voided volume (ml), and mean incontinence quality of life. In the intervention group 1 patient discontinued the intervention and 2 patients in the control group. The study is limited by the sample size and duration of 12 weeks.

40

45

One RCT was performed in 30 women with an overactive bladder (Kizilyel, 2015). These patients were randomized into three groups: 1) control group, receiving tolterodine 4mg daily for 12 weeks, 2) PTNS group, receiving PTNS once a week for 12 weeks, and 3) a combination of the control group and PTNS group. Data of the control group and PTNS group was used for the current summary of literature. Outcomes between groups were presented for urge incontinence, incontinence impact questionnaire, overactive bladder symptom score. Data of 6 patients was missing in the intervention group and of one patient in the control group, without reason. The study is limited by the sample size, duration of 12 weeks, and patients and/or physicians were not blinded to treatment allocation.

50

5 One RCT was performed in 70 women with an overactive bladder (Manriquez, 2016). These patients were randomized into two groups; 1) control group, receiving 10mg extended-release oxybutynin daily, and 2) PTNS group, receiving PTNS twice a week. The total study duration was 12 weeks. Outcomes between groups were presented for urge incontinence and OAB-questionnaire with 3 domains. Data was missing of 2 patients in the intervention group (due to moving and pregnancy), and of 4 patients in the control group (due to adverse events and one pregnancy). The study is limited by the duration of 12 weeks, and patients and/or physicians were not blinded to treatment allocation.

10 One RCT was performed in 36 women with an overactive bladder (Preyer, 2015). These patients were randomly assigned into two groups: 1) control group, receiving 2mg tolterodine twice a day, and 2) PTNS group, receiving PTNS once a week. The total study duration was 3 months. Outcomes between groups were presented for incontinence episodes in 24h, symptom impact on quality of life, and side effects. During the study, 2 patients were lost to follow-up in the intervention group (private reason, and SAE), and 2 in the control group. The study is limited by the relative low sample size, short study duration, and patients and assessors were not blinded to treatment.

20 One RCT was performed in 75 women with an overactive bladder (Souto, 2014). Patients were randomly allocated to a group: 1) control group, receiving 10mg oxybutynin daily, 2) TENS group, receiving TENS twice a week, and 3) a combination of the control and intervention group, all for 12 weeks. The total study duration was 24 weeks. In the current summary of literature, we select data of the control and intervention group. Outcomes between groups were presented for International Consultation on Incontinence-Short Form (ICIQ-SF), International Consultation on Incontinence-OAB (ICIQ-OAB) and symptom bother. Seven patients were lost to follow-up in the intervention group and 6 in the control group, all without reason. The study is limited by the lost to follow-up of several patients without reason, and the study was not blinded for assessors and/or patients.

30 One randomized controlled crossover study was performed in 40 women with overactive bladder syndrome (Vecchioli, 2013). Patients were randomly assigned to group A, receiving first 5mg solifenacin succinate for 40 days daily, second PTNS twice a week for 6 weeks after a washout period of 3 months; or group B, receiving first PTNS twice a week for 6 weeks, second receiving 5mg solifenacin daily for 40 days after a washout period of 3 months. We used only data of the first period (i.e., until wash out) in the current literature summary. Therefore, the total duration of interest will be 6 weeks. Outcomes between groups were presented for urge incontinence (voiding diary), overactive bladder questionnaire short form (OAB-SF), patient global impression of improvement questionnaire (PGI-I). Two patients in group A stopped solifenacin therapy due to adverse events during the first 6 weeks. No other patients were lost to follow-up during the first 6 weeks of interest. The study is limited by the low sample size, short duration, and the fact that patients and assessors were not blinded to treatment.

45 One RCT was performed in 105 women with overactive bladder syndrome (Vecchioli, 2018). Patients were randomly assigned to three groups: 1) control group, receiving 5mg solifenacin once a day for 12 weeks, 2) PTNS group, receiving PTNS once a week for 12 weeks, and 3) combination of control and PTNS group. In the current summary of literature, we will select data of the control and intervention group. The total study duration is 10 months. Outcomes between groups were presented for OABSS questionnaire (urge urinary incontinence), overactive bladder questionnaire short form (OAB-SF), patient global impression of improvement questionnaire (PGI-I). One patient in the intervention group was

lost to follow-up without a reason, and 8 patients in the control group were lost to follow-up due to side effects. The study is limited by the fact that only the assessor was blinded to treatment, and patients not.

## 5 Results

To describe the results more homogeneously, the included studies will be categorized into the following groups:

1. TENS versus PTNS.
2. TENS versus pharmacological treatment.
- 10 3. PTNS versus pharmacological treatment.
4. PTNS versus placebo.

Outcomes were pooled where possible.

### 15 1. TENS versus PTNS

#### *1.1. Urge incontinence episodes*

The outcome urge incontinence episodes was not reported for the comparison TENS versus PTNS.

#### 20 *1.2. Complications*

The outcome complications was not reported for the comparison TENS versus PTNS.

#### *1.3. Adverse events*

The outcome adverse events was not reported for the comparison TENS versus PTNS.

25

#### *1.4. Quality of life*

One study reported the outcome measure quality of life (Ahmed (2020)) at week 12 (i.e., after intervention). It was defined as health related quality of life (HRQoL), reported as overall score (lower score is worse) and bladder severities symptoms (subdomain of overall score; higher score is worse). HRQoL was assessed via the OAB questionnaire short form.

30

The mean difference in overall HRQoL score was 2.58 (95%CI -3.01 to 8.17) between women with urge incontinence treated with TENS compared to PTNS.

35 The mean difference in bladder severity symptoms (subdomain of HRQoL) was -1.32 (95%CI -8.91 to 6.27) between women with urge incontinence treated with TENS compared to PTNS.

#### Level of evidence of the literature

40 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.

45 The level of evidence regarding the outcome measures urge incontinence, complications and adverse events could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

50 The level of evidence regarding the outcome measures quality of life was downgraded by 2 levels because of imprecision (95%CI of the mean difference includes no significant effect (mean difference=0) and no clinically relevant effect (SMD<0.5)).

## Conclusions

### Urge incontinence episodes/ complications/ adverse events

<b>- GRADE</b>	It is unknown what the effect of TENS, compared to PTNS in women with urge urinary incontinence is with respect to the outcome measures urge incontinence episodes, complications, and adverse events. These outcome measures were not studied in the included studies.
--------------------	---

### Quality of life

<b>Low GRADE</b>	Quality of life might not differ between women with urge urinary incontinence treated with TENS or PTNS.  <i>Sources: (Ahmed, 2020)</i>
----------------------	---

5

## 2. TENS versus pharmacological treatment

### 2.1. Urge incontinence episodes

10 One study reported the outcome measure urge incontinence episodes over a study period of 6 months, the duration of the intervention was only 12 weeks (Souto (2014)). It was defined as percentage of patients presenting urinary incontinence episodes assessed via a voiding diary for 3 days, and as incontinence episodes assessed by the ICIQ-SF.

15 Urinary incontinence at 6 months was observed in 4/25 (14%) women treated with TENS compared to 9/25 (34%) women in the control group (RR 0.44 (95%CI 0.15 to 1.26)). The risk difference was -0.20 (95%CI -0.44 to 0.04) between groups.

20 Souto (2014) reported a reduction of episodes of incontinence in both groups after 12 weeks (i.e., directly after intervention). Although the intervention stopped, 12 weeks later an increase in incontinence episodes was shown in the control groups compared to the TENS group (mean scores at week 24; 13.3 versus 8.3). No effect size could be calculated since only means with minimum and maximum score were reported.

### 2.2. Complications

25 The outcome complications was not reported for the comparison TENS versus pharmacological treatment.

### 2.3. Adverse events

30 The outcome adverse events was not reported for the comparison TENS versus pharmacological treatment.

### 2.4. Quality of life

35 Two studies reported the outcome measure quality of life (Ahmed (2020); Souto (2014)). It was defined as health related quality of life (HRQoL; overall score (lower score is worse)) and bladder severities symptoms (subdomain score (higher score is worse)), assessed via OAB questionnaire short form in Ahmed (2020), and with ICIQ-OAB and symptom bother scores in Souto (2014). It was not possible to pool results as different questionnaires were used and because Souto (2014) did not reported means with standard deviations.

40 The mean difference in HRQoL was 10.69 (95%CI 6.29 to 15.09) between women treated with TENS compared to pharmacological treatment at 12 weeks.

The bladder severity symptoms (subdomain of HRQoL) decreased in the TENS group and the control group. The mean difference in bladder severity symptoms was 18.11 (95%CI 11.25 to

24.97) between women treated with TENS compared to pharmacological treatment at 12 weeks.

5 Souto (2014) reported that the TENS group showed a higher improvement in symptoms of OAB compared to control group (mean score TENS group 6.1 versus 9.2 in control group). In addition, Souto (2014) reported that the TENS group showed improved mean symptom bother scores compared to the control group, respectively, 4.2 versus 7.0.

Level of evidence of the literature

10 The level of evidence regarding the outcome measures **complications** and **adverse events** could not be assessed with GRADE. The outcome measures were not studied in the included studies.

15 The level of evidence regarding the outcome measure **urge incontinence episodes at 6 months** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 level, since assessors and patients were both not blinded to therapy) and imprecision (2 levels, 95%CI of the mean difference includes no significant effect (RR=1) and no clinically relevant effect (RR 0.75 to 1.25)).

20 The level of evidence regarding the outcome measure **health-related quality of life (overall score) at 12 weeks** 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 therapy in one study) and imprecision (1 level, optimal information size was not achieved (small sample size)).

25 The level of evidence regarding the outcome measure **bladder severity symptoms (quality of life subdomain) at 12 weeks** 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 therapy in one study) and imprecision (1 level, optimal information size was not achieved (small sample size)).

30

**Conclusions**

Urge incontinence episodes

<b>Very low GRADE</b>	It is uncertain what the effect of TENS compared to pharmacological treatment is in women with urge incontinence on urge incontinence episodes.  <i>Sources: (Souto, 2014)</i>
-----------------------	--

Complications/ adverse events

<b>- GRADE</b>	It is unknown what the effect of TENS, compared to pharmacological treatment in women with urge incontinence is with respect to the outcome measures complications and adverse events. These outcome measures were not studied in the included studies.
----------------	---

35

Quality of life

<b>Low GRADE</b>	TENS therapy in women with urge incontinence might lead to higher health-related quality of life (overall score) and bladder severity symptoms (quality of life subdomain score) at 12 weeks, compared to pharmacological treatment.  <i>Sources: (Ahmed, 2020; Souto, 2014)</i>
------------------	--



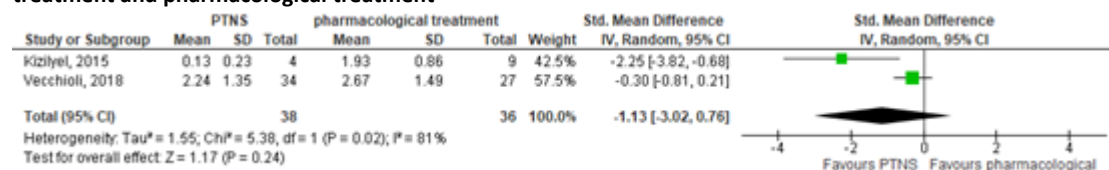
### 3. PTNS versus pharmacological treatment

#### 3.1 Urge incontinence

Five studies reported the outcome urge incontinence. It was defined as number of episodes of urge incontinence evaluated by a 3-day voiding diary over a study period of 6 weeks (Vecchioli, 2013) or 12 weeks (Kizilyel, 2015; Manriquez, 2016), or using a 24h-voiding diary over a period of 12 weeks (Preyer, 2015), or overactive bladder symptom score questionnaire over a period of 12 weeks (Vecchioli, 2018). Results by Manriquez (2016) and Preyer (2015) will be reported descriptively, as only median results were reported.

10 Vecchioli (2013) reported urge incontinence episodes at 6 weeks after an intervention of only 6 weeks. The mean difference in urge incontinence episodes was -0.90 (95%CI -2.01 to 0.21) between women with urge incontinence treated with PTNS compared to pharmacological treatment.

15 **Figure 12.1 Urge incontinence episodes in women with urge incontinence, comparison between PTNS treatment and pharmacological treatment**



20

Urge incontinence episodes at 12 weeks resulted in a pooled standardized mean difference of -1.13 (95%CI -2.17 to 0.47), Kizilyel (2015); Vecchioli (2018), Figure 12.1.

25

Manriquez (2016) reported that urge incontinence episodes decreased more in the PTNS group compared to pharmacological treatment (median PTNS group 5 to 0 versus 16 to 0). Preyer (2015) reported that incontinence episodes decreased more in the PTNS group compared to pharmacological treatment (median 1.5 to 0 and 2 to 1).

30

#### 3.2. Complications

The outcome complications was not reported for the comparison PTNS versus pharmacological treatment.

#### 3.3. Adverse events

One study reported the outcome adverse events (Preyer, 2015). This was defined as side effects reported at 12 weeks, for example dry mouth and dizziness.

40 Side effects at week 12 were observed in 0/18 women treated with PTNS compared to 1/18 controls, RR 0.33 (95%CI 0.01 to 7.68). The risk difference was -0.06 (95%CI -0.20 to 0.09) between groups.

#### 3.4 Quality of life

45 Six studies reported the outcome quality of life. It was defined as health related quality of life (HRQoL) and bladder severities symptoms, both assessed via OAB questionnaire short form (Ahmed (2020)), OAB short form questionnaire 6 or 13 items (higher score is worse, Vecchioli (2013); Vecchioli (2018)), patient global impression of improvement questionnaire (Vecchioli (2013)), overactive bladder symptom score (Kizilyel (2015)), incontinence impact questionnaire (Kizilyel (2015)), self-report quality of life questionnaire (Manriquez (2016)), and/or symptom impact on QoL scored on VAS (Preyer (2015)).

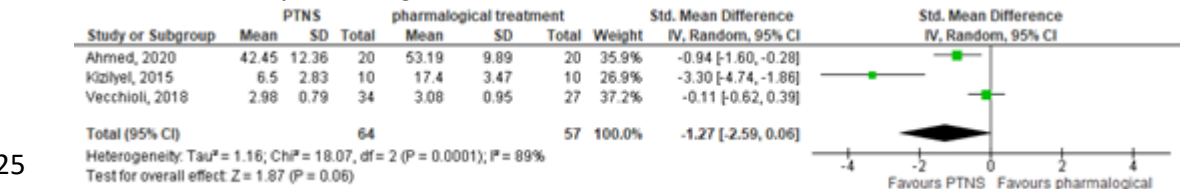
50

Vecchioli (2013) showed outcomes over a study period of 6 weeks, including an intervention of only 6 weeks. In all questionnaires quality of life improved more in women with urge incontinence treated with PTNS compared to pharmacological treatment. The mean difference was -0.20 (95%CI -0.96 to 0.56), -0.18 (-0.90 to 0.54) and -0.60 (95%CI -1.27 to 0.07), respectively for OAB short form questionnaire 6 items, 13 items and patient global improvement questionnaire.

Five studies showed outcomes over a study period of 12 weeks. In all questionnaires quality of life improved more in women with urge incontinence treated with PTNS compared to pharmacological treatment (Ahmed, 2020; Kizilyel, 2015; Manriquez, 2016; Preyer, 2015; Vecchioli, 2018). Since different questionnaires were used, outcomes will be reported separately.

Regarding overall health-related quality of life, Ahmed (2020) showed a mean difference of 13.27 (95%CI 8.26 to 18.28) between the PTNS group compared to the pharmacological group, in favour of PTNS. Vecchioli showed a mean difference of -0.20 (95%CI -0.68 to 0.28) between groups, also in favour of PTNS.

**Figure 12.2 Overall bladder severity symptom score in women with urge incontinence, comparison between PTNS treatment and pharmacological treatment**



Regarding overall bladder symptom scores, assessed in three studies (Ahmed, 2020; Kizilyel, 2015; Vecchioli, 2018), the pooled standardized mean difference was -1.27 (95%CI -2.59 to 0.06) in women with urge incontinence treated with PTNS compared to pharmacological treatment, Figure 12.2.

The mean difference between women with urge incontinence treated with PTNS compared to pharmacological treatment for the outcome measure patient global impression of improvement questionnaire was -0.40 (95%CI -0.86 to 0.06) (Vecchioli, 2018).

The mean difference was -7.25 (95%CI -10.25 to -4.25) between women with urge incontinence treated with PTNS compared to pharmacological treatment for the outcome measure incontinence impact (Kizilyel, 2015).

Manriquez (2016) showed that outcomes of the quality of life questionnaire improved more in the PTNS group compared to the pharmacological group (mean PTNS group 33, 55, 35 to 16, 30, 20, respectively in domain 1-3 versus 33, 60, 36 to 18, 37, 23, respectively in the pharmacological group).

Preyer (2015) reported that symptom impact on QoL improved more in the PTNS group compared to the pharmacological group (median scores in PTNS group 5.1 to 1.9 versus 5.7 to 2.7 in control group).

Level of evidence of the literature

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** could not be assessed with GRADE. The outcome measure was not studied in the included studies.

The level of evidence regarding the outcome measure **urge incontinence episodes** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 levels, since assessors and patients were not blinded to therapy in 3 studies) and imprecision (2 level, 95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (SMD<0.5)).

5

The level of evidence regarding the outcome measure **adverse events** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 levels, since assessors and patients were not blinded to therapy) and imprecision (2 level, 95%CI of mean difference includes no significant effect (RR=1) and no clinically relevant effect (RR 0.75 to 1.25)).

10

The level of evidence regarding the outcome measure **health-related quality of life (overall score) at 12 weeks** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 levels, since assessors and patients were not blinded to therapy in 3 studies) and imprecision (2 level, 95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (SMD<0.5)).

15

The level of evidence regarding the outcome measure **bladder severity symptoms (quality of life subdomain) at 12 weeks** was downgraded by 3 levels because of risk of bias (1 levels, since assessors and patients were not blinded to therapy in 3 studies) and imprecision (2 level, 95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (SMD<0.5)).

20

The level of evidence regarding the outcome **measure global impression of improvement (quality of life subdomain) at 12 weeks** was downgraded by 2 levels because of imprecision (2 level, 95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (SMD<0.5)).

25

The level of evidence regarding the outcome **measure incontinence impact (quality of life subdomain) at 12 weeks** was downgraded by 2 level because of risk of bias (1 level; since assessors and patients were not blinded to therapy) and imprecision (1 level; optimal information size was not achieved (small sample size)).

30

### Conclusions

#### Urge incontinence episodes

<b>Very low GRADE</b>	It is uncertain what the effect of PTNS compared to pharmacological treatment is in women with urge incontinence on urge incontinence episodes.  <i>Sources: (Kizilyel, 2015; Manriquez, 2016; Preyer, 2015; Vecchioli, 2013; Vecchioli, 2018)</i>
-----------------------	--

#### Adverse events

<b>Very low GRADE</b>	It is uncertain what the effect of PTNS compared to pharmacological treatment is in women with urge incontinence on adverse events.  <i>Sources: (Preyer, 2015)</i>
-----------------------	---

35

#### Complications

<b>- GRADE</b>	It is unknown what the effect of PTNS, compared to pharmacological treatment in women with urge incontinence is with respect to the outcome measure complications. This outcome measure was not studied in the included studies.
----------------	--

## Quality of life

<b>Very low GRADE</b>	<p>It is uncertain what the effect of PTNS compared to pharmacological treatment is in women with urge incontinence on quality of life (i.e., health-related quality of life (overall score), bladder severity symptoms (quality of life subdomain score), global impression of improvement (quality of life subdomain), and incontinence impact (quality of life subdomain)).</p> <p>Sources: (Ahmed 2020; Kizilyel, 2015; Manriquez, 2016; Preyer, 2015; Vecchioli, 2013; Vecchioli, 2018)</p>
---------------------------	--

### 4. PTNS versus placebo

#### 4.1 Urge incontinence

- 5 One study reported the outcome urge incontinence (Finazzi (2010)) at 12 weeks. It was defined as the number of incontinence episodes assessed via a voiding diary for 3 days. Incontinence episodes decreased in the PTNS group, and not in the control group (mean 4.1 to 1.8 versus 4.2 to 3.8). The mean difference was -2.00 (95%CI -2.66 to -1.34) between groups, in favour of the PTNS group.

10

#### 4.2. Complications

The outcome complications was not reported for the comparison PTNS versus placebo treatment.

15

#### 4.3. Adverse events

The outcome adverse events was not reported for the comparison PTNS versus placebo treatment.

#### 4.4 Quality of life

- 20 One study reported the outcome quality of life (Finazzi (2010)) at week 12. It was defined as the incontinence quality of life score. The mean difference was 10.7 (95%CI 2.99 to 18.41) between women with urge incontinence treated with PTNS compared to a placebo.

### Level of evidence of the literature

- 25 The level of evidence regarding the outcome measures complications and adverse events 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 urge incontinence episodes was downgraded by 1 level because of imprecision (optimal information size was not achieved (small sample size)).

- 35 The outcome measure quality of life was downgraded by 2 levels because of imprecision (2 level; 95%CI of the mean difference includes no clinically relevant effect (SMD<0.5) and not meeting the optimal information size).

## **Conclusions**

### Urge incontinence episodes

<b>Moderate GRADE</b>	<p>PTNS therapy (i.e., 3 times a week for 12 weeks) in women with urge incontinence probably reduces urge incontinence episodes at 12 weeks, compared to placebo therapy.</p> <p>Sources: (Finazzi, 2010)</p>
---------------------------	---

### Complications/ adverse events

<b>- GRADE</b>	It is unknown what the effect of PTNS, compared to placebo treatment in women with urge incontinence is with respect to the outcome measures complications and adverse events. These outcome measures were not studied in the included studies.
--------------------	---

### Quality of life

<b>Low GRADE</b>	PTNS therapy in women with urge incontinence might improve quality of life at 12 weeks, compared to placebo treatment.  <i>Sources: (Finazzi, 2010)</i>
----------------------	---

#### 5 Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

In totaal zijn er 8 RCTs beschreven die een behandeling met TENS of PTNS bij vrouwen met aandrangincontinentie vergelijken met placebo of een medicamenteuze behandeling. Deze studies bevatten allen een kleine studie populatie en vergelijken verschillende behandelingen. Verder wordt er gebruik gemaakt van verschillende (niet gestandaardiseerde) vragenlijsten en worden uitkomstmaten niet op een eenduidige wijze gerapporteerd waardoor het poolen van uitkomsten slechts beperkt mogelijk is. Ook zijn de 95% betrouwbaarheidsintervallen breed en worden er geen klinische relevante verschillen gevonden, met uitzondering voor de vergelijking PTNS vs. placebo. In deze vergelijking wordt aangetoond dat er klinische relevant effecten zijn in het voordeel van de PTNS groep voor de uitkomstmaat incontinentiefrequentie en kwaliteit van leven. Dit wordt geradeerd met een lage bewijskracht. De overall bewijskracht is zeer laag door eerder benoemde beperkingen.

Verschiede systematische reviews die niet zijn meegenomen in de samenvatting van de literatuur (zie Table of excluded studies) concluderen dat goede kwalitatieve data over een behandeling met TENS of PTNS bij volwassenen met aandrangincontinentie ontbreekt (Booth, 2018; Levin, 2012; Moosdorff-Steinhauser, 2013; Wiboson, 2015). Deze reviews beschrijven gunstige resultaten voor TENS en/of PTNS met betrekking tot effectiviteit en veiligheid van de behandeling. Echter geven zij aan dat er meer onderzoek nodig is. De studies zijn niet meegenomen in de huidige samenvatting van de literatuur, omdat er geen onderscheid wordt gemaakt tussen mannen en vrouwen en/of omdat zij geen controle behandeling beschrijven.

Drie RCT's zijn niet meegenomen in de huidige literatuursamenvatting, omdat zowel mannen als vrouwen werden geïncludeerd. Wel bevatten deze RCT's belangrijke informatie voor in de overwegingen. Eén van deze RCT's is de eerste studie die een behandeling met TENS vergelijkt met PTNS. Deze studie laat resultaten zien in lijn met de vergelijking in de huidige literatuursamenvatting. Beide behandelopties zijn effectief, zonder significante verschillen tussen de groepen (Ramirez, 2019). De twee andere RCTs vergelijken een behandeling met PTNS met sham of medicatie. De uitkomsten van deze onderzoeken zijn ook in lijn met de bevindingen van de literatuur samenvatting (Peters, 2009; 2010). De kwaliteit van deze studies is niet beoordeeld middels de eerder benoemde methodiek. Desondanks, benoemt de werkgroep dat met name de studies met een sham behandeling goed zijn opgezet en uitgevoerd. Deze studies geven objectieve informatie door gebruik van een speciale naald.

Een aanbeveling voor een behandeling met PTNS bij patiënten met aandrangincontinentie wordt gegeven in de huidige EAU-richtlijn (EAU guideline, 2021). Zij geven aan dat

specialisten PTNS kunnen overwegen als optie voor verbetering van aandrangincontinentie bij vrouwen die geen baat hebben gehad bij anticholinergica (EAU guideline, 2021). Er is geen duidelijke voorkeursoptie en alle behandelopties dienen derhalve aan patiënten te worden voorgelegd. Patiënten die tevoren een urodynamisch onderzoek hebben ondergaan waarbij detrusor overactiviteit wordt gezien, hebben een lagere kans van slagen. Dit impliceert niet dat alle patiënten een urodynamisch onderzoek moeten gaan krijgen of dat PTNS bij deze groep niet kan worden geprobeerd.

Het behandelprotocol is niet hetzelfde in alle studies, één/twee/drie keer per week een behandeling gedurende 6 tot 12 weken. Er is behoefte aan een eenduidig protocol (Veeratterapillay, 2016). Dit punt wordt toegevoegd als kennislacune. Er is geen bewijs gevonden voor het effect van een behandeling met TENS en/of PTNS op de langere termijn. Dit punt wordt toegevoegd als kennislacune.

Bij het opstellen van de PICO vraag is er geen vergelijking gemaakt met blaastraining. De werkgroep is zich hiervan bewust en zal deze vergelijking meenemen wanneer de huidige richtlijn een update krijgt. In de EAU guideline (2021) is er literatuuronderzoek gedaan naar de vergelijking tussen PTNS en blaastraining. Dit onderzoek leverde slechts één RCT over blaastraining versus PTNS/TENS plus blaastraining. Het onderzoek liet zien dat zowel PTNS als TENS effectiever waren dan alleen blaastraining (Sonmez, 2021). De resultaten zijn beschikbaar via [uroweb](#).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Aandrangincontinentie neemt toe met de leeftijd. Om deze reden wordt het met name gezien bij oudere vrouwen. Een behandeling met TENS en/of PTNS is intensief. Frequente bezoeken voor behandeling zijn noodzakelijk. Dit kan een patiënt als belastend ervaren. TENS kan ook door patiënten zelf in de thuissituatie worden toegepast. PTNS kan na de eerste periode van +/- 12 weken eventueel naar minder frequente maintenance worden overgezet of d.m.v. TENS in thuissituatie. Momenteel lopen er vele studies ten aanzien van implantaten ten behoeve van TENS zodat patiënten thuis zelf kunnen stimuleren. De behandelaar dient de voor- en nadelen met de patiënt te bespreken, zodat er een afweging gemaakt kan worden.

Kosten (middelenbeslag)

De studie van Veeratterapillay (2016) beschrijft dat het lastig is om de kosten in kaart te brengen voor een behandeling met PTNS. De behandeling wordt namelijk in verschillende studies niet universeel uitgevoerd. Er zitten verschillen in duur en frequentie van de behandelingen. Door de genoemde verschillen en ook een ander vergoedingssysteem in Nederland is een duidelijke vertaalslag niet te maken. Voor de Nederlandse situatie bestaat een kennislacune ten aanzien van medicatie, tibialis stimulatie, sacrale neuromodulatie en Botuline toxine A injecties intravesicaal wat kosteneffectief is. Dit punt wordt toegevoegd als kennislacune.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

PTNS of TENS is over het algemeen reeds redelijk aanvaard en geïmplementeerd. De poliklinische setting en personele benodigdheden van PTNS maken het niet overal gemakkelijk te implementeren. In principe is verwijzing naar een centrum dat wel toepast mogelijk en zorg derhalve voor alle patiënten beschikbaar indien dit de wens is van de patiënt. Een langere reisafstand tot een centrum zal de belasting voor de patiënt wel doen toenemen. Bij maintenance PTNS zal dit tot een toenemende patiënt populatie leiden die therapie benodigd heeft. Mogelijk dat implantaten hier in de toekomst een rol bij kunnen

gaan spelen om TENS of PTNS naar de thuissituatie te kunnen verplaatsen en daarmee de belasting in de praktijk/centra en belasting van de patiënt verminderen.

### **Aanbeveling**

#### 5 *Aanbeveling-1*

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Overweeg PTNS of TENS als optie voor de behandeling van aandrangincontinentie bij vrouwen die geen baat hebben gehad bij anticholinergica/antimuscarinica. PTNS of TENS reduceert waarschijnlijk het aantal aandrangincontinentie episodes na 12 weken, vergeleken met placebo therapie. Er zijn geen ernstige bijwerkingen van PTNS of TENS bekend. Daarnaast is PTNS of TENS in Nederland over het algemeen reeds redelijk aanvaard en geïmplementeerd. Bovendien is de volgende stap in het behandeltraject - botulinetoxine - een meer invasieve behandeling. PTNS of TENS of een combinatie van beiden kan worden overwogen als maintenance therapie. Een nadeel van PTNS is de poliklinische setting en daarmee de reisafstand voor de patiënt, gezien het feit dat de behandelduur minimaal 12 weken bedraagt. Mogelijk dat implantaten voor tibialis stimulatie in de toekomst hier een rol in kunnen spelen.

Overweeg TENS of PTNS als optie in de behandeling van vrouwen met aandrangincontinentie, indien medicamenteuze therapie niet werkzaam is of te veel bijwerkingen geeft.

#### 20 **Literatuur**

- Booth J, Connelly L, Dickson S, Duncan F, Lawrence M. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2018 Feb;37(2):528-541. doi: 10.1002/nau.23351. Epub 2017 Jul 21. PMID: 28731583.
- 25 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
- Finazzi-Agrò E, Petta F, Sciobica F, Pasqualetti P, Musco S, Bove P. Percutaneous tibial nerve stimulation effects on detrusor overactivity incontinence are not due to a placebo effect: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*. 2010 Nov;184(5):2001-6. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.113. Epub 2010 Sep 20. PMID: 20850833.
- 30 Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP; American Urological Association; Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol*. 2015 May;193(5):1572-80. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.087. Epub 2015 Jan 23. PMID: 25623739.
- 35 Kızılyel S, Karakeçi A, Ozan T, Ünüş İ, Barut O, Onur R. Role of percutaneous posterior tibial nerve stimulation either alone or combined with an anticholinergic agent in treating patients with overactive bladder. *Turk J Urol*. 2015 Dec;41(4):208-14. doi: 10.5152/tud.2015.94210. PMID: 26623150; PMCID: PMC4621149.
- 40 Levin PJ, Wu JM, Kawasaki A, Weidner AC, Amundsen CL. The efficacy of posterior tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder in women: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2012 Nov;23(11):1591-7. doi: 10.1007/s00192-012-1712-4. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22411208.
- 45 Manríquez V, Guzmán R, Naser M, Aguilera A, Narvaez S, Castro A, Swift S, Digesu GA. Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation versus extended release oxybutynin in overactive bladder patients. A prospective randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol*

- Reprod Biol. 2016 Jan;196:6-10. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.020. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26645117.
- 5 Moosdorff-Steinhauser HF, Berghmans B. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation on adult patients with overactive bladder syndrome: a systematic review. *Neurourol Urodyn.* 2013 Mar;32(3):206-14. doi: 10.1002/nau.22296. Epub 2012 Aug 20. PMID: 22907807.
- 10 Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, Siegel SW, Tate SB, Jarnagin BK, Rosenblatt PL, Feagins BA. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):1055-61. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.045. Epub 2009 Jul 18. PMID: 19616802.
- 15 Peters KM, Macdiarmid SA, Wooldridge LS, Leong FC, Shobeiri SA, Rovner ES, Siegel SW, Tate SB, Jarnagin BK, Rosenblatt PL, Feagins BA. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol.* 2009 Sep;182(3):1055-61. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.045. Epub 2009 Jul 18. PMID: 19616802.
- 20 Preyer O, Umek W, Laml T, Bjelic-Radisic V, Gabriel B, Mittlboeck M, Hanzal E. Percutaneous tibial nerve stimulation versus tolterodine for overactive bladder in women: a randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Aug;191:51-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.05.014. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26073262.
- 25 Ramírez-García I, Blanco-Ratto L, Kauffmann S, Carralero-Martínez A, Sánchez E. Efficacy of transcutaneous stimulation of the posterior tibial nerve compared to percutaneous stimulation in idiopathic overactive bladder syndrome: Randomized control trial. *Neurourol Urodyn.* 2019 Jan;38(1):261-268. doi: 10.1002/nau.23843. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30311692.
- 30 Sönmez R, Yıldız N, Alkan H. Efficacy of percutaneous and transcutaneous tibial nerve stimulation in women with idiopathic overactive bladder: A prospective randomised controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021 Jan 8:101486. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101486. Epub ahead of print. PMID: 33429090.
- 35 Soomro NA, Khadra MH, Robson W, et al. A crossover randomized trial of transcutaneous electrical nerve stimulation and oxybutynin in patients with detrusor instability. *Journal of Urology* 2001;166(1):146-9.
- Souto SC, Reis LO, Palma T, Palma P, Denardi F. Prospective and randomized comparison of electrical stimulation of the posterior tibial nerve versus oxybutynin versus their combination for treatment of women with overactive bladder syndrome. *World J Urol.* 2014 Feb;32(1):179-84. doi: 10.1007/s00345-013-1112-5. Epub 2013 Jun 8. PMID: 23749315.
- 40 Teixeira Alve A, Azevedo Garcia P, Henriques Jácomo R, Batista de Sousa J, Borges Gullo Ramos Pereira L, Barbaresco Gomide Mateus L, Gomes de Oliveira Karnikoskwi M. Effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation at two different thresholds for overactive bladder symptoms in older women: a randomized controlled clinical trial. *Maturitas.* 2020 May;135:40-46. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.02.008. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32252963.
- 45 Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C, Berouz A, Giannubilo W, Ferrara V. Solifenacin succinate versus percutaneous tibial nerve stimulation in women with overactive bladder syndrome: results of a randomized controlled crossover study. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;75(4):230-4. doi: 10.1159/000350216. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23548260.
- 50 Vecchioli-Scaldazza C, Morosetti C. Effectiveness and durability of solifenacin versus percutaneous tibial nerve stimulation versus their combination for the treatment of women with overactive bladder syndrome: a randomized controlled study with a



follow-up of ten months. *Int Braz J Urol.* 2018 Jan-Feb;44(1):102-108. doi:  
10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0611. PMID: 29064651; PMCID: PMC5815539.

5 Veeratterapillay, R., Lavin, V., Thorpe, A., & Harding, C. (2016). Posterior tibial nerve stimulation in adults with overactive bladder syndrome: A systematic review of the literature. *Journal of Clinical Urology*, 9(2), 120–127.

Wibisono E, Rahardjo HE. Effectiveness of Short Term Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Non-neurogenic Overactive Bladder Syndrome in Adults: A Meta-analysis. *Acta Med Indones.* 2015 Jul;47(3):188-200. PMID: 26586384.

10

## Startpagina - Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)

Beoordeeld: november '22

[Keuzekaart veel bloedverlies bij ongesteldheid](#)

### 5 Updates

In 2023 zal naar verwachting een update worden gestart:

- HMB Behandeling
  - > HMB Alternatieven voor hysterectomie
    - >> Embolisatie versus chirurgie bij myomen (n.a.v. trial Middelkoop et al., PMID 33246202)

10

In 2020-2023 hebben updates plaatsgevonden van de volgende modules:

- HMB Behandeling
  - > HMB Alternatieven voor hysterectomie
    - >> LNG-IUD versus endometriumablatie (n.a.v. MIRA-trial, ZONMW doelmatigheidsstudie)
    - >> Laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met myomen
    - >> MRgFUS versus hysterectomie bij vrouwen met myomen

15

20 Eerder in 2019-2020 werden de modules herzien:

- HMB Voorbehandeling
  - > Voorbehandeling TCRM
  - > Voorbehandeling myomectomie

25 Voor meer informatie over ontwikkelingen en updates van de richtlijn Hevig Menstrueel Bloedverlies kunt u contact opnemen met [secretariaat@kennisinstituut.nl](mailto:secretariaat@kennisinstituut.nl).

Datum notificatie: 23-7-2021

30

Hierbij wijzen wij u op berichtgeving van het CBG over het gebruik van Esmya (ulipristalacetaat 5 mg) bij symptomatische myomen. Esmya is weer beschikbaar en kan als intermitterende behandeling voorgeschreven worden onder bepaalde voorwaarden en aandachtspunten:

35

Voorschrijven van ulipristalacetaat 5 mg als voorbehandeling voorafgaand aan chirurgie is niet meer toegestaan.

Er zijn gevallen van ernstige leverschade (inclusief gevallen leidend tot een levertransplantatie) gemeld bij het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg voor de behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen.

40

Het gebruik van ulipristalacetaat 5 mg dient nu alleen overwogen te worden voor de intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij premenopauzale vrouwen en bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gefaald hebben.

Artsen moeten de risico's en voordelen van beschikbare alternatieve behandelingsmethoden bespreken met hun patiënten zodat deze een goed geïnformeerde beslissing kunnen nemen.

45

Alle risico's van ulipristalacetaat 5 mg moeten aan patiënten uitgelegd worden, vooral het risico op leverschade, dat in zeldzame gevallen kan leiden tot een levertransplantatie.

Patiënten moeten geïnformeerd worden over de mogelijke tekenen en symptomen van leverschade (zoals misselijkheid, braken, epigastrische pijn rechts, anorexia, asthenie, geelzucht).

50

Als deze symptomen optreden, moeten patiënten onmiddellijk contact opnemen met hun arts en moet de behandeling worden gestopt.

Bij symptomen van leverschade moet de patiënt onmiddellijk worden onderzocht en moeten leverfunctietesten worden uitgevoerd

Patiënten die ulipristalacetaat 5 mg gaan gebruiken moeten de daarvoor ontwikkelde waarschuwingskaart meekrijgen (pcard\_ESMYA\_5mg\_tbl\_NL\_K28032-12.indd (geneesmiddeleninformatiebank.nl)).

5

Leverfunctietesten (ASAT, ALAT en totaal bilirubine) moeten worden uitgevoerd: 1. Voorafgaand aan start medicatie; 2. vier weken na start medicatie; 3. Acht weken na start medicatie; 4. Twaalf weken na start medicatie; 5. Twee tot vier weken na beëindigen kuur. Dit regime moet elke kuur herhaald worden.

10

Meer informatie zie: Gebruik Esmya weer beperkt toegestaan | Nieuwsbericht | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (cbg-meb.nl))

Tevens wijzen wij u op de MYOMEX-2 studie: een gerandomiseerde multicenter trial uitgevoerd in het Nederlandse consortium, waar geschikte patiënten ulipristal in studieverband toegediend krijgen. Er wordt gerandomiseerd tussen intermitterende behandeling met ulipristal en chirurgie (keuze uit embolisatie, myoomenucleatie of hysterectomie). Gedurende het EMA onderzoek heeft de studie niet geïnccludeerd. Vanaf 1 juli 2021 is inclusie weer toegestaan. Voor informatie over de studie en deelnemende centra zie: Zorgevaluatie Nederland

15

## 20 **Waar gaat deze richtlijn over?**

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

25

- Welke onderzoeken worden ingezet bij patiënten met hevig menstrueel bloedverlies
- Het vóórkomen van aandoeningen aan de baarmoeder(mond) of chlamydiabesmetting bij patiënten met hevig menstrueel bloedverlies
- De keuze bij een kijkoperatie in de baarmoeder: op de polikliniek of in dagbehandeling
- De keuze bij een kijkoperatie in de baarmoeder waarbij tevens afwijkingen in de baarmoeder worden behandeld: op de polikliniek of in dagbehandeling
- De verschillende behandelingen van hevig menstrueel bloedverlies, afhankelijk van de onderliggende oorzaak

30

## **Voor wie is de richtlijn bedoeld?**

35

Deze richtlijn is met bestemd voor alle zorgverleners in de tweede lijn die betrokken zijn bij de behandeling van vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies.

Bij deze richtlijn is een keuzekaart ontwikkeld. Een keuzekaart geeft een overzicht van opties over screening, diagnose of behandeling en helpt de arts en patiënt bij het samen beslissen.

40

Klik hier voor de [Keuzekaart veel bloedverlies bij ongesteldheid](#).

## **Voor patiënten**

Hevig menstrueel bloedverlies houdt in dat vrouwen tijdens de menstruatie meer bloed verliezen dan zij gewend zijn. Hevig menstrueel bloedverlies komt veel voor. Ongeveer 10-35 procent van de vrouwen geeft aan hevig menstrueel bloedverlies te hebben. Van deze vrouwen consulteert 5 procent hiervoor een arts tussen haar 30ste en 49ste levensjaar. Hoewel bij een groot deel van de vrouwen geen aanwijsbare oorzaak gevonden wordt, zijn er soms redenen om patiënten naar het ziekenhuis te verwijzen voor verder onderzoek en eventuele behandeling.

45

50

Bij aanverwante informatie staat een patiëntenfolder.

Meer informatie over hevig menstrueel bloedverlies is te vinden op Thuisarts:  
<http://www.thuisarts.nl/vaginaal-bloedverlies/ik-heb-hevig-bloedverlies-bij-menstruatie>

- 5 Een keuzekaart kan een nuttig hulpmiddel zijn wanneer er een behandelkeuze gemaakt dient te worden. Meer informatie over de verschillende behandelmogelijkheden is te vinden in de [Keuzekaart veel bloedverlies bij ongesteldheid](#).

**Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?**

- 10 Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). Dit richtlijn is tot stand gekomen in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR). Bij de totstandkoming van de richtlijn werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door middel van een literatuuronderzoek naar de patiëntenbeleving.

15

## HMB Module 15 Laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met myomen

### Uitgangsvraag

- 5 Wat is de effectiviteit van een laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij de behandeling van myomen bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies?

### Inleiding

- 10 Voor vrouwen met een uterus myomatosus met klachten en nog een kinderwens is een myomectomie een behandeloptie, waarbij de uterus behouden blijft. Deze ingreep kan laparotomisch of laparoscopisch verricht worden. De keuze wordt gemaakt op basis van de grootte, hoeveelheid en locatie van de myomen, maar ook de voorkeur van de behandelaar en/of centrum speelt een rol. Hierdoor is er praktijkvariatie. Na een laparoscopische ingreep herstellen patiënten sneller. Mogelijk is er wel verschil in effect, recidief myomen en
- 15 complicaties.

### Zoeken en selecteren

Er werd een systematische review van de literatuur uitgevoerd om de volgende vraag te beantwoorden:

- 20 Wat is de effectiviteit van een laparoscopische versus een laparotomische myomectomie voor de behandeling van myomen bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies?

- 25 **P:** Vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en myomen.  
**I:** Laparoscopische myomectomie.  
**C:** Laparotomische myomectomie.  
**O:** Re-interventies, hersteltijd, amenorroe/reductie in menstrueel bloedverlies (menstruatie scores, hoeveelheid bloedverlies), kwaliteit van leven, patiënt tevredenheid.

30

### Relevante uitkomstmaten

De richtlijn werkgroep beschouwde de uitkomstmaat re-interventies als cruciaal en alle andere uitkomstmaten als belangrijk voor de besluitvorming.

- 35 De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- re-interventies: chirurgische procedures die gedaan worden vanwege terugkeer van myoom gerelateerde klachten;
- hersteltijd: de tijd tussen chirurgisch ingrijpen en terugkeer naar werk en andere dagelijkse activiteiten;
- 40 • amenorroe: het uitblijven van de menstruatie voor langer dan 90 dagen (Fraser, 2011);
- reductie in menstrueel bloedverlies: gemeten met een gevalideerde schaal;
- kwaliteit van leven: gemeten met een gevalideerde schaal;
- patiënt tevredenheid: gemeten zijn met een gevalideerde schaal.

45

The werkgroep definieerde de klinische afkapwaardes als volgt:

- re-interventies: een 10% risico verschil (RV) of number needed to treat (NNT) van 10;
- hersteltijd: 1 week verschil in terugkeer naar werk of andere dagelijkse activiteiten;
- PBAC: een verschil van 50 punten op de PBAC schaal of een reductie van menstrueel bloedverlies van minstens 22% (Lukes, 2010, Herman, 2017);
- 50 • van de andere uitkomstmaten werden vooraf geen afkapwaardes benoemd.

### Zoeken en selecteren (Methoden)

- In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 18 februari 2021 met relevante zoektermen gezocht naar de effectiviteit van een laparoscopische versus een laparotomische myomectomie voor de behandeling van myomen bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 300 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en myomen. De robot-geassisteerde myomectomie hebben wij geëxcludeerd, omdat dit maar een kleine groep is en maar in een aantal centra wordt uitgevoerd. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en één Cochrane systematische review definitief geselecteerd.
- 15 De Cochrane systematische review en meta-analyse van Chittawar (2014) vergeleek 'open myomectomie' waaronder mini-laparotomie en open-procedure laparotomie met laparoscopische myomectomie. De later gepubliceerde reviews door Palomba (2015) en Chen (2015) vergeleken ook mini-laparotomie met laparoscopische myomectomie maar vonden geen RCT's die niet door Chittawar in 2014 gevonden waren. Omdat de Cochrane systematische review en meta-analyse door Chittawar (2014) uitvoeriger was, is besloten om deze review te gebruiken voor de literatuuranalyse. De overige studies zijn de vinden in de tabel met de geëxcludeerde studies (zie tabblad Verantwoording).

### Resultaten

- 25 Eén Cochrane systematisch review en meta-analyse (Chittawar, 2014) werd geïncludeerd voor de analyse van de literatuur. Belangrijke studiekarakteristieken en resultaten zijn samengevat in de evidencetabellen (zie tabblad Evidencetabellen). De beoordeling van de individuele studieopzet is opgenomen in de risk-of-biastabellen (zie tabblad Evidence tabellen).

30

### **Samenvatting van de literatuur**

#### Beschrijving van de studies

- De Cochrane systematische review en meta-analyse van Chittawar (2014) onderzocht de voor- en nadelen van een laparoscopische myomectomie versus laparotomische myomectomie (open procedure of via mini-laparotomie) bij vrouwen met myomen. De databases Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the Menstrual Disorders and Subfertility Group (MDSG) Specialised Register of Controlled Trials, MEDLINE(R), Embase, PsycInfo and CINAHL werden doorzocht tot juli 2014. De auteurs includeerden alleen geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studies (geblindeerde RCT's) die laparoscopische en laparotomische myomectomie vergeleken (open procedure of via mini-laparotomie). Hysteroscopie werd ook toegevoegd aan de vergelijking, maar verwijderd voor deze literatuuranalyse.

- 45 Chittawar (2014) includeerde in totaal negen RCT's, waarvan één trial werd door de werkgroep van alle analyses is verwijderd omdat laparoscopisch geassisteerde-mini laparotomie werd gebruikt in de laparotomiegroep (Tan, 2008). De in totaal 8 geïncludeerde studies werden uitgevoerd in Italië (Alessandri, 2006; Cicinelli, 2009; Mais, 1995; Palomba, 2007; Rosetti, 2001; Seracchioli, 2010 en Sesti, 2008) en Australië (Holzer, 2006). 'Laparoscopische myomectomie' werd gedefinieerd als "de verwijdering van myomen via een diathermische incisie van de baarmoeder, vaak met behulp van morcellatie, met kleine incisies in de buikwand waardoor instrumenten onder laparoscopische controle worden

50

ingebracht (Chittawar, 2014; Semm, 1979)". 'Laparotomische myomectomie' omvatte 'open myomectomie' en 'mini-laparotomie'. Bij 'open laparotomie wordt een grote (ongeveer 12 cm) dwarsincisie in de buik wordt gemaakt, de myomen worden verwijderd, hechtingen worden aangebracht en buiklagen worden gesloten (meestal minimaal de rectusschede en huidlagen)" (Chittawar, 2014). Bij mini-laparotomie is de incisie kleiner (circa 4 tot 6 cm) (Chittawar, 2014). Analyses werden uitgevoerd met supgroepen voor het type procedure.

**Resultaten**

In totaal 8 RCT's uit de systematische review en meta-analyse van Chittawar (2014) werden geschikt gevonden voor inclusie (zie beschrijving van de studies). Waar mogelijk werden gepoolde analyses uitgevoerd. Alle analyses werden uitgevoerd met subgroepen voor het type laparotomische myomectomie dat werd gebruikt: open-laparotomie en mini-laparotomie.

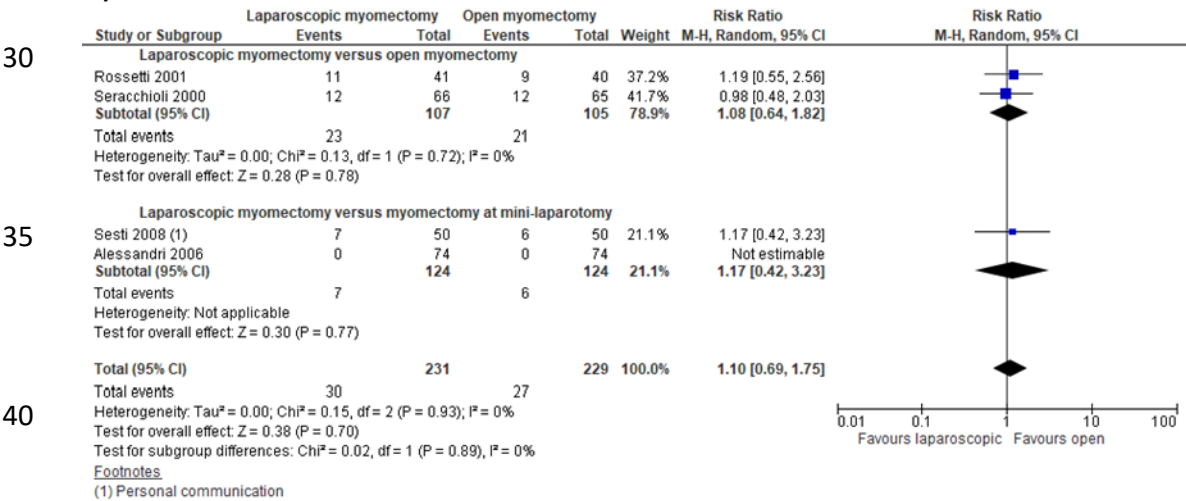
**1. Re-interventies**

De review van Chittawar (2014) definieerde de uitkomst re-interventies als het terugkomen van de myomen (1.1), een herhaalde myomectomie (1.2) of een hysterectomie op een later moment (1.3).

**1.1 Re-interventie - Recidief myomen**

Vier studies (460 vrouwen) beschreven de uitkomst recidief myomen (Rosetti, 2001; Seracchioli, 2000; Alessandri, 2006; Sesti, 2008). Twee studies (Rosetti, 2001 en Seracchioli, 2000) werden meegenomen in de subgroep vergelijking 'laparoscopische versus laparotomische myomectomie' en twee studies (Alessandri, 2006 en Sesti, 2008) in de subgroep vergelijking 'laparoscopische myomectomie versus mini-laparotomie'.

**Figuur 15.1 Uitkomstmaat recidief myomen vergelijking laparoscopische myomectomie versus laparotomische myomectomie**



**Bron: Chittawar (2014). Z: p-waarde van het gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I<sup>2</sup>: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval**

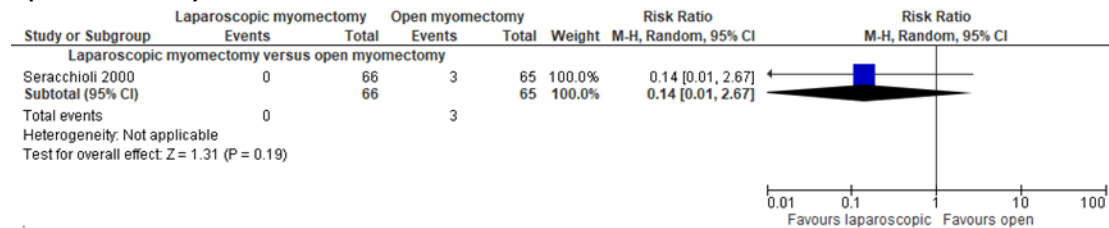
Recidief myomen werden beschreven in 30/231 (13%) vrouwen in de laparoscopische myomectomie groep versus 27/299 (9%) in de laparotomie groep (RR 1.10 (95%CI 0.69 tot 1.75)) (Figuur 15.1). Dit verschil was niet statistisch significant en klinisch relevant volgens de vooraf gestelde grenzen van klinische besluitvorming (ARR ≥ 10%). In de subgroep laparoscopische myomectomie versus open myomectomie was het recidief 23/107 (21.5%) versus 21/105 (20%) respectievelijk (RR 1.08 (95%CI 0.64 tot 1.82)). In de subgroep

laparoscopische myomectomie versus mini-laparotomie was een recidief van 7/124 (5.6%) versus 6/124 (4.8%) respectievelijk (RR 1.17 (95%CI 0.69 tot 1.75)). Het verschil binnen de subgroepen was ook niet statistisch significant en klinisch relevant.

5 1.2 *Re-interventie - herhaalde myomectomie*

De studie van Seracchioli (2000) onderzocht de uitkomst herhaalde myomectomie bij laparoscopische myomectomie versus een open myomectomie bij 131 vrouwen.

10 **Figuur 15.2** Uitkomstmaat herhaalde myomectomie vergelijking laparoscopische myomectomie versus laparotomische myomectomie



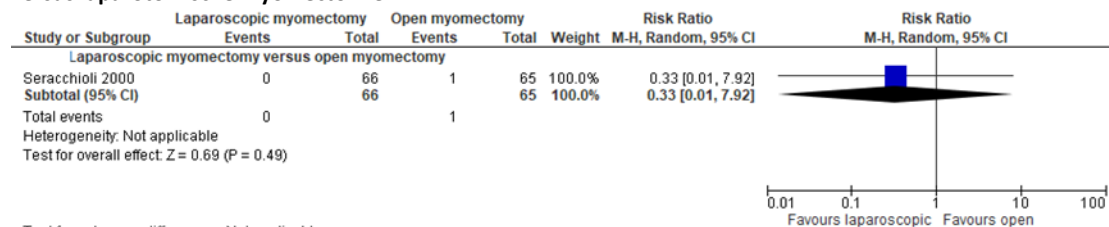
15 **Bron: Chittawar (2014). Z: p-waarde van het gepoolde effect; CI: betrouwbaarheidsinterval**

20 Myomectomie werd geen enkele keer opnieuw uitgevoerd in de laparoscopische groep versus 3 keer in de laparotomie groep: 0/66 (0%) versus 3/65 (4.6%) (RR 0.14 (95% CI 0.01 tot 2.67)) (Figuur 15.2). Dit verschil was niet statistisch significant en klinisch relevant volgens de vooraf gestelde klinische criteria (RD ≥ 10%).

25 1.3 *Re-interventie - Hysterectomie op een later moment*

De studie van Seracchioli (2000) onderzocht de uitkomst hysterectomie op een later moment bij laparoscopische myomectomie versus een open myomectomie bij 131 vrouwen.

30 **Figuur 15.3** Uitkomstmaat hysterectomie op een later moment vergelijking laparoscopische myomectomie versus laparotomische myomectomie



35 **Bron: Chittawar (2014). Z: p-waarde van het gepoolde effect; CI: betrouwbaarheidsinterval**

40 In de laparoscopiegroep werd geen hysterectomie uitgevoerd versus één hysterectomie bij een patiënt in de laparotomiegroep: (0/66 (0%) versus 1/65 (1.5%) (RR 0.33 (95% CI 0.01 tot 7.92)) (Figuur 15.3). Dit verschil was niet statistisch significant en klinisch relevant volgens de vooraf gestelde klinische criteria (RD ≥ 10%).

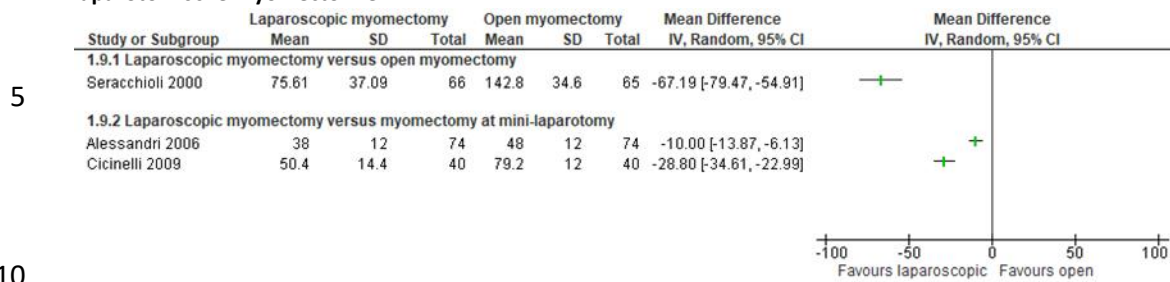
45 2. *Herstel*

Chittawar (2014) rapporteerde niet over de uitkomstmaat hersteltijd, gedefinieerd als tijd tot aan terugkeer naar werk of dagelijkse activiteiten. Deze review rapporteerde wel over de uitkomstmaat 'opnameduur (uren)'. De review vond drie studies (359 vrouwen) die rapporteerden over de uitkomst opnameduur (Alessandri 2006, Cicinelli 2009 en Seracchioli 2000). De resultaten werden niet gepoold vanwege de heterogeniteit tussen de studies.

50



**Figuur 15.4** Uitkomstmaat opnameduur (uren) vergelijking laparoscopische myomectomie versus laparotomische myomectomie



Bron: Chittawar (2014). Z: p-waarde van het gepoolde effect; CI: betrouwbaarheidsinterval

De studie van Seracchioli (2000) vergeleek laparoscopische myomectomie versus open myomectomie bij 131 vrouwen. De studie vond een kortere opnameduur in de laparoscopiegroep met een gemiddeld verschil van 67 uur (Mean difference -67.10 (95%CI -79.47 tot -54.91)) (Figuur 2). De twee studies van Alessandri (2006) and Cicinelli (2009) vergeleken laparoscopische myomectomie met een myomectomie via mini-laparotomie bij 148 en 80 vrouwen respectievelijk. De resultaten werden niet gepoold door de heterogeniteit tussen de studies. Beide studies vonden een korte opnameduur van 10 en 29 uur respectievelijk in het voordeel van de laparoscopiegroep (Alessandri, 2006: Mean difference -10.00 (95%CI -13.87 tot -6.13); Cicinelli, 2009: Mean difference -28.80 (95%CI -34.61 tot -22.99)).

### 3. Amenorroea/reductie menstrueel bloedverlies (gevalideerde schaal)

De uitkomstmaat amenorroea/reductie menstrueel bloedverlies, gemeten met een gevalideerde schaal, werd niet gerapporteerd.

### 4. Patiënt tevredenheid (gevalideerde schaal)

De uitkomstmaat patiënt tevredenheid, gemeten met een gevalideerde schaal, werd niet gerapporteerd.

### 5. Kwaliteit van leven (gevalideerde schaal)

De uitkomstmaat kwaliteit van leven, gemeten met een gevalideerde schaal, werd niet gerapporteerd.

### Bewijskracht van de literatuur

Gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) starten op een hoog niveau van bewijskracht.

De uitkomstmaat **re-interventie** was gerapporteerd door Chittawar (2014) als **recidief myomen, opnieuw myomectomie** en **hysterectomie** op een later tijdstip. De sub-uitkomstmaten werden apart beoordeeld op niveau van bewijskracht.

De uitkomst **recidief myomen** werd afgewaardeerd naar een lage GRADE wegens imprecisie (het aantal gerapporteerde events was laag met 44 en 57 events respectievelijk en het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt zowel de ondergrens als bovengrens voor klinische besluitvorming).

De uitkomstmaat **herhaalde myomectomie** werd afgewaardeerd naar een zeer lage GRADE wegens imprecisie (het aantal gerapporteerde events was zeer laag met 3 events en het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt zowel de ondergrens als bovengrens voor klinische besluitvorming).

De uitkomstmaat **hysterectomie op een later moment** werd afgewaardeerd naar een zeer lage GRADE wegens imprecisie (het aantal gerapporteerde events was zeer laag met 1 event en het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt zowel de ondergrens als bovengrens voor klinische besluitvorming).

5

Het niveau van bewijskracht voor de uitkomstmaat **herstel** was gerapporteerd door Chittawar (2014) als opnameduur in het ziekenhuis. De uitkomst waar de werkgroep eigenlijk in geïnteresseerd was, namelijk hersteltijd tot terugkeer naar dagelijkse bezigheden en naar werk, was niet gerapporteerd en daarom werd één niveau afgewaardeerd voor indirectheid. Hersteltijd was verder afgewaardeerd wegens heterogeniteit tussen studies, waardoor resultaten niet gepoold konden worden. Het niveau van bewijskracht kwam hiermee op een lage GRADE.

10

De uitkomstmaat **amenorroe/reductie menstrueel bloedverlies** werd niet gerapporteerd.

15

De uitkomstmaat **patiënt tevredenheid** werd niet gerapporteerd.

De uitkomstmaat **kwaliteit van leven** werd niet gerapporteerd.

20

## Conclusies

### Re-interventie

De uitkomstmaat re-interventie is gerapporteerd als recidief myomen, opnieuw myomectomie en hysterectomie op een later tijdstip. De sub-uitkomstmaten werden apart beoordeeld op niveau van bewijskracht.

25

<b>Laag GRADE</b>	Een laparoscopische myomectomie lijkt niet of nauwelijks te resulteren in een verschil <b>recidief myomen</b> vergeleken met een laparotomische myomectomie bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies. <i>Bronnen: Chittawar, 2014</i>
-------------------	---

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het bewijs is erg onzeker over het verschil in <b>herhaalde myomectomie</b> na een laparoscopische versus laparotomische myomectomie als behandeling van myomen bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies. <i>Bronnen: Chittawar, 2014</i>
------------------------	---

<b>Zeer laag GRADE</b>	Het bewijs is erg onzeker over het verschil in <b>hysterectomie op een later moment</b> na een laparoscopische versus laparotomische myomectomie als behandeling van myomen bij vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies. <i>Bronnen: Chittawar, 2014</i>
------------------------	---

### Herstel

30

De uitkomstmaat hersteltijd tot terugkeer naar dagelijkse activiteiten en werk is niet gerapporteerd. Opnameduur in het ziekenhuis is wel gerapporteerd (zie ook beoordeling van de bewijskracht).

<b>Laag GRADE</b>	Vrouwen verblijven na een laparoscopische myomectomie waarschijnlijk minder lang in het ziekenhuis dan na een laparotomische myomectomie. <i>Bronnen: Chittawar, 2014</i>
-------------------	--

<b>Geen GRADE</b>	De uitkomstmaat amenorroe/reductie in menstrueel bloedverlies werd niet gerapporteerd.
-------------------	--

<b>Geen GRADE</b>	De uitkomstmaat patiënttevredenheid werd niet gerapporteerd.
-------------------	--

<b>Geen GRADE</b>	De uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' werd niet gerapporteerd.
-------------------	--

## 5 Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

Er is één systematische review en meta analyse geïnccludeerd van Chittawar (2014). De review rapporteerde de uitkomsten re-interventies (recidief myomen, re-interventie (herhaalde myomectomie, hysterectomie op een later moment) en de duur van de ziekenhuisopname. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden in de terugkeer van myomen en het aantal re-interventies. Het bewijs werd beoordeeld als van zeer lage kwaliteit. De verblijfsduur in het ziekenhuis was bij alle studies minder lang bij een laparoscopische myomectomie. Het bewijs werd beoordeeld van lage kwaliteit. Hersteltijd (tijd tot terugkeer naar dagelijkse bezigheden of werk), patiënttevredenheid en kwaliteit van leven werden door de geïnccludeerde trials niet gerapporteerd.

Omdat de rapportage van patiëntgerichte uitkomsten, zoals patiënttevredenheid en kwaliteit van leven, zeer beperkt was in de geïnccludeerde RCT's van de systematische review van Chittawar (2014), is besloten om twee prospectieve cohort studies te beschrijven, die patiëntgerichte uitkomsten hebben gemeten, kort 6 tot 12 weken na de operatie (Laughin-Tomasso, 2020) en 6 tot 12 maanden na de operatie (Rodriguez-Triana, 2020). Deze studies konden niet worden meegenomen met de literatuuranalyse omdat de patiënten sterk verschilden op baseline niveau. De resultaten zijn echter wel beschreven in de overwegingen om toch een beeld te kunnen krijgen van het effect van de twee operatieve interventies op kwaliteit van leven en herstel na de operatie. De resultaten zullen met zorgvuldigheid moeten worden geïnterpreteerd.

In een prospectieve registratie studie (COMPARE-UF) van Laughin-Tomasso (2020) werden verschillende operatieve interventies, inclusief (robotisch ondersteunde) laparoscopische en laparotomische myomectomie met elkaar vergeleken bij vrouwen met symptomatische myomen op onder andere kwaliteit van leven, terugkeer naar werk en dagelijkse activiteiten en re-interventies. Hiervoor werden vragenlijsten, inclusief de gevalideerde EQ5D en USF-QOL, afgenomen op baseline niveau voor de operatie, en 6 tot 12 weken na de operatie.

In totaal werden 1206 vrouwen vergeleken met baseline en follow up uitkomsten: 519 met een (robot-geassisteerde) laparoscopische ingreep en 349 met een abdominale ingreep (338 vrouwen met een hysteroscopische ingreep zullen niet besproken worden).

Er werden geen grote verschillen gezien tijdens de follow up tussen de laparoscopische en laparotomische ingreep op domeinen van de UFS-QOL. Vrouwen waren op alle domeinen verbeterd ten opzichte van de baseline niveaus. Vrouwen na een abdominale ingreep meldden minder bloedingsklachten, maar de VAS-score was vergelijkbaar tussen groepen.

Re-interventies waren vergelijkbaar tussen groepen met 3.9% en 3.8% voor een laparoscopische en laparotomische ingreep. In conclusie lijken vrouwen met laparoscopische myomectomie iets sneller naar werk terug te keren, maar het verschil in hersteltijd naar dagelijkse activiteiten was klein.

5

De prospectieve cohort studie van Rodriguez-Triana (2020) vergeleek vrouwen met symptomatische fibromen na een laparoscopische en abdominale myomectomie op kwaliteit van leven en ernst van de symptomen scores. De studie werd gedaan in een academisch centrum in California (VS) en gebruikte de UFS-QOL om de effecten van de myomen op kwaliteit van leven te beoordelen vooraf en 6 en 12 maanden na de operatie. De studie vergeleek de verschillen tussen baseline en follow up niveaus tussen de operatiewijzen per domein van de kwaliteit van leven-vragenlijst (QOL) en de symptom-severity-index (SS). 80 Vrouwen werden vergeleken tussen baseline en follow up, waarvan 28 laparoscopische myomectomie ondergingen en 52 abdominale myomectomie. Ondanks verschillen in baseline (grotere en meerdere myomen in laparotomie groep), hadden beide groepen 6 tot 12 maanden na de operatie een significante verbetering op alle domeinen van de QOL en SS. Gemiddelde SS-index, 6 tot 12 maanden na de operatie, was niet significant verschillend tijdens de 6 tot 12 maanden follow up, met 20 in de laparoscopische groep versus 13 in de abdominale groep. Ook QOL-scores verschilden niet significant van elkaar met respectievelijk 91 versus 88 in de laparoscopische versus abdominale groep. In beide groepen namen de symptomen dramatisch af op alle domeinen, ongeacht de ingreep.

10

15

20

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

Voor patiënten die een myomectomie ondergaan is er een voordeel voor de laparoscopische benadering wat betreft de opnameduur en de mate van invasiviteit. Aangezien er geen verschil lijkt te zijn in recidieven en re-interventie zou dit dan ook de voorkeur moeten hebben indien technisch haalbaar. Waarbij bij een laparoscopische myomectomie vaak gebruik gemaakt wordt van morcellatie (eventueel in een zak).

25

30

Een myomectomie wordt in principe alleen verricht bij patiënten die nog een kinderwens hebben en dus hun uterus willen behouden. Of intramurale of subsereuze myomen invloed hebben op de fertiliteit is niet duidelijk. Dit geldt wel voor de submuceuze myomen.

35

In de literatuur wordt mogelijk een iets grotere kans genoemd op een uterusruptuur bij een zwangerschap na een laparoscopische myomectomie dan na een laparotomische myomectomie. Hier zijn echter geen RCT's over.

40

Uit prospectieve studies blijkt dat patiënten na een myomectomie in het algemeen een verbeterde kwaliteit van leven ervaren ongeacht het type myomectomie.

#### Kosten (middelenbeslag)

De kosten zullen waarschijnlijk hoger zijn voor een laparoscopische ingreep, echter de opnameduur in het ziekenhuis lijkt weer korter te zijn.

45

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De keuze voor een laparoscopische of laparotomische myomectomie is afhankelijk van de hoeveelheid, de locatie en de grootte van de myomen. Ook de expertise van het behandelend centrum speelt hier in mee; er kan verwezen worden naar een ander centrum. Een voorbehandeling met GnRH-analogen kan nuttig zijn om het myoom of de myomen te verkleinen waardoor bijvoorbeeld een laparoscopische ingreep toch mogelijk kan zijn, of in

50

geval van een laparotomische ingreep de incisie minder groot of anders (pfannenstiel versus mediane incisie) kan zijn.

### **Aanbeveling**

- 5 Voor patiënten met klachten van de uterus myomatosus en een wens tot behoud van uterus is een myomectomie een behandeloptie. Na een laparoscopische myomectomie lijkt er een kortere opnameduur en het herstel ook sneller te zijn, waarbij geen verschil is in recidieven of re-interventies.

Geef de voorkeur aan een laparoscopische myomectomie boven een laparotomische myomectomie indien dit technisch haalbaar is, met het oog op een kortere opnameduur.

10

### **Literatuur**

- Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006 Mar-Apr;13(2):92-7.
- 15 Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10.
- Chen R, Su Z, Yang L, Xin L, Yuan X, Wang Y. The effects and costs of laparoscopic versus abdominal myomectomy in patients with uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *BMC Surg.* 2020 Mar 20;20(1):55.
- 20 Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, Saliani N. Laparoscopy versus minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: a prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009 Jul-Aug;16(4):422-6.
- Fraser, I. S., Critchley, H. O., Broder, M., & Munro, M. G. (2011, September). The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 29, No. 05, pp. 383-390). © Thieme Medical Publishers.
- 25 Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, et al.; on behalf of the ECLIPSE Collaborative Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. *Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 Oct.* (Health Technology Assessment, No. 19.88.) Chapter 2, Outcome measures for the evaluation of treatment of heavy menstrual bleeding.
- 30 Herman MC, Mak N, Geomini PM, Winkens B, Mol BW, Bongers MY; International Heavy Menstrual Bleeding IPD Meta-analysis Collaborative Group. Is the Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) score associated with treatment outcome after endometrial ablation for heavy menstrual bleeding? A cohort study. *BJOG.* 2017 Jan;124(2):277-282.
- Holzer A, Jirecek ST, Illievich UM, Huber J, Wenzl RJ. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth Analg.* 2006 May;102(5):1480-4.
- 40 Janssen, C. A., Scholten, P. C., & Heintz, A. P. M. (1995). A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstetrics & Gynecology*, 85(6), 977-982.
- 45 Lethaby, A., Hussain, M., Rishworth, J. R., & Rees, M. C. (2015). Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). Lukes, A. S., Muse, K., Richter, H. E., Moore, K. A., & Patrick, D. L. (2010). Estimating a meaningful reduction in menstrual blood loss for

- women with heavy menstrual bleeding. *Current medical research and opinion*, 26(11), 2673-2678.
- 5 Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Feb;174(2):654-8.
- Palomba S, Fornaciari E, Falbo A, La Sala GB. Safety and efficacy of the minilaparotomy for myomectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. 2015 May;30(5):462-81.
- 10 Palomba S, Zupi E, Falbo A, Russo T, Marconi D, Tolino A, Manguso F, Mattei A, Zullo F. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4):933-41.
- Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzone A. Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod*. 2001 Apr;16(4):770-4.
- 15 Semm K. New methods of pelviscopy (gynaecologic laparoscopy) for myomectomy, ovariectomy, tubectomy and adnectomy. *Endoscopy* 1979;11:85-93.
- Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, Flamigni C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod*. 2000 Dec;15(12):2663-8.
- 20 Sesti F, Capobianco F, Capozzolo T, Pietropolli A, Piccione E. Isobaric gasless laparoscopy versus minilaparotomy in uterine myomectomy: a randomized trial. *Surg Endosc*. 2008 Apr;22(4):917-23.
- Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Tao X, Zhang W, Zhu X. Effects of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy on uterine leiomyoma: a meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Feb;22(2):177-84.
- 25 Tan J, Sun Y, Dai H, Zhong B, Wang D. A randomized trial of laparoscopic versus laparoscopic-assisted minilaparotomy myomectomy for removal of large uterine myoma: short-term outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 Jul-Aug;15(4):402-9.
- 30

## HMB Module 16 MRgFUS versus hysterectomie bij vrouwen met myomen

### Uitgangsvraag

- 5 Wat is de effectiviteit van MRI geleide focused ultrasound (MRgFUS) versus hysterectomie als behandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met myomen en/of adenomyose?

### Inleiding

- 10 MRgFUS (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound) of ook wel MR-HIFU (MR high intensity focus ultrasound) is een behandeling waarbij myoomweefsel beschadigd wordt, waardoor het myoom krimpt. Het is een ingreep die in dagbehandeling onder sedatie kan worden uitgevoerd. MRgFUS is in 2004 in de Verenigde Staten geïntroduceerd als
- 15 behandeling van myomen, maar is onder gynaecologen nog geen gemeen goed. Een deel van de verklaring hiervoor lijkt te liggen in de beperkte toepasbaarheid. Lang niet alle vrouwen met symptomatische myomen komen in aanmerking voor de behandeling (door onder andere BMI, aantal myomen, voorliggende darmlissen), de lange behandelduur (onder sedatie), de beperkte beschikbaarheid van geschikte MRI apparatuur en de kosten (niet vergoede zorg). Er zijn wel publicaties die gunstige resultaten laten zien op gebied van
- 20 myoom gerelateerde klachten, maar de vraag ligt nu voor of hiervoor voldoende bewijs is.

### Zoeken en selecteren

Er werd een systematische review van de literatuur uitgevoerd om de volgende vraag te beantwoorden:

- 25 Wat is de effectiviteit van MRgFUS versus hysterectomie als behandeling voor hevig menstrueel bloedverlies in vrouwen met myomen of adenomyose?

**P:** vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en myomen of adenomyose;

**I:** MRgFUS (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound);

- 30 **C:** hysterectomie;

**O:** re-interventies, hersteltijd, amenorroe /reductie in menstrueel bloedverlies (menstruatie scores, hoeveelheid bloedverlies), kwaliteit van leven, patiënttevredenheid.

- 35 Relevante uitkomstmaten

De richtlijn werkgroep beschouwde de uitkomstmaat re-interventies als cruciaal en alle andere uitkomstmaten als belangrijk voor de besluitvorming.

De werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

- 40
- re-interventies: chirurgische procedures die gedaan worden vanwege terugkeer van myoom gerelateerde klachten;
  - hersteltijd: de tijd tussen chirurgisch ingrijpen en terugkeer naar werk en andere dagelijkse activiteiten;
  - amenorroe: het uitblijven van de menstruatie voor langer dan 90 dagen (Fraser, 2011);
- 45
- reductie in menstrueel bloedverlies: gemeten met een gevalideerde schaal;
  - kwaliteit van leven: gemeten met een gevalideerde schaal;
  - patiënttevredenheid: gemeten zijn met een gevalideerde schaal.

The werkgroep definieerde de klinische afkapwaardes als volgt:

- re-interventies: een 10% risico verschil (RV) of number needed to treat (NNT) van 10;
- hersteltijd: 1 week verschil in terugkeer naar werk of andere dagelijkse activiteiten;
- PBAC: een verschil van 50 punten op de PBAC schaal of een reductie van menstrueel bloedverlies van minstens 22% (Lukes, 2010, Herman, 2017);
- van de andere uitkomstmaten werden vooraf geen afkapwaardes benoemd.

### Zoeken en selecteren (Methoden)

De databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) werden doorzocht met relevante zoektermen tot 18 februari 2021. De gedetailleerde zoekstrategie is te vinden onder het tabblad Methoden. De systematische literatuur search resulteerde in 27 hits. Studies werden geselecteerd gebaseerd op de volgende criteria: (1) vrouwen met hevig menstrueel bloedverlies en myomen of adenomyose (2) studies die MRgFUS vergelijken met hysterectomie (3) rapportage van minstens één van de vooraf bepaalde uitkomstmaten. Eén systematische review van Ji (2017) was aanvankelijk geselecteerd op basis van titel en abstract. Maar na het lezen van de volledige tekst bleek dat deze review HIFU (high-intensity focused ultrasound) vergeleek met myomectomie, mifepriston, radiofrequency of hysterectomie en soms hysterectomie en myomectomie gecombineerd. De review bevatte zowel RCT's als retrospectieve cohort studies en ook studies met een onbekend design. De review combineerde alle studies met de verschillende designs en behandelmodaliteiten om odds ratios te bepalen, en maakte geen subgroepen voor de verschillende controlegroepen. De werkgroep besloot daarom te kijken naar de originele trial(s), die MRgFUS met hysterectomie vergelijken.

### Resultaten

Eén multicenter prospectieve cohort studie werd gevonden via de review van Ji (2017): Taran (2009) en geïnccludeerd. Belangrijke studiekenmerken en resultaten zijn samengevat in de evidence tabel (zie tabblad Evidencetabellen). De inschatting van het risico op bias is samengevat in de risk of bias tabel (zie tabblad Evidence tabellen).

### **Samenvatting van de literatuur**

#### Beschrijving van de studie

De prospectieve cohort studie van Taran (2009) vergeleek MRgFUS met abdominale hysterectomie voor de behandeling van uteriene leiomyomen. Adenomyosis is niet geïnccludeerd in deze studie. De studie werd uitgevoerd in 14 medische centra in de Verenigde Staten, Israël, het Verenigd Koninkrijk en Duitsland. Premenopauzale vrouwen van 18 jaar of ouder en zonder kinderwens werden geïnccludeerd. Vrouwen die een MRgFUS behandeling ondergingen werden gerekruteerd in 7 medische centra in de eerder genoemde landen en vrouwen die een hysterectomie ondergingen werden gerekruteerd in 7 andere medische centra om selectiebias te voorkomen. Bij de beginmeting werden de ernst van de symptomen en de kwaliteit van leven bepaald aan de hand van de Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life questionnaire (UFS-QOL). Een score van minimaal 21/40 was vereist voor inclusie, om te voorkomen dat er vrouwen werden geïnccludeerd die geen significante klachten hadden van de myomen. De short form (SF)-36 werd vastgelegd bij beginmeting en bij 1, 3 en 6 maanden vervolgmeting. In totaal werden er 192 vrouwen geïnccludeerd, 109 in de MRgFUS groep en 83 in de abdominale hysterectomie groep. Bij de beginmeting hadden de vrouwen in de hysterectomie groep vaker een hogere BMI, waren minder vaak Kaukasisch, hadden hogere scores voor ernst van de symptomen, hadden verminderde gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven scores, gebruikten meer medicatie voor myoom-gerelateerde klachten en hadden hogere scores op bijna alle



domeinen van de SF-36. De studie corrigeerde niet voor significante verschillen in de beginmetingvariabelen.

## Resultaten

### 5 1. Re-interventies

Re-interventies, gedefinieerd als chirurgische procedures die gedaan worden vanwege terugkeer van myoom gerelateerde klachten, werden niet gerapporteerd.

### 10 2. Hersteltijd

De studie van Taran (2009) rapporteerde het aantal dagen dat verloren ging voor werk en voor andere dagelijkse activiteiten. Dit werd vastgelegd bij beginmeting en bij 1, 3 en 6 maanden vervolgmeting. De hiervoor gebruikte vragenlijst is niet duidelijk beschreven. De uitkomst werd vastgelegd voor 109 vrouwen in de MRgFUS groep en 83 in de hysterectomie groep. Het aantal missende waarden bij 1, 3 en 6 maanden is niet gerapporteerd.

#### 15 2.1 Dagen verloren voor werk

Het aantal dagen verloren voor werk is voor elke groep weergegeven in tabel 16.1. Voor alle vrouwen verbeterde het aantal verloren dagen met de tijd, hoewel de hysterectomie groep, die startte met een hogere ziektelast bij beginmeting (ook te zien aan meer verloren dagen voor werk bij beginmeting) meer hersteltijd nodig had. Na 6 maanden was het verschil in terugkeer naar werk niet meer significant tussen de groepen (Taran, 2009).

**Tabel 16.1 Dagen werk gemist**

Parameter	MRgFUS groep (N=109)	Hysterectomie groep (N=83)	P-waarde
Dagen werk gemist, beginmeting	0.8 ± 1.9	3.9 ± 6.3	0.001 (ten gunste van MRgFus)
Dagen werk gemist, 1 maand	1.2 ± 0.8	19.2 ± 0.9	<0.0001 (ten gunste van MRgFus)
Dagen werk gemist, 3 maanden	0.9 ± 0.6	3.9 ± 0.8	0.005 (ten gunste van MRgFus)
Dagen werk gemist, 6 maanden	0.2 ± 0.6	1.7 ± 0.7	Niet significant

Bron: Taran (2009) p-waarde gebaseerd op t-test voor continue variabelen

#### 25 2.2 Dagen verloren voor de dagelijkse activiteiten

Het aantal dagen dat verloren ging voor dagelijkse activiteiten, te interpreteren als het aantal dagen tot hervatting van de dagelijkse activiteiten, is voor elke groep weergegeven in tabel 16.2. De uitkomst is vergelijkbaar met het aantal dagen verloren voor werk. Vrouwen in de hysterectomiegroep startten ook hier met meer verloren dagen voor dagelijkse activiteiten en hadden meer hersteltijd nodig. Ook hier was er na 6 maanden geen significant verschil meer tussen de groepen (Taran, 2009).

**Tabel 16.2 Dagen verloren voor de dagelijkse activiteiten**

Parameter	MRgFUS groep (N=109)	Hysterectomie groep (N=83)	P-waarde
Dagen activiteiten gemist, beginmeting	1.2 ± 2.3	5.3 ± 8.1	0.03 (ten gunste van MRgFus)
Dagen activiteiten gemist, 1 maand	2.7 ± 0.9	17.4 ± 1.1	<0.0001 (ten gunste van MRgFus)
Dagen activiteiten gemist, 3 maanden	1.8 ± 0.7	4.3 ± 0.9	0.04 (ten gunste van MRgFus)
Dagen activiteiten gemist, 6 maanden	1.4 ± 0.5	1.7 ± 0.6	Niet significant

Bron: Taran (2009) p-waarde gebaseerd op t-test voor continue variabelen

3. *Amenorroe/reductie in menstrueel bloedverlies (gevalideerde schaal)*

De uitkomst amenorroe/reductie in menstrueel bloedverlies (gevalideerde schaal) werd niet gerapporteerd.

5 4. *Kwaliteit van leven (gevalideerde schaal)*

De uitkomst kwaliteit van leven werd vastgelegd bij de beginmeting en bij de vervolgmomenten 1, 3 en 6 maanden na de ingreep aan de hand van de SF-36 (Taran, 2009). De resultaten werden apart gerapporteerd voor alle 8 domeinen van de SF-36. Totaal scores werden niet gerapporteerd.

10

Vrouwen in de hysterectomie groep hadden een grotere ziektelast bij beginmeting. Ze scoorden slechter op fysiek functioneren, fysieke rol, lichamelijke pijn, algehele gezondheid, emotionele rol en mentale gezondheid bij de beginmeting. Beide groepen vertoonden verbetering na de ingreep op alle parameters, maar de MRgFUS groep herstelde sneller (meer verbetering van bijna alle parameters in de eerste maand). Bij 6 maanden vervolgmeting scoorde de hysterectomiegroep echter beter in fysieke rol, lichaamspijn, algehele gezondheid, vitaliteit en mentale gezondheid. Dit ondanks het feit dat de hysterectomie groep slechtere scores had bij beginmeting.

20

Tabel 16.3 SF-36

Parameter	MRgFUS groep (N=109)	Hysterectomie groep (N=83)	P-waarde
<b>SF-36 Fysiek functioneren</b>			
Beginmeting	72.8 ± 23.9	56.1 ± 30.0	<0.0001 (ten gunste van MRgFus)
1 maand	80.3 ± 19.9	58.0 ± 20.1	<0.0001 (ten gunste van MRgFus)
3 maanden	81.7 ± 18.4	77.8 ± 22.6	NS
6 maanden	82.5 ± 15.9	86.9 ± 19.2	NS
<b>SF-36 Fysieke rol</b>			
Beginmeting	45.2 ± 41.5	33.4 ± 39.1	0.048 (ten gunste van MRgFus)
1 maand	55.3 ± 34.8	20.0 ± 36.0	<0.0001 (ten gunste van MRgFus)
3 maanden	67.4 ± 33.5	66.1 ± 41.0	Niet significant
6 maanden	68.3 ± 31.0	80.0 ± 37.6	0.05 (ten gunste van hysterectomie)
<b>SF-36 Lichamelijke pijn</b>			
Beginmeting	52.0 ± 22.4	40.1 ± 26.9	0.0001 (ten gunste van MRgFus)
1 maand	64.6 ± 21.9	49.3 ± 22.6	<0.0001 (ten gunste van MRgFus)
3 maanden	67.2 ± 20.1	77.6 ± 24.3	0.009 (ten gunste van hysterectomie)
6 maanden	69.1 ± 19.2	79.5 ± 22.6	0.004 (ten gunste van hysterectomie)
<b>SF-36 Algehele gezondheid</b>			
Beginmeting	66.0 ± 19.7	58.1 ± 22.8	0.001 (in favour of MRgFus)
1 maand	68.2 ± 15.9	71.3 ± 15.9	NS
3 maanden	69.7 ± 15.1	74.4 ± 18.4	NS
6 maanden	69.3 ± 15.1	75.3 ± 18.4	0.04 (ten gunste van hysterectomie)
<b>SF-36 Vitaliteit</b>			
Beginmeting	41.3 ± 20.8	37.2 ± 20.2	Niet significant
1 maand	53.9 ± 19.9	44.5 ± 20.1	0.004 (ten gunste van MRgFus)
3 maanden	58.0 ± 16.7	63.1 ± 20.9	Niet significant
6 maanden	59.1 ± 15.1	65.6 ± 20.1	0.04 (ten gunste van hysterectomie)
<b>SF-36 Sociaal functioneren</b>			
Beginmeting	61.5 ± 27.6	54.2 ± 29.2	Niet significant
1 maand	74.9 ± 23.9	56.3 ± 24.3	<0.0001 (ten gunste van MRgFUS)
3 maanden	78.7 ± 17.6	83.2 ± 21.8	Niet significant
6 maanden	79.5 ± 18.4	84.8 ± 22.6	Niet significant
<b>SF-36 Emotionele rol</b>			
Beginmeting	57.8 ± 40.2	39.4 ± 42.9	<0.0001 (ten gunste van MRgFUS)
1 maand	65.4 ± 40.8	48.7 ± 41.0	0.01 (ten gunste van MRgFUS)

3 maanden	81.3 ± 31.0	71.9 ± 36.8	Niet significant
6 maanden	75.0 ± 30.1	78.1 ± 36.8	Niet significant
<b>SF-36 Mentale gezondheid</b>			
Beginmeting	63.0 ± 16.9	55.1 ± 21.6	0.007 (ten gunste van MRgFUS)
1 maand	71.8 ± 15.9	74.1 ± 15.9	Niet significant
3 maanden	73.3 ± 12.5	79.1 ± 15.9	0.02 (ten gunste van hysterectomie)
6 maanden	73.3 ± 11.7	79.6 ± 15.1	0.008 (ten gunste van hysterectomie)

Bron: Taran (2009) p-waarde gebaseerd of t-test voor continue variabelen

#### 6. Patiënttevredenheid (gevalideerde schaal)

De uitkomst patiënttevredenheid werd niet gerapporteerd.

5

#### Bewijskracht van de literatuur

Vanwege het observationele karakter van de studie starten alle uitkomstmaten op een laag niveau van bewijskracht (GRADE).

10 De uitkomstmaat **re-interventies** is niet gerapporteerd.

De uitkomstmaat **hersteltijd** is afgewaardeerd met 1 niveau naar **zeer lage GRADE** vanwege studiebeperkingen (risico van bias: inadequate / geen correctie voor verschillen in beginmeting) en het geringe aantal patiënten (192 deelnemers).

15

De uitkomstmaat **amenorroe/reductie in menstrueel bloedverlies (gevalideerde schaal)** is niet gerapporteerd.

20 De uitkomstmaat **kwaliteit van leven** is afgewaardeerd met 1 niveau naar **zeer lage GRADE** vanwege studiebeperkingen (risico van bias: inadequate/geen correctie voor verschillen in beginmeting) en het geringe aantal patiënten (192 deelnemers).

De uitkomstmaat patiënttevredenheid is niet gerapporteerd.

#### 25 Conclusies

<b>Geen GRADE</b>	De uitkomstmaat <b>re-interventies</b> is niet gerapporteerd.
-------------------	---

<b>Zeer laag GRADE</b>	Vrouwen die een <b>MRgFUS</b> behandeling ondergaan lijken <b>sneller te herstellen</b> (terugkeer naar werk en hervatten dagelijkse activiteiten) in de eerste 1 tot 3 maanden na de ingreep in vergelijking met hysterectomie, echter na 6 maanden is er geen verschil. Het bewijs is echter erg onzeker.  <i>Sources: (Taran, 2009)</i>
------------------------	--

<b>Geen GRADE</b>	De uitkomstmaat <b>amenorroe/reductie in menstrueel bloedverlies (gevalideerde schaal)</b> is niet gerapporteerd.
-------------------	---

<b>Zeer laag GRADE</b>	<b>Kwaliteit van leven</b> (gemeten met SF-36 schaal) verbetert zowel na hysterectomie als na MRgFUS. Na 1 en 3 maanden lijkt dit gunstiger te zijn voor de MRgFUS behandeling, maar na 6 maanden is de kwaliteit van leven beter na hysterectomie. Het bewijs is echter erg onzeker.  <i>Sources: (Taran, 2009)</i>
------------------------	--

<b>Geen GRADE</b>	De uitkomstmaat <b>patiënttevredenheid (gevalideerde schaal)</b> is niet gerapporteerd.
-------------------	---

### Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

5 Voor de cruciale uitkomstmaat re-interventies zijn geen resultaten gevonden. Er is wel een studie (Shannon, 2019) die MRgFUS vergelijkt met embolisatie van de arteria uterina (UAE) met re-interventie als primaire uitkomstmaat. In deze kleine RCT met 43 respectievelijk 40 vrouwen in de MRgFUS en de UAE arm bleek het percentage re-interventies in de MRgFUS groep 30% ten opzichte van 13% in de UAE groep (hazard ratio, 2.81; 95% confidence interval 1.01 tot 7.79). Daarbij moet wel opgemerkt worden, dat in het artikel niet duidelijk wordt aangegeven of altijd complete ablatie met MRgFUS werd nagestreefd. Als dit percentage echter representatief is voor MRgFUS in het algemeen en er vanuit gaande dat bij hysterectomie het aantal re-interventies volgens de hierboven geformuleerde definitie (chirurgische procedures die gedaan worden vanwege terugkeer van myoom gerelateerde klachten) vrijwel gelijk aan nul is, kan men dit toch als een belangrijk verschil beschouwen.

10

15 De belangrijke uitkomstmaten amenorroe/reductie in menstrueel bloedvolume en kwaliteit van leven zijn niet beschreven.

20 Kwaliteit van leven is wel goed beschreven, maar is niet gecorrigeerd voor grote verschillen bij beginmeting ten nadele van de hysterectomie groep, waardoor de bewijskracht als zeer laag moet worden aangemerkt. Duidelijk is wel dat de hysterectomie groep de grootste verbetering in kwaliteit van leven doormaakt. Dit kan verklaard worden vanuit de gedachte dat, wanneer de ziektelast maar groot genoeg is, men er eerder een grotere en definitieve ingreep voor over heeft, waardoor de ziektelast maximaal zal afnemen (een baarmoeder die eruit is kan geen ziektelast meer geven). De kwaliteit van leven op korte termijn lijkt in het voordeel van de MRgFUS, maar de uiteindelijke kwaliteit van leven na 6 maanden is beter in de hysterectomie groep. Een langer vervolg is er niet, maar het is denkbaar dat ook op de langere termijn de kwaliteit van leven in de hysterectomie groep beter is om de hierboven genoemde reden (een baarmoeder die er niet is geeft ook geen last)

25

30 Ten aanzien van de hersteltijd lijkt de MRgFUS op de korte termijn in het voordeel, maar ook hier is de bewijskracht zeer laag om dezelfde reden. Op de lange termijn (6 maanden) is er geen verschil in ziekteverzuim en deelname aan dagelijkse activiteiten, wat in elk geval niet negatief pleit voor de MRgFUS.

35

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

Voor patiënten zal het wel of niet behouden van de uterus een belangrijke afweging zijn. Wanneer er geen kindwens meer is en de wens tot behoud van uterus niet sterk is, lijkt hysterectomie de beste keuze in verband met het definitieve karakter. Er is geen kans op re-interventie wegens myoom gerelateerde klachten. Wel zijn er iets meer ongewenste voorvallen/bijwerkingen en klinische complicaties gerapporteerd in de hysterectomiegroep (Taran, 2009) maar er was geen verschil in ernstige complicaties. Voor vrouwen die hun baarmoeder wensen te behouden kan MRgFUS een goed alternatief zijn. Bijvoorbeeld voor jonge vrouwen met kindwens die een contra-indicatie hebben voor operatie of vrouwen die snel weer terug willen keren in het arbeidsproces of hun dagelijkse activiteiten weer snel willen/moeten oppakken. Wat betreft het menstrueel bloedvolume na MRgFUS kunnen we geen voorspelling doen vanwege gebrek aan literatuur. Wanneer hevig menstrueel bloedverlies de hoofdklacht is en de vrouw wenst de baarmoeder te behouden lijkt het

40

45

logischer om andere alternatieven zoals het hormoon-houdend IUD of endometriumablatie aan te bieden.

#### Kosten (middelenbeslag)

- 5 MRgFUS is geen vergoede zorg en daardoor voor veel patiënten niet te betalen (circa 5.000 tot 10.000 euro). Er loopt momenteel een onderzoek in Nederland (in samenwerking met een zorgverzekeraar) naar de kosteneffectiviteit van MR-HIFU, embolisatie van de arteria uterina en hysterectomie (MYCHOICE: The MYoma treatment Comparison study: High intensity image guided fOCused ultrasound versus standard (minimally) Invasive fibroid care - a (Cost) Effectiveness analysis, NL8863 in Nederlands Trial Register)
- 10

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- MRgFUS zou een aanvaardbare behandeling kunnen zijn, als het vergoede zorg zou zijn. Maar dan nog is de benodigde apparatuur schaars en duur en daardoor niet goed
- 15 implementeerbaar in de reguliere zorg in elk ziekenhuis. Ook komen lang niet alle patiënten in aanmerking voor de behandeling. Er moet bij voorkeur een dominant myoom zijn dat de klachten verklaart. Als er een diffuse uterus myomatosus is, heeft een gerichte behandeling van 1 of 2 myomen geen zin. Er mag niet teveel subcutaan vet zijn op de onderbuik en darmlissen moeten niet in de weg liggen. Deze zijn vaak wel te mobiliseren door vulling van
- 20 blaas en rectum, kortom de geschiktheid is zeker geen 100%. Bovendien kan de geschiktheid pas definitief bepaald worden na verwijzing voor de behandeling. Ten opzichte van de hysterectomie heeft MRgFUS niet meer complicaties. Deze lijken zelfs iets minder te zijn (Taran, 2009), maar in ongewenste voorvallen/bijwerkingen ('adverse events') werd geen
- 25 verschil gevonden.

#### **Aanbevelingen**

- MRgFUS is nog geen standaard zorg in Nederland en wordt dan ook niet vergoed. Het effect van MRgFUS op het menstrueel bloedvolume is onvoldoende onderzocht en dus onduidelijk. Wanneer er een wens is om de baarmoeder te behouden zijn er voldoende alternatieve
- 30 opties voor de behandeling van hevig menstrueel bloedverlies buiten hysterectomie, waarvan het effect wel goed bekend is. De behandeling zou gereserveerd kunnen worden voor die gevallen, waar je met (een combinatie van) medicatie of chirurgie niet uitkomt en waarbij er de wens is tot behoud van de baarmoeder. Verder is lang niet elke baarmoeder geschikt voor een MRgFUS behandeling. Als er geen wens is tot behoud van de baarmoeder,
- 35 lijken de voordelen van MRgFUS (sneller herstel in de zin van terugkeer naar werk en dagelijkse activiteiten) niet grootschalig op te wegen tegen de nadelen. Hierbij moet gedacht worden aan bijvoorbeeld de onzekerheid over het effect op menstrueel bloedverlies en de kans op re-interventie. Het grote voordeel van hysterectomie is het definitieve karakter ervan en de verbeterde kwaliteit van leven op de langere termijn.
- 40

Raad MRgFUS niet aan als standaardbehandeling van hevig menstrueel bloedverlies bij vrouwen met myomen of adenomyosis.

Bespreek de mogelijkheid van MRgFUS, bij voorkeur in studieverband, bij vrouwen met myoom-gerelateerde klachten voor wie medicamenteuze of chirurgische behandeling niet mogelijk of gewenst is.

#### **Literatuur**

- 45 Fraser, I. S., Critchley, H. O., Broder, M., & Munro, M. G. (2011, September). The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine

- bleeding. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 29, No. 05, pp. 383-390). © Thieme Medical Publishers.
- 5 Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, et al.; on behalf of the ECLIPSE Collaborative Group. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 Oct. (Health Technology Assessment, No. 19.88.) Chapter 2, Outcome measures for the evaluation of treatment of heavy menstrual bleeding.
- 10 Herman MC, Mak N, Geomini PM, Winkens B, Mol BW, Bongers MY; International Heavy Menstrual Bleeding IPD Meta-analysis Collaborative Group. Is the Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC) score associated with treatment outcome after endometrial ablation for heavy menstrual bleeding? A cohort study. *BJOG*. 2017 Jan;124(2):277-282.
- 15 Janssen, C. A., Scholten, P. C., & Heintz, A. P. M. (1995). A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss. *Obstetrics & Gynecology*, 85(6), 977-982.
- Jenkinson C, Peto V, Coulter A. Making sense of ambiguity: evaluation in internal reliability and face validity of the SF 36 questionnaire in women presenting with menorrhagia. *Qual Health Care* 1996; 5: 9–12.
- 20 Ji Y, Hu K, Zhang Y, Gu L, Zhu J, Zhu L, Zhu Y, Zhao H. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Dec;296(6):1181-1188.
- Lukes, A. S., Muse, K., Richter, H. E., Moore, K. A., & Patrick, D. L. (2010). Estimating a meaningful reduction in menstrual blood loss for women with heavy menstrual bleeding. *Current medical research and opinion*, 26(11), 2673-2678.
- 25 Shannon Laughlin-Tommaso, Emily P Barnard et al. FIRSTT study: randomized controlled trial of uterine artery embolization versus focused ultrasound surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2019 Feb;220(2):174.e1-174.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.032. Epub 2018 Oct 26.
- 30 Spies JB, Coyne K, Guaou Guaou N, Boyle D, Skyrnarz Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a new disease specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 290–300.
- Taran FA, Tempany CM, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA; MRgFUS Group. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Nov;34(5):572-8.
- 35

## Startpagina / Inleiding richtlijn Laparoscopische Hysterectomie

### Updates

In 2023 zal een update plaatsvinden van de volgende module:

- 5 • Hoofdstuk 6 Voorbehandelen (update)

In 2020-2023 zijn de volgende modules nieuw ontwikkeld:

- Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie (nieuw)
- V-notes (nieuw)
- 10 • Converteren bij een vaginale hysterectomie (nieuw)

### Hoofdstuk 1 Inleiding

#### 1.1 Aanleiding voor het maken van deze richtlijn

15 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  
20 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 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  
25 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 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.

35

#### 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  
40 experts. Deze richtlijn wordt gezien als een document waarin 1) uniforme 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

45 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.

#### 50 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 en/of geavanceerde oncologie is buiten beschouwing gelaten in deze richtlijn. Wanneer voor welke reden dan ook literatuur hierover toch geïncludeerd is, wordt dit bij het specifieke hoofdstuk expliciet benoemd.



## LH Module 23 V-NOTES

### Uitgangsvraag

5 Is V-NOTES (Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) beter dan vaginale, laparoscopische of abdominale hysterectomie bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan voor een benigne indicatie?

### Inleiding

10 Sinds een aantal jaren wordt een nieuwe techniek toegepast om de uterus te verwijderen; naast de inmiddels bekende abdominale hysterectomie (AH), vaginale hysterectomie (VH), laparoscopische hysterectomie (LH) en laparoscopisch robot-geassisteerde hysterectomie is de V-NOTES (Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) in opkomst; een vaginale hysterectomie die grotendeels wordt verricht met laparoscopisch instrumentarium. Deze richtlijnmodule moet antwoord geven of de V-NOTES een veilige techniek is en of het  
15 beter is dan de conventionele methoden. Hierbij wordt gekeken naar complicaties, bloedverlies, operatieduur, operatiekosten, postoperatieve pijn, postoperatief gebruik pijnstilling, aantal dagen in het ziekenhuis, postoperatief hervatten dagelijkse activiteiten en postoperatief hervatten werk.

### 20 Search and select

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

What is the effectiveness of V-NOTES (Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) compared to a vaginal hysterectomy (VH), laparoscopic hysterectomy (LH) or abdominal hysterectomy (AH) in women with benign indications?

25

**P:** Women undergoing a hysterectomy for benign indications.

**I:** Hysterectomy by V-NOTES.

**C:** VH, LH or AH.

**O:** Complications, blood loss, operative time, operative costs, post-operative pain, post-operative use of pain medication, length of hospital stay, time-to resuming daily activities post-operatively, time-to resuming work post-operatively.

30

### Relevant outcome measures

35 The guideline development group considered complications as a critical outcome measure for decision making; and blood loss, operative time, operative costs, post-operative pain, post-operative use of pain medication, length of hospital stay, time-to resuming daily activities post-operative, time-to resuming work post-operative as an important outcome measure 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.

The GRADE default - a difference of 25% in the relative risk for dichotomous outcomes (Schünemann, 2013) and 0.5 standard deviation (reported as SMD) for continuous outcomes  
45 - was taken as a minimal clinically important difference.

### Search and select (Methods)

50 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from January 1<sup>st</sup>, 2010 until March 2<sup>nd</sup>, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 150 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) study reported women

undergoing V-NOTES for benign indications; 2) V-NOTES was compared to at least one of the following techniques: VH, LH or AH; 3) one or more of the outcome measures as defined in the PICO was reported. 58 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 54 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods) and 4 studies were included.

**Results**

In total, four studies were included in the analysis of the literature, one systematic review and meta-analysis (Housemans, 2020) and three retrospective cohort studies (Badiglian-Filho, 2020; Lee, 2019; Puisungnoen, 2020). 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**

In total, four studies were included in the analysis of the literature, one systematic review and meta-analysis (Housemans, 2020) and three retrospective cohort studies (Badiglian-Filho, 2020; Lee, 2019; Puisungnoen, 2020).

Housemans (2020) performed a systematic review and meta-analysis of the literature to study the effectiveness of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy in women with benign indications for hysterectomy. The following databases were searched until 8 October 2020: MEDLINE (PubMed interface), EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and additional sources (see for complete list p. 3 of Housmans, 2020). Inclusion criteria were randomised controlled trials (RCTs), controlled clinical trials (CCTs) and prospective/retrospective cohort studies in human subjects that allowed direct comparison of V-NOTES to laparoscopy. Hence, studies comparing V-NOTES with abdominal and vaginal hysterectomy were excluded. In addition, studies on interventions for genital prolapse or gynecological malignancy were excluded. In total 6 studies were included, 1 RCT (Baeklandt, 2019) and 5 observational cohort studies (Wang, 2014; Yang, 2014; Kim, 2018; Kaya, 2020; Yang, 2020). Table 23.1 shows the specific intervention per study.

**Table 23.1 Description of intervention group and control group, per study as included by Housemans (2020)**

Author	Intervention group	Control group
Baekland, 2019	vNOTES hysterectomy (VANH) plus 4 superficial non-therapeutic skin incisions identical to those in the control group.	TLH (total laparoscopic hysterectomy)
Kaya, 2020	vNOTES	TLH (total laparoscopic hysterectomy)
Kim, 2018	NAVH (NOTES-assisted vaginal hysterectomy)	LAVH (laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy)
Wang, 2014	tVNOTHEH (transvaginal natural orifice transluminal endoscopic hysterectomy)	LAVH (laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy)
Yang, 2014	NAVH (NOTES-assisted vaginal hysterectomy)	SP-LAVH (single port laparoscopy assisted vaginal hysterectomy)
Yang, 2020	vNOTES	TLH (total laparoscopic hysterectomy)

Badiglian-Filho (2020) performed a retrospective cohort study to compare V-NOTES hysterectomy with salpingectomy/salpingo-oophorectomy with standard laparoscopic access in women undergoing hysterectomy with adnexectomy for benign disease indication. Exclusion criteria were endometriosis, previous pelvic radiotherapy, history of inflammatory pelvic disease, any other concurrent surgery, robotic surgery, traditional vaginal hysterectomy, exenterations and cytoreductions. The number of patients that were excluded because of incomplete data or follow-up was unclear. In total 86 patients were included, 21 women underwent V-NOTES (mean age 47.19 years (standard deviation (SD)

11.11)) and 65 underwent hysterectomy via standard laparoscopic access (mean age 46.69 years (SD 9.11)). Patients did not differ at baseline based on mean age, body mass index, arterial hypertension/ diabetes, smoking, menopausal status, obstetric history, number of abdominal surgeries, uterine volume or preoperative haemoglobin level.

5

Lee (2019) performed a retrospective cohort study to compare V-NOTES vaginal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy with conventional vaginal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy in female-to-male transgender men. All patients had persistent gender dysphoria and had taken testosterone therapy continuously for at least 1 year before surgical intervention. Exclusion criteria were not defined. The number of patients that were excluded due to incomplete data or follow-up was unclear. In total 56 transgender men were included, 14 transgender men underwent V-NOTES (mean age 28.8 years (SD 7.3)) and 42 underwent conventional vaginal hysterectomy (mean age 29.3 years (SD 6.4)). Patients were comparable at baseline with regard to important patient characteristics, except for the number of vaginectomies: there was a higher number of simultaneous vaginectomies in the V-NOTES group compared to the control group (N=9 (64%) versus N=10 (24%; P=0.009)).

10

15

20

Puisungnoen (2020) performed a retrospective cohort study to compare V-NOTES vaginal hysterectomy with total laparoscopic hysterectomy in women with a non-prolapsed uterus and benign gynaecological disease. There were no exclusion criteria defined. The number of patients that were excluded because of incomplete data or follow-up was unclear. In total 228 patients were included, 50 women underwent V-NOTES vaginal hysterectomy and 178 underwent total laparoscopic hysterectomy. Women undergoing TLH were more likely to be diagnosed with endometriosis and to have a larger uterus than those who underwent V-NOTES. Patients were then matched using propensity analysis, resulting in the definitive sample for analysis, consisting of 50 women undergoing V-NOTES (mean age 47.3 years (SD 6.7)) and 50 women undergoing total laparoscopic hysterectomy (mean age 48.2 years (SD 5.8)). These patients did not differ at baseline.

25

30

### Results

Meta-analyses were performed where possible. Odds ratios (ORs) are reported for dichotomous outcomes as the majority of included studies were retrospective observational studies. Risk ratios (RRs) were comparable (data not reported). The results are presented separately for:

35

1. V-NOTES compared to a vaginal hysterectomy (VH).
2. V-NOTES compared to a laparoscopic hysterectomy (LH).
3. V-NOTES compared to an abdominal hysterectomy (AH).

40

#### 1. V-NOTES compared to vaginal hysterectomy (VH)

One study (Lee, 2019), in 56 transgender female-to-male transgender men, investigated the comparison v-notes to vaginal hysterectomy.

45

#### *1. Complications*

The outcome measure was reported as intra-operative and post-operative complications.

##### *1.1. Intra-operative complications*

One study reported intra-operative complications (Lee, 2019). The outcome was defined as conversion to abdominal hysterectomy.

Lee (2019) reported no cases of conversion to abdominal hysterectomy in either group (14 women who underwent V-NOTES compared to 42 women who underwent vaginal hysterectomy) (OR not estimable).

5 *1.2. Post-operative complications*

One study reported post-operative complications (Lee, 2019). The outcome was defined as conversion to abdominal hysterectomy. Lee (2019) did not define the outcome on beforehand, but reported the following post-operative complications. It was unclear whether there were 5 or 7 post-operative complications reported, as Lee (2019) reported 5 in analysis and 7 in text. Results are reported descriptively.

Lee (2019) reported that 1 of 14 women (7.1%) who underwent V-NOTES reported a post-operative bleeding. 5 of 42 women (11.9%) who underwent vaginal hysterectomy reported post-operative internal bleeding (n=2); post-operative vaginal bleeding (n=2); pelvic abscess (n=2); bacteremia (n=1).

20 *2. Blood loss*

One study reported the outcome measure blood loss (Lee, 2019). The outcome was defined as estimated blood loss in mL.

Lee (2019) reported that the estimated blood loss did not differ between V-NOTES and vaginal hysterectomy (median 200 mL (interquartile range (IQR) 100 to 388) versus median 150 mL (IQR 100 to 350); P=0.757).

25 *3. Operative time*

One study reported the outcome measure operative time (Lee, 2019). The outcome was defined as operative time in minutes.

30 The mean difference in operative time was -4.90 minutes (95% confidence interval (CI) -35.50 to 25.70) between women in the V-NOTES group compared to women in the vaginal hysterectomy group. Standardized mean difference was -0.10 (95%CI -0.71 to 0.51).

*4. Operative costs*

The outcome was not reported.

35

*5. Post-operative pain*

One study reported the outcome measure post-operative pain (Lee, 2019) at 2, 24, 48 and 72 hours post-operative.

40 *5.1. Post-operative pain at 2 hours*

Lee (2019) reported that the mean difference in pain score 2 hours post-operatively between V-NOTES and vaginal hysterectomy was -2.20 (95%CI -3.83 to -0.57). Standardized mean difference was -1.13 (95%CI -1.78 to -0.49).

45 *5.2. Post-operative pain at 24 hours*

Lee (2019) reported that the mean difference in pain score 24 hours post-operatively between V-NOTES and vaginal hysterectomy was -0.50 (95%CI -2.08 to 1.08). Standardized mean difference was -0.21 (95%CI -0.81 to 0.40).

### 5.3. *Post-operative pain at 48 hours*

Lee (2019) reported that the mean difference in pain score 48 hours post-operatively between V-NOTES and vaginal hysterectomy was -1.50 (95%CI -2.32 to -0.68). Standardized mean difference was -0.93 (95%CI -1.57 to -0.29).

5

### 5.6. *Post-operative pain at 72 hours*

Lee (2019) reported that the mean difference in pain score 72 hours post-operatively between V-NOTES and vaginal hysterectomy was -1.00 (95%CI -1.68 to -0.32). Standardized mean difference was -0.91 (95%CI -1.60 to -0.23),

10

### 6. *Post-operative use of pain medication*

One study reported the outcome measure post-operative use of pain medication (Lee, 2019).

15 Lee (2019) reported that the mean difference in post-operative intravenous opioid (meperidine) cumulative dose (mg) was -49.90 (95%CI -85.73 to -14.07) between women in the V-NOTES group compared to women in the vaginal hysterectomy group. Standardized mean difference was -0.65 (95%CI -1.27 to -0.03).

20 Post-operative oral NSAID (naproxen) use was reported by Lee (2019) in 5 of 14 women (35.7%) who underwent hysterectomy by V-NOTES, compared to 11 of 42 women (26.2%) who underwent vaginal hysterectomy (OR 1.57 (95%CI 0.43 to 5.70)).

25 Take-home oral NSAID (naproxen) use was reported by Lee (2019) in 1 of 14 women (7.1%) who underwent hysterectomy by V-NOTES, compared to 9 of 42 women (21.4%) who underwent vaginal hysterectomy (OR 0.28 (95%CI 0.03 to 2.45)).

### 7. *Length of hospital stay*

30 One study reported the outcome measure length of hospital stay (Lee, 2019). It was reported as hospital stay in days.

Lee (2019) reported that the mean difference length of hospital stay between V-NOTES and vaginal hysterectomy was 0.60 days (95%CI -0.97 to 2.17). Standardized mean difference was 0.20 (95%CI -0.41 to 0.81).

35

### 8. *Time-to resuming daily activities post-operatively*

The outcome measure time to resuming daily activities post-operatively was not reported in the included studies.

### 40 9. *Time-to resuming work post-operatively.*

The outcome measure time to resuming work post-operatively was not reported in the included studies.

## 2. V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy (LH)

45 Eight studies, including one RCT by (Baeklandt, 2018) and seven observational studies (Badiglian-Filho, 2020; Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020).

### 1. *Complications*

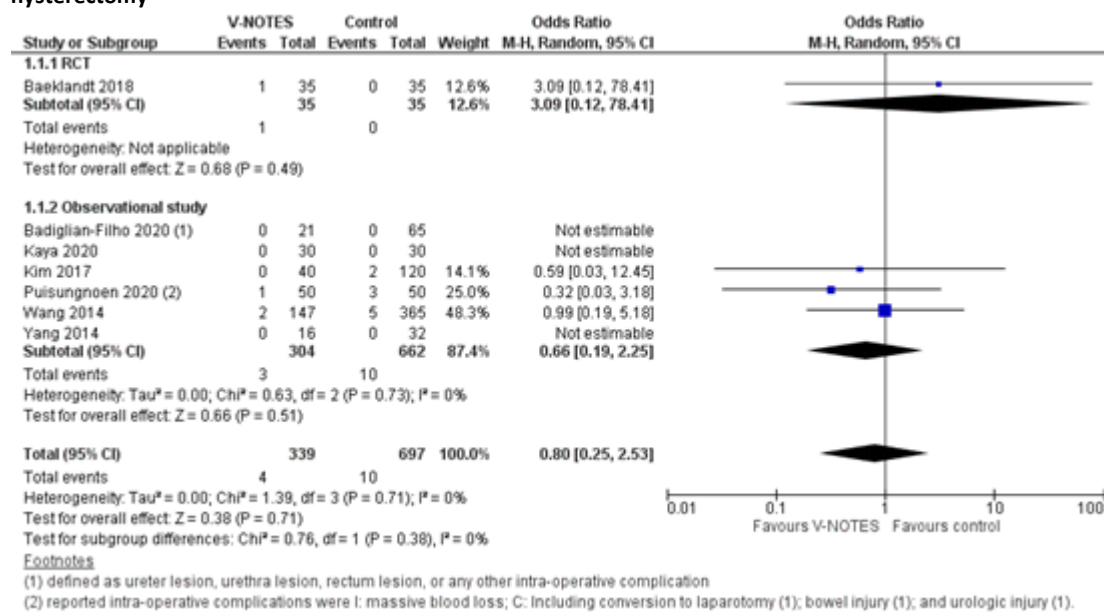
50 The outcome measure was reported as intra-operative and post-operative complications.

### 1.1. Intra-operative complications

Seven studies reported the outcome measure intra-operative complications, one RCT (Baeklandt, 2018) and six observational studies (Badiglian-Filho, 2020; Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014). The outcome was not specifically defined on forehand in all studies, definitions are reported in the footnote of Figure 23.2.

Intra-operative complications were reported in 4 of 339 women (1.2%) who underwent hysterectomy by V-NOTES, compared to 10 of 697 women (1.4%) who underwent laparoscopic hysterectomy (OR 0.80 (95%CI 0.25 to 2.53)) (Figure 23.2).

**Figure 23.2 Intra-operative complications, comparison hysterectomy by VNOTES versus laparoscopic hysterectomy**

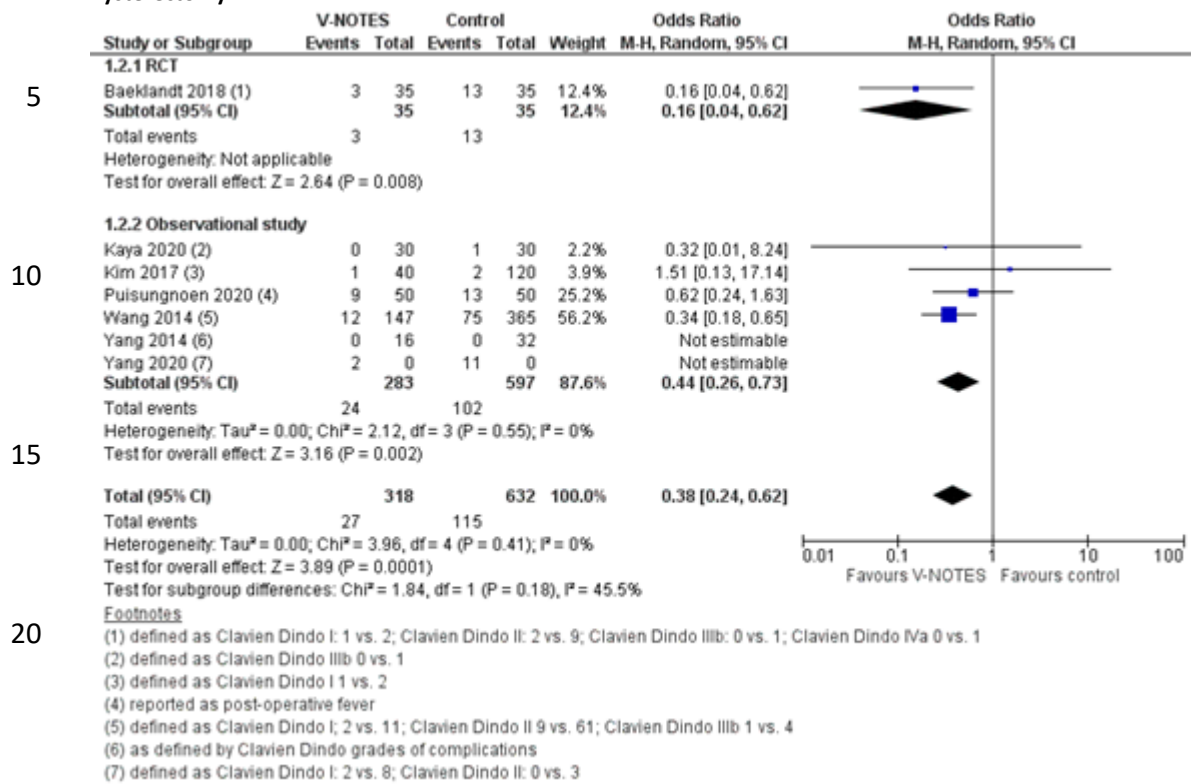


### 1.2. Post-operative complications

Seven studies reported the outcome measure post-operative complications, one RCT (Baeklandt, 2018) and six observational studies (Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020). The studies included in the review by Housemans (2020) reported the outcome as defined by the Clavien Dindo classification. Clavien–Dindo grade I contains cases of fever (without mentioning treatment with antibiotics), pain and hematoma. Grade II contains cases of wound infections, pelvic inflammatory disease (PID) and blood transfusion. Grade IIIb contained one case of vesicovaginal fistula repair and cases of reintervention for bleeding. The case in Grade IVa was a case of pulmonary embolism with intensive-care unit (ICU) admission. The definitions by the other studies are reported in the footnote of Figure 23.3.

Post-operative complications were reported in 27 of 318 women (8.5%) who underwent hysterectomy by V-NOTES, compared to 115 of 632 women (18.2%) who underwent laparoscopic hysterectomy (OR 0.38 (95%CI 0.24 to 0.62)) (Figure 23.3).

**Figure 23.3 Post-operative complications, comparison hysterectomy by VNOTES versus laparoscopic hysterectomy**



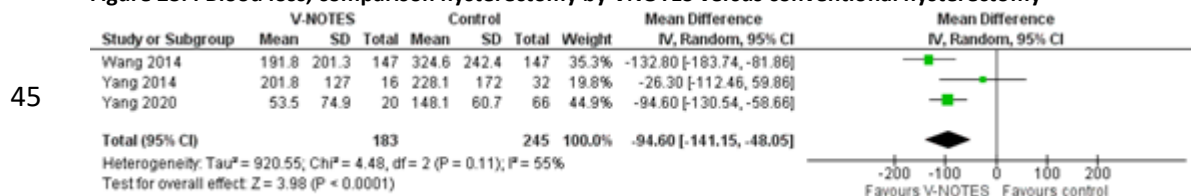
**2. Blood loss**

Four studies reported the outcome measure blood loss (Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020). The outcome was defined as estimated blood loss in mL in all studies. One study could not be pooled in the meta-analysis as the authors only reported the median (interquartile range (IQR)) (Puisungnoen, 2020), the results are reported descriptively.

The mean difference in estimated blood loss was -94.6 mL (95%CI -141.15 to -48.05) between women in the V-NOTES group compared to women in the laparoscopic hysterectomy group (Figure 23.4). The standardized mean difference was -0.74 (95%CI -1.35 to -0.12).

Puisungnoen (2020) reported an estimated blood loss of median 300 mL (IQR 450) in the V-NOTES group, compared to median 100 mL (IQR 212.5) in the laparoscopic hysterectomy group. Not tested for differences.

**Figure 23.4 Blood loss, comparison hysterectomy by VNOTES versus conventional hysterectomy**



**3. Operative time**

Eight studies reported the outcome measure operative time, one RCT (Baeklandt, 2018) and seven observational studies (Badiglian-Filho, 2020; Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen,

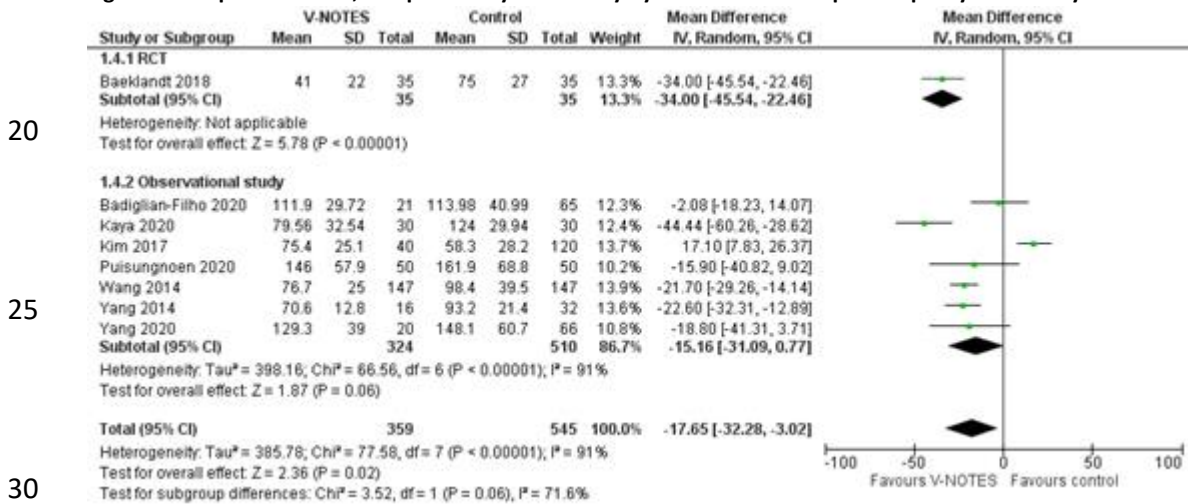
2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020). The outcome was defined as operative time in minutes in all studies.

5 The mean difference in operative time was -17.65minutes (95%CI -32.28 to -3.02) between women in the V-NOTES group compared to women in the laparoscopic hysterectomy group (Figure 23.5). Standardized mean difference was -0.55 (95%CI -1.02 to -0.08).

10 A sensitivity analysis was performed to explore the high heterogeneity. The study by Kim (2017) was considered by Housemans (2020) to be an outlier as they reported a significantly shorter operative time for the control group. Housemans (2020) reported that this was to be attributed to the technique of LAVH by Kim (2017), where the dissection of the ovarian ligaments, round ligaments and broad ligaments was performed by a 45 mm EndoGia® (Covidien, Ireland). The pooled mean difference without Kim (2017) in the analysis was -23.68 (95%CI -32.41 to -14.95), I<sup>2</sup> was 66%.

15

**Figure 23.5 Operative time, comparison hysterectomy by VNOTES versus laparoscopic hysterectomy**



30

#### 4. Operative costs

Two studies reported operative costs, one RCT (Baeklandt, 2018) and one retrospective cohort study (Wang, 2014). The results are reported descriptively.

35

Baeklandt (2018) reported no difference in direct health-related cost by measuring the difference in hospital bill up to 6 weeks postoperative. The direct hospital charge for disposable devices is not reflected entirely in the hospital bill described in the latter report, as the Belgian national health insurance automatically covers the cost of disposable devices up to approximately 550 EUR.

40

Wang (2014) reported a significantly higher hospital charge for V-NOTES compared to LAVH in New Taiwan Dollar (NTD) (22,573.3 (SD 5528.8) versus 17,744.6 (SD 8939.2)). Wang (2014) reported that this was driven by the higher cost of disposable devices (wound retractor and vessel sealing device) in spite of a shorter hospital stay for V-NOTES.

45

#### 5. Post-operative pain

All studies reported post-operative pain. Where possible mean pain scores were pooled in a meta-analysis. Results are presented for moment of measurement, respectively at 6, 12, 24hours, and unknown moment of measurement.

50



### 5.2. Post-operative pain at 6 hours

Two studies reported pain at 6 hours post-operatively. Data could not be pooled as means and medians were reported.

5 Puisungnoen (2020) reported that the mean difference in pain score 6 hours post-operatively between V-NOTES and laparoscopic hysterectomy was -1,5 (95%CI -2.15 to -0.85). Standardized mean difference was -0.90 (95%CI -1.31 to -0.49).

10 Kaya (2020) reported that the VAS pain score at 6 hours was median 6 (range 4 to 7) for V-NOTES and median 6 (range 3 to 7) for TLH; P>0.05.

### 5.3. Post-operative pain at 12 hours

Yang (2014) reported pain scores at 12 hours as median 2 (range 0 to 6) for V-NOTES and median 2 (range 0 to 6) for LAVH; P>0.05.

15

### 5.4. Post-operative pain at 24 hours

Four studies reported the outcome measure pain at 24 hours post-operative, one RCT (Baeklandt, 2018) and four observational studies (Kaya, 2020; Puisungnoen, 2020; Yang, 2014). The outcome was defined as pain by VAS-scale in all studies. Baeklandt (2018) reported a range of 0 to 10, the range of the VAS-scale was not reported by the other studies.

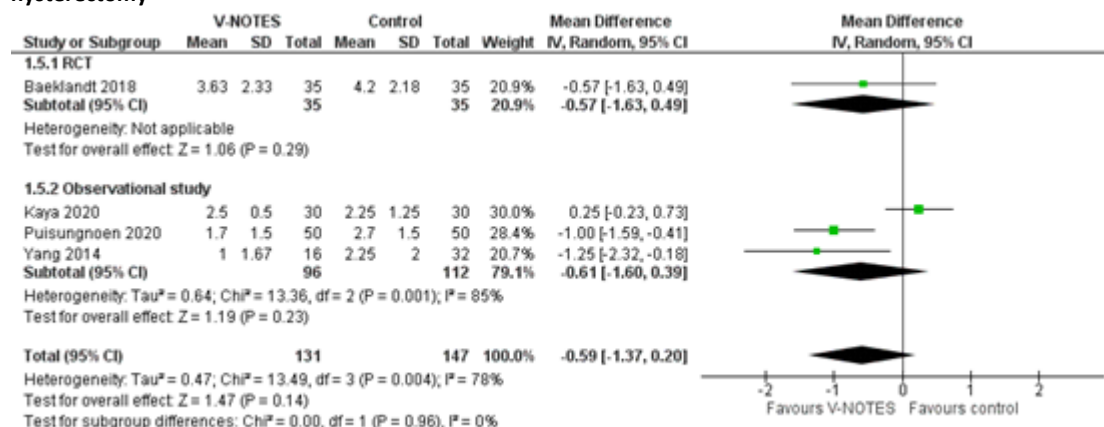
20

The mean difference in pain score by VAS at 24 hours post-operatively was -0.59 (95%CI -1.37 to 0.20) between women in the V-NOTES group compared to women in the laparoscopic hysterectomy group (Figure 23.6). Standardized mean difference was -0.33 (95%CI -0.75 to 0.10).

25

Figure 23.6 Post-operative pain at 24 hours, comparison hysterectomy by VNOTES versus laparoscopic hysterectomy

30



35

40

### 5.7. Post-operative pain at unknown moment of measurement

Two studies reported post-operative pain at an unknown moment of measurement (Badiglian-Filho, 2020; Yang, 2020), and it was therefore not possible to pool the results.

45

Badiglian-Filho (2020) did not report the outcome specifically, but it was reported that there was one case of shoulder pain (not further defined in text) in the group receiving laparoscopic hysterectomy (0 versus 1 (1.5%); P=1.00).

50

Yang 2020 reported significantly lower postoperative pain scores comparing V-NOTES to TLH. However, data from Yang (2020) could not be used for the pooled analysis for this

outcome as Housemans (2020) was unable to retrieve information on the timepoint of this score after surgery.

### 6. Post-operative use of pain medication

5 One study reported the outcome measure post-operative use of pain medication (Puisungnoen, 2020).

10 Puisungnoen (2020) reported that the post-operative consumption of morphine (mg) between groups was median 0.0 (IQR 3.0) for women in V-NOTES group, compared to women in the laparoscopic hysterectomy group median 0.0 (IQR 3.0). Not tested for differences.

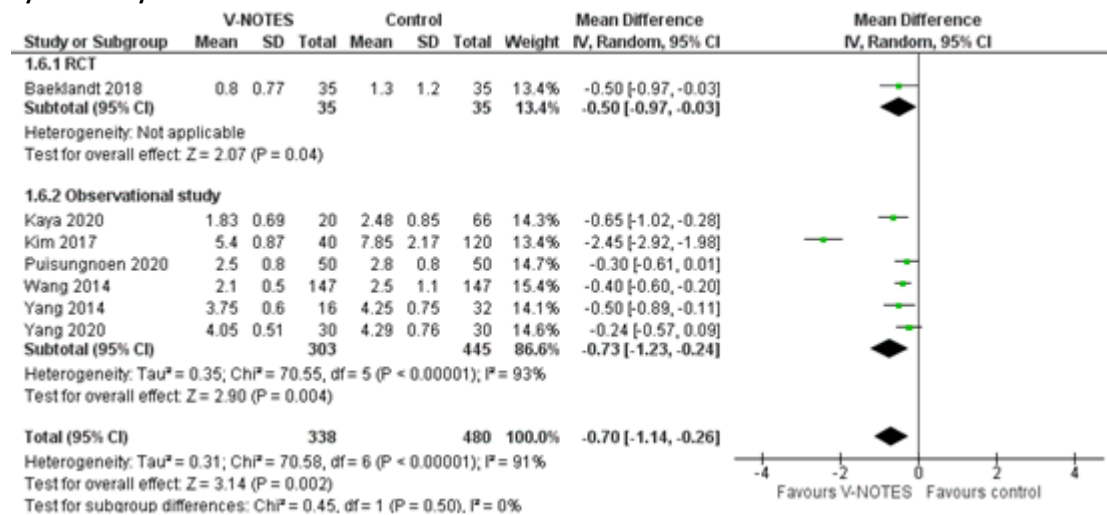
### 7. Length of hospital stay

15 Eight studies reported the outcome measure length of hospital stay, one RCT (Baeklandt, 2018) and eight studies (Badiglian-Filho, 2020; Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020). The outcome was defined as length of hospital stay in days in all studies. One study could not be pooled in the meta-analysis as they reported the median (interquartile range (IQR)) (Badiglian-Filho, 2020), the results are reported descriptively.

20 The mean difference in length of hospital stay was -0.70 days (95%CI -1.14 to -0.26) between women in the V-NOTES group compared to women in the laparoscopic hysterectomy group (Figure 23.7). The standardized mean difference was -0.63 (95%CI -0.89 to -0.38).

25 Badiglian-Filho (2020) reported no difference in length of hospital stay between women in the V-NOTES group and laparoscopic hysterectomy group (P=0.491). Most women stayed 1 day (n=21 (100%) versus n=59 (90.8%)).

30 **Figure 23.7 Length of hospital stay (days), comparison hysterectomy by VNOTES versus laparoscopic hysterectomy**



### 8. Time-to resuming daily activities post-operatively

50 The outcome measure time to resuming daily activities post-operatively was not reported in the included studies.

9. *Time-to resuming work post-operatively.*

The outcome measure time to resuming work post-operatively was not reported in the included studies.

5 3. V-NOTES compared to abdominal hysterectomy.

None of the studies identified in the literature search compared to V-NOTES to abdominal hysterectomy. The following outcome measures were not studied: complications, blood loss, operative time, operative costs, post-operative pain, post-operative use of pain medication, length of hospital stay, time-to resuming daily activities post-operatively, time-to resuming work post-operatively.

Level of evidence of the literature

Analyses including RCTs start at a GRADE high; analyses with solely observational cohort studies start at a GRADE low and if so, is indicated below.

15

1. *V-NOTES compared to vaginal hysterectomy (VH)*

The level of evidence regarding the outcome measure **intra-operative complications** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (no events; small sample size), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

20

The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative complications** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (impossible to estimate OR due to unknown definite number of complications), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

25

The level of evidence regarding the outcome measure **blood loss** was downgraded with one level to a very low GRADE due to risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

30

The level of evidence regarding the outcome measure **operative time** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (optimal information size was not obtained), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

35

The level of evidence regarding the outcome measure **operative costs** could not be assessed with GRADE. None of the included studies reported the outcome measure for V-NOTES compared to VH.

40

The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative pain at 2 hours** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (optimal information size was not obtained), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

45

The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative pain at 24 hours** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (confidence interval of

50

pooled effect includes no significant effect (mean difference=0) and no clinically relevant effect (SMD<0.5), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

5

The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative pain at 48 hours** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (optimal information size was not obtained), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

10

The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative pain at 72 hours** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (optimal information size was not obtained), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

15

The outcome measure post-operative use of pain medication was reported as post-operative intravenous opioid (meperidine), post-operative oral NSAID (naproxen) use and take-home oral NSAID (naproxen use).

20

The level of evidence regarding the outcome **measures post-operative intravenous opioid (meperidine), post-operative oral NSAID (naproxen) use and take-home oral NSAID (naproxen use)** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (optimal information size was not obtained), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

25

The level of evidence regarding the outcome measure **length of hospital stay** was downgraded with one level to a very low GRADE due to imprecision (confidence interval of pooled effect includes no significant effect (mean difference=0) and no clinically relevant effect (SMD<0.5), risk of bias (possible selection bias) and indirectness of evidence (high number of vaginectomies because of transgender surgery are associated with increased operative risks).

30

35

The level of evidence regarding the outcome measures **time-to resuming daily activities post-operatively** and **time-to resuming work post-operatively** could not be assessed with GRADE. None of the included studies reported these outcome measures.

40

## *2. V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy (LH)*

The level of evidence regarding the outcome measure **intra-operative complications** was downgraded with three levels to a very low GRADE due to imprecision (confidence interval of pooled effect includes no significant effect (OR=1) and no clinically relevant effect (OR≤0.8)), inconsistency (heterogeneity in the direction of the effect between the RCT by Baeklandt (2018) and the included observational studies) and risk of bias (possible selection bias and bias in outcome measurement).

45

The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative complications** was downgraded with two levels to a low GRADE due to risk of bias (possible selection bias and bias in outcome measurement).

50

5 The level of evidence regarding the outcome measure **blood loss** pertains solely observational studies and therefore starts at a GRADE low. The level of evidence regarding the outcome measure **blood loss** was downgraded with three levels to a very low GRADE due to inconsistency (heterogeneity in the direction of the effect between studies; Puisungnoen (2020 reported an effect in the opposite direction of the pooled effect) and risk of bias (possible selection bias and bias in outcome measurement).

10 The level of evidence regarding the outcome measure **operative time** was downgraded with two levels to a low GRADE due to risk of bias (possible selection bias and bias in outcome measurement). The outcome was not downgraded for inconsistency based on the results of the sensitivity analysis excluding Kim (2017).

15 The level of evidence regarding the outcome measure **operative costs** could not be assessed, due to limited comparability between the included studies and the Dutch health care system.

20 The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative pain at 6 hours** solely pertains observational studies and therefore starts at a GRADE low. The level of evidence was downgraded with three levels to a very low GRADE due to inconsistency (heterogeneity in the direction of the effect between studies) and risk of bias (possible selection bias and bias in outcome measurement).

25 The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative pain at 12 hours** solely pertains an observational study and therefore starts at a GRADE low. The level of evidence was downgraded with two levels to a very low GRADE due to risk of bias (possible selection bias and bias in outcome measurement).

30 The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative pain at 24 hours** was downgraded with three levels to a very low GRADE due to imprecision (confidence interval of pooled effect includes no significant effect (mean difference=0) and no clinically relevant effect (SMD<0.5) and risk of bias (possible selection bias and bias in outcome measurement).

35 The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative pain at unknown moment of measurement** could not be assessed as it was unclear when post-operative pain measurements were taken.

40 The level of evidence regarding the outcome measure **post-operative use of pain medication** could not be assessed as the outcome was only reported as median (IQR) and not tested for differences.

The level of evidence regarding the outcome measure **length of hospital stay** was downgraded with two levels to a low GRADE due to risk of bias (possible selection bias and bias in outcome measurement).

45 The level of evidence regarding the outcome measures **time-to resuming daily activities post-operatively** and **time-to resuming work post-operatively** could not be assessed with GRADE. None of the included studies reported these outcome measures.

## Conclusions

### 1. V-NOTES compared to vaginal hysterectomy (VH)

<b>Very low GRADE</b>	<p>It is uncertain what the effect of V-NOTES compared to vaginal hysterectomy is on the following outcome measures in women with benign gynecological disease: intra-operative complications, post-operative complications, blood loss, operative time, post-operative pain at 2, 24, 48 and 72 hours, post-operative use of pain medication, and length of hospital stay.</p> <p><i>Sources: Lee, 2019</i></p>
-----------------------	--

<b>- GRADE</b>	<p>It is unknown what the effect of V-NOTES compared to vaginal hysterectomy is on the following outcome measures in women with benign gynecological disease: operative costs, time-to resuming daily activities post-operatively and time-to resuming work post-operatively. None of the included studies reported the outcome measures.</p> <p><i>Sources: Lee, 2019</i></p>
----------------	--

### 5 2. V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy (LH)

<b>Very low GRADE</b>	<p>It is uncertain what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on intra-operative complications in women with benign gynecological disease.</p> <p><i>Sources: Badiglian-Filho, 2020; Baeklandt, 2018; Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014</i></p>
-----------------------	---

<b>Low GRADE</b>	<p>V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy might lead to a lower number of post-operative complications in women undergoing hysterectomy for benign gynecological disease.</p> <p><i>Sources: Baeklandt, 2018; Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020</i></p>
------------------	---

<b>Very low GRADE</b>	<p>It is uncertain what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on blood loss in women with benign gynecological disease.</p> <p><i>Sources: Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020</i></p>
-----------------------	---

<b>Low GRADE</b>	<p>V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy might lead to a lower operative time in women undergoing hysterectomy for benign gynecological disease.</p> <p><i>Sources: Badiglian-Filho, 2020; Baeklandt, 2018; Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020</i></p>
------------------	--

<b>- GRADE</b>	<p>It is unclear what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on the operative costs in women undergoing hysterectomy for benign gynecological disease.</p> <p><i>Sources: Baeklandt, 2018; Wang, 2014</i></p>
----------------	---

<b>Very low GRADE</b>	It is uncertain what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on post-operative pain at 6 hours in women with benign gynecological disease.  <i>Sources: Kaya, 2017; Puisungnoen, 2020</i>
-----------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	It is uncertain what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on post-operative pain at 12 hours in women with benign gynecological disease.  <i>Sources: Yang, 2014</i>
-----------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	It is uncertain what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on post-operative pain at 24 hours in women with benign gynecological disease.  <i>Sources: Baeklandt, 2018; Kaya, 2020; Puisungnoen, 2020; Yang, 2014</i>
-----------------------	--

<b>- GRADE</b>	It is unclear what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on the post-operative pain in the studies by Badiglian-Filho, (2020) and Yang (2020), as moment of measurement was unknown.  <i>Sources: Badiglian-Filho, 2020; Yang, 2020</i>
----------------	--

<b>Very low GRADE</b>	It is uncertain what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on post-operative use of pain medication in women with benign gynecological disease.  <i>Sources: Puisungnoen, 2020</i>
-----------------------	---

5

<b>Low GRADE</b>	V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy might lead to a lower length of hospital stay in women undergoing hysterectomy for benign gynecological disease.  <i>Sources: Badiglian-Filho, 2020; Baeklandt, 2018; Kaya, 2020; Kim, 2017; Puisungnoen, 2020; Wang, 2014; Yang, 2014; Yang, 2020</i>
------------------	--

<b>- GRADE</b>	It is unknown what the effect of V-NOTES compared to laparoscopic hysterectomy is on the outcome measures time-to resuming daily activities post-operatively and time-to resuming work post-operatively. None of the included studies reported the outcome measures.
----------------	--

### 3. V-NOTES compared to abdominal hysterectomy (AH)

<b>- GRADE</b>	It is unknown what the effect of V-NOTES compared to abdominal hysterectomy is on the outcome measures complications, blood loss, operative time, operative costs, post-operative pain, post-operative use of pain medication, length of hospital stay, time-to resuming daily activities post-operatively and time-to resuming work post-operatively. None of the included studies reported the outcome measures.
----------------	--

10

## Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

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

De resultaten van de literatuuranalyse zijn opgesplitst voor V-NOTES (Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) vergeleken met vaginale hysterectomie (VH),  
5 laparoscopische hysterectomie (LH) en abdominale hysterectomie (AH).

#### 1. *V-NOTES vergeleken met een vaginale hysterectomie.*

Er werd 1 studie geïncludeerd (Lee, 2019) waarin V-NOTES werd vergeleken met een  
10 vaginale hysterectomie. De bewijskracht voor de uitkomstmaten is in alle gevallen  
gegradeerd als GRADE 'zeer laag', vanwege imprecisie (er was een kleine sample size van 14  
versus 42 vrouwen), risk of bias (mogelijke selectie bias) en indirectheid (sterk verminderde  
extrapolatiebaarheid van de resultaten omdat in deze studie werd gekeken naar  
transmannen bij wie gelijktijdig met V-NOTES of VH frequent ook een vaginectomie werd  
15 uitgevoerd. Deze ingreep is geassocieerd met operatieve risico's en vermindert daarmee de  
mate waarin deze resultaten kunnen worden overgenomen). De overall bewijskracht is gelijk  
aan de laagst gevonden bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaat en is daarmee voor de  
vergelijking met VH gegradeerd als 'zeer laag'.

20 Een theoretisch voordeel van de V-NOTES techniek ten opzichte van de VH zou het  
verwijderen van de tubae tijdens een hysterectomie kunnen zijn. Veel gynaecologen  
counselen vrouwen over het verwijderen van de tubae tijdens een hysterectomie om de  
kans op toekomstig ovariumcarcinoom te verkleinen. Het is echter nog niet onderzocht of  
een tubectomie tijdens V-NOTES gemakkelijker is en/of minder complicaties geeft dan  
25 tijdens een VH.

Een ander nog niet door onderzoek gestaafd gegeven zijn de kosten van de V-NOTES ten  
opzichte van de VH. Het lijkt echter aannemelijk dat in de Nederlandse situatie V-NOTES  
duurder is dan een VH omdat er extra disposables (gelpad, trocars en hemostase  
instrument) en re-usables (laparoscopus met toebehoren, laparoscopisch instrumentarium)  
30 moeten worden gebruikt tijdens de V-NOTES.

#### 2. *V-NOTES vergeleken met een laparoscopische hysterectomie*

De resultaten van de literatuuranalyse laten zien dat V-NOTES vergeleken met een  
35 laparoscopische hysterectomie mogelijk leidt tot minder postoperatieve complicaties,  
kortere operatieduur en een korter ziekenhuisverblijf. Deze uitkomsten werden beoordeeld  
met een GRADE 'laag', wegens risk of bias. Het is onzeker wat het effect van V-NOTES is op  
de uitkomstmaten intra-operatieve complicaties, bloedverlies en postoperatieve pijn. Deze  
uitkomstmaten werden beoordeeld met een GRADE 'zeer laag', wegens risk of bias en  
40 imprecisie (gevonden effect bevatte de waarde van geen (klinisch relevant) effect) dan wel  
inconsistentie (heterogeniteit in de richting van het effect tussen studies) in het gevonden  
bewijs. Het was niet mogelijk om de bewijskracht voor de uitkomstmaten operatieve kosten  
en tijd tot hervatten dagelijkse activiteiten of werk te onderzoeken. Operatieve kosten uit de  
gevonden studies zijn onvoldoende vergelijkbaar met de Nederlandse gezondheidszorg. Er  
werden geen studies gevonden waarin was gekeken naar de tijd tot hervatten van dagelijkse  
45 activiteiten of het werk.

De overall bewijskracht is gelijk aan de laagst gevonden bewijskracht voor de cruciale  
uitkomstmaat en die is gegradeerd als 'laag'.

50 V-NOTES hysterectomie lijkt veelbelovend als er inderdaad minder postoperatieve  
complicaties zijn dan na LH. Enige voorzichtigheid met de interpretatie van de huidige



literatuur lijkt echter op zijn plaats omdat publicaties van V-NOTES nu nog afkomstig zijn van early adopters. Een multicenter studie met grote aantallen gaat waarschijnlijk al een reëler beeld weergeven van het optreden van postoperatieve complicaties.

- 5 Een belangrijk punt dat niet goed naar voren komt in de huidige literatuur is het morcelleren van de sterk vergrote uterus. De V-NOTES is een techniek die vooral zijn voordeel lijkt te hebben in het vaginaal verwijderen van grotere uteri, omdat kleinere uteri ook via een vaginale hysterectomie zouden kunnen worden uitgevoerd. Echter, juist bij grotere uteri bestaat alleen de mogelijkheid om transvaginaal te morcelleren, terwijl er tijdens een LH  
10 zowel transabdominaal (papierrolmethode en met een 'morcellator') als transvaginaal gemorcellerd (papierrol methode) kan worden. Met name transvaginale morcellatie volgens de papierrol methode is technisch moeilijker omdat het incisievlak vaak beperkt is, moeilijk a vue te krijgen kan zijn, en de longitudinale as van het mesheft zich in een beperkte ruimte kan bevinden. Deze beperkingen spelen extra bij nulli para of vrouwen een  
15 anderszins nauwe vaginale toegang.

- Mochten er aanwijzingen zijn voor verklevingen in Douglas bijvoorbeeld als gevolg van diepe endometriose ter plaatse of na rectumchirurgie, dan is een LH te verkiezen boven V-NOTES. Een operatie van bovenaf tijdens LH geeft meer overzicht op het dissectievlak, de  
20 omliggende structuren, en het te verwijderen weefsel (in geval van endometriose) dan tijdens de benadering van onderaf via V-NOTES.

### 3. *V-NOTES vergeleken met een abdominale hysterectomie.*

- Er zijn geen studies gevonden in de literatuursearch waarin is gekeken naar de vergelijking  
25 tussen V-NOTES en een abdominale hysterectomie. Er kon daarom geen GRADE-beoordeling worden uitgevoerd. De overall bewijskracht voor deze uitkomstmaat is gegradueerd als 'zeer laag', omdat het effect onbekend is. Gezien de impact van de ingreep wordt een AH alleen geadviseerd als VH, LH en V-NOTES om wat voor reden dan ook gecontraïndiceerd zijn

### 30 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

- Voor de patiënte belangrijke potentiële voordelen van de V-NOTES, zoals minder postoperatieve complicaties, lijken nog in een grote multicenter studie bevestigd te moeten worden, waarbij ook beter gekeken kan worden of een significant kortere opnameduur ook leidt tot een relevant korter herstel en hervatting van dagelijkse activiteiten. Een kortere  
35 operatietijd is voordeliger voor patiënten omdat zij dan minder lang geëxposeerd zijn aan de risico's van anesthesie en peroperatieve complicaties.

- Een veel gehoord voordeel van de V-NOTES ten opzichte van de LH is het ontbreken van zichtbare abdominale littekens. Het is nog niet onderzocht welke waarde de (Nederlandse)  
40 patiënte hier aan hecht. Het lijkt voor de hand te liggen dat vrouwen het ontbreken van littekens, ook de kleine littekens van een laparoscopie, op prijs zouden stellen. Er zouden echter wel eens internationale subjectieve verschillen in deze waardering kunnen zijn. Zo is de single port hysterectomie/ adnexchirurgie via de navel (ook geen zichtbare littekens) erg populair in Zuid-Korea, omdat deze vrouwen abdominale littekens als een groot cosmetisch  
45 bezwaar zouden ervaren. In Nederland hebben cosmetische bezwaren niet geleid tot brede implementatie van de single port chirurgie.

### Kosten (middelenbeslag)

- Er zijn nog geen kostenvergelijkende studies gedaan tussen V-NOTES, LH en VH die van  
50 toepassing zouden kunnen zijn op de Nederlandse situatie. Voor de V-NOTES is onder

andere een disposabel customized gelpad met 3 trocars nodig en dit kost in Nederland rond de €450,-. De benodigde vessel seal/energy devices variëren in kosten van €250,- tot €600,-.

5 De enige data die bekend zijn over de kosten gaan over de Belgische studie van Baekelandt (2018) en de Taiwanese studie van Wang (2014). Hieronder een korte beschrijving.

10 In de Belgische studie van Baekelandt (2018) werd geen verschil gerapporteerd in directe gezondheid gerelateerde kosten tussen total LH (€4,103 (standaard deviatie (SD) 1,348)) en V-NOTES (€3,599 (SD 914)) (gemiddeld verschil €-504 (€-1,044 tot €36)). De kosten waren berekend op basis van het verschil in ziekenhuisrekening 6 weken post-operatief. Omdat de Belgische overheid de kosten van disposables tot 550 euro vergoed zijn de totale kosten eigenlijk niet helemaal compleet voor wat betreft de kosten van de disposables.

15 In de Taiwanese studie van Wang (2014) werden significant hogere kosten voor V-NOTES gerapporteerd, vergeleken met LAVH (New Taiwan Dollar (NTD) 22,573.3 (SD 5528.8) versus 17,744.6 (SD 8939.2)  $P < 0.001$ ). Deze hoge kosten werden verklaard door de hogere kosten van de disposable devices (wound retractor en vessel sealing device) ondanks de kortere verblijfsduur in het ziekenhuis in de V-NOTES groep. Ook hier werd een gedeelte van de kosten door het nationale verzekeringsplan vergoed, maar hier is niet gespecificeerd om  
20 welk bedrag of welke producten werden vergoed.

Het is dus onduidelijk wat de kosten van V-NOTES vergeleken met VH, LH en AH zijn voor de Nederlandse gezondheidszorg.

25 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

V-NOTES is een nieuwe techniek om de uterus te verwijderen en is tijdens het schrijven van deze richtlijn nog niet geïmplementeerd in de meeste ziekenhuizen. Het wordt geadviseerd om een vooraf bepaald implementatietraject te volgen waarbij rekening wordt gehouden met het feit dat deze operatie als een nieuwe techniek moet worden ingevoerd, en een  
30 gesuperviseerde leercurve van de operateur wordt nagestreefd. De implementatie van deze techniek lijkt op voorwaarde van het voorafgaande, en het feit dat met al bestaand instrumentarium dat innovatief wordt ingezet op een voor veel gynaecologen vertrouwde wijze van opereren (vaginale route) aanvaardbaar en haalbaar.

35 **Aanbevelingen**

*Aanbeveling-1*

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De overall bewijskracht voor de vergelijking V-NOTES versus VH is gegradeerd met een  
40 GRADE 'zeer laag'. Het is aannemelijk dat de kosten van de ingreep met V-NOTES vergeleken met VH hoger zijn. Op basis van het gebrek aan bewijs en de kosten wordt aanbevolen om VH boven V-NOTES uit te voeren.

Verkiez een vaginale hysterectomie (VH) boven een V-NOTES hysterectomie bij vrouwen die een hysterectomie voor benigne indicatie ondergaan.
---

*Aanbeveling-2*

45 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventie

De overall bewijskracht voor de vergelijking V-NOTES versus LH is gegradeerd met een GRADE 'laag'. V-NOTES hysterectomie lijkt veelbelovend als er inderdaad minder postoperatieve complicaties, een kortere operatietijd en eerder ontslag uit het ziekenhuis zijn dan na LH. Enige voorzichtigheid met de interpretatie van de huidige literatuur lijkt

echter op zijn plaats omdat publicaties van V-NOTES nu nog afkomstig zijn van early adopters die vaak technisch vaardiger zijn, meer ingrepen doen, en daardoor minder complicaties hebben dan de gemiddelde gynaecoloog. Een multicenter studie met grote aantallen gaat waarschijnlijk al een reëler beeld weergeven van het optreden van postoperatieve complicaties. Let wel, bij verklevingen in het cavum Douglasi heeft een LH de voorkeur boven V-NOTES omdat de complexe dissectie van bovenaf bij een LH meer overzicht geeft dan van onderaf via V-NOTES. Het wordt geadviseerd om een vooraf bepaald implementatietraject te volgen waarbij rekening wordt gehouden met het feit dat deze operatie als een nieuwe techniek moet worden ingevoerd, en een gesuperviseerde leercurve van de operateur wordt nagestreefd.

Overweeg een V-NOTES hysterectomie in plaats van een laparoscopische hysterectomie (LH) bij vrouwen die een hysterectomie voor benigne indicatie ondergaan, en geen verklevingen hebben in Douglas.

Implementeer de nieuwe V-NOTES operatie volgens de richtlijnen van een introductie van een nieuwe techniek in het ziekenhuis met een gesuperviseerde leercurve van de operateur.

### *Aanbeveling-3*

**15** Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies  
Er zijn geen studies gevonden in de literatuursearch waarin is gekeken naar de vergelijking tussen V-NOTES en een abdominale hysterectomie. Er kon daarom geen GRADE-beoordeling worden uitgevoerd. De overall bewijskracht voor deze uitkomstmaat is gegradeerd als 'zeer laag', omdat het effect onbekend is. Gezien de impact van de ingreep wordt een AH alleen geadviseerd als VH, LH en V-NOTES om wat voor reden dan ook gecontraïndiceerd zijn.

Voer bij vrouwen die een hysterectomie voor een benigne indicatie ondergaan alleen een abdominale hysterectomie (AH) uit wanneer vaginale (VH), laparoscopische (LH) en V-NOTES hysterectomie gecontraïndiceerd zijn.

### **Literatuur**

- 25** Badiglian-Filho L, Chaves Faloppa C, Narciso de Oliveira Menezes A, Mantoan H, Kumagai LY, Baiocchi G. Vaginally assisted NOTES hysterectomy with adnexectomy (vNOTES) compared with conventional laparoscopy. A retrospective observational cohort study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021 May;153(2):351-356.
- 30** Housmans S, Noori N, Kapurubandara S, Bosteels JJA, Cattani L, Alkatout I, Deprest J, Baekelandt J. Systematic Review and Meta-Analysis on Hysterectomy by Vaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (vNOTES) Compared to Laparoscopic Hysterectomy for Benign Indications. *J Clin Med.* 2020 Dec 7;9(12):3959.
- Lee YL, Hsu TF, Jiang LY, Chao HT, Wang PH, Chen YJ. Transvaginal Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery for Female-to-Male Transgender Men. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Jan;26(1):135-142.
- 35** Puisungnoen N, Yantapant A, Yanaranop M. Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery-assisted Vaginal Hysterectomy versus Total Laparoscopic Hysterectomy: A Single-center Retrospective Study Using Propensity Score Analysis. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2020 Oct 15;9(4):227-230.

40

## LH Module 24 Converteren bij vaginale hysterectomie

### Uitgangsvraag

5 Wanneer aangevangen wordt met een vaginale hysterectomie de noodzaak tot conversie ontstaat, welke modaliteit moet dan worden aangehouden (vaginale hysterectomie naar abdominale hysterectomie of laparoscopische hysterectomie)?

### Inleiding

10 Als er noodzaak is tot conversie tijdens een vaginale hysterectomie (VH) wordt doorgaans geconverteerd naar een abdominale hysterectomie (AH). Nu de laparoscopische hysterectomie (LH) een standaard ingreep is die in de meeste klinieken wordt toegepast, kan men zich afvragen of er bij een noodzaak tot conversie tijdens een vaginale hysterectomie een voorkeur is voor een laparoscopische of een abdominale benadering.

### 15 Search and select

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

What are the effects of the conversion from vaginal hysterectomy to laparoscopic hysterectomy compared to the conversion from vaginal hysterectomy to abdominal hysterectomy for benign disease?

20

**P:** Women that underwent vaginal hysterectomy for benign disease.

**I:** Conversion from vaginal hysterectomy to laparoscopic hysterectomy.

**C:** Conversion from vaginal hysterectomy to abdominal hysterectomy.

25 **O:** Complications, haemorrhage, duration of surgery, costs of surgical procedure, postoperative pain, postoperative use of analgesia, length of stay in hospital, return to normal activities of daily living, return to work.

### Relevant outcome measures

30 The guideline development group considered complications as a critical outcome measure for decision making; and haemorrhage, duration of surgery, costs of surgical procedure, postoperative pain, postoperative use of analgesia, length of stay in hospital, return to normal activities of daily living, return to work as important outcome 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.

The working group defined a relative risk  $\leq 0.8$  or  $\geq 1.25$  as a minimal clinically (patient) important difference for all the outcome measures.

40

### Search and select (Methods)

45 The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2000 to March 5th 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 232 hits. Studies were selected based on the following criteria: 1) the study population consisted of women with benign disease; 2) the study compared conversion from vaginal hysterectomy to laparoscopic hysterectomy with conversion from vaginal hysterectomy to abdominal hysterectomy, and 3) at least one of the predefined outcome measures was reported. No studies were selected based on title and abstract screening i.e., no abstracts encompassed  
50 the comparison conversion from vaginal hysterectomy to laparoscopic hysterectomy versus

conversion from vaginal hysterectomy to abdominal hysterectomy. Therefore, the table with reasons for exclusion of full text articles was not shown.

### Results

5 No studies were included in the analysis of the literature. Therefore, no systematic literature analysis was performed.

### **Summary of literature**

10 No studies were included in the analysis of the literature. Therefore, no systematic literature analysis was performed.

### **Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling**

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

15 Er werden geen studies gevonden die de vraag konden beantwoorden indien bij de uitvoering van een VH de noodzaak tot conversie ontstaat, de voorkeur uitgaat om te converteren naar LH dan wel AH.

20 In afwezigheid van bewijs voor keuze van conversiemethode tijdens een in opzet VH zal naast expert opinion, vergelijkende studies tussen LH en AH meegenomen worden in de overwegingen. De schatting van het percentage conversies tijdens een VH voor benigne indicaties varieert in de literatuur tussen 0 tot circa 5% (Billfeldt, 2018; Stang, 2011; Cho, 2011; Agostini, 2003; Drahanovsky, 2010). Bij noodzaak tot conversie wordt veelal gekozen voor een abdominale benadering. Er wordt in de literatuur niet beschreven of beargumenteerd of een conversie naar laparoscopie is overwogen.

25 Vergelijkende studies tussen een AH en LH laten zien dat opnameduur en terugkeer naar dagelijkse activiteiten significant sneller is na LH. Er zijn minder episoden met koorts postoperatief en wondinfecties na LH. Na het samenvoegen van blaas- en ureterletsels, wordt gezien dat deze bij LH vaker voorkomen dan bij AH, terwijl er geen verschil wordt gezien bij andere majeure lange termijn complicaties zoals fistels en mictie klachten (Aarts, 2015). Ook werd geen verschil aangetoond in patiënttevredenheid (Lumsden, 2000). In 2 studies werd een hogere kwaliteit van leven - gemeten met de RAND-36 score lijst - gezien na 12 maanden ten gunste van LH (Kluivers, 2007; Nieboer, 2012). Deze uitkomsten gaan echter niet over conversies tijdens VH maar bij de primair gekozen chirurgische aanpak. Het is onzeker in hoeverre deze resultaten extrapoleerbaar zijn naar de situatie waarin tijdens VH geconverteerd is naar een van deze technieken.

30 De werkgroep is van mening dat bij noodzaak tot conversie tijdens een VH, de keuze tot conversie naar laparotomie dan wel laparoscopie in belangrijke mate zal worden beïnvloed door vaardigheden van de operateur. De aard van de complicatie die tot conversie noopt, de fase waarin de ingreep zich op dat moment bevindt en patiëntkarakteristieken zullen ook van invloed zijn op de keuze van conversietechniek.

40 Voor klinieken die expertise en beschikking hebben over een robot of bekwaam zijn in de V-NOTES (vaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery) techniek, zou conversie naar robot-geassisteerde LH respectievelijk V-NOTES hysterectomie te overwegen zijn. Voor conversie van VH naar robot chirurgie of de V-NOTES techniek is geen literatuur beschikbaar.

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

50 Patiënten hebben in het algemeen de voorkeur voor, en baat bij een minimaal invasieve techniek. Een VH is een minimaal invasieve techniek, die de eerste keus heeft indien

technisch mogelijk. Voor postoperatief herstel, terugkeer naar werk en cosmetiek heeft laparoscopie de voorkeur boven laparotomie.

#### Kosten (middelenbeslag)

5 Studies die kosten tussen een laparoscopische hysterectomie en abdominale hysterectomie vergelijken, laten geen verschil zien (Ellstrom, 1998; Sculpher, 2004; Falcone, 1999; Lumsden, 2000; Raju, 1994; Summitt, 1998). Er zijn geen vergelijkende data over kosten na conversie tijdens vaginale hysterectomie naar abdominale of laparoscopische hysterectomie.

10

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De noodzaak van conversie tijdens een VH komt niet vaak voor. Er zijn geen studies die deze onderzoeksvraag hebben onderzocht of beschreven. Deels kan dit mogelijk te verklaren zijn omdat LH nog geen routine-ingreep was in de tijd van de wat oudere studies. Inmiddels is de LH in Nederland breed geïmplementeerd en behoort in de meeste klinieken tot het standaard palet. Er zijn studies die LH en AH vergelijken als primaire benadering voor hysterectomie. LH geniet in veel gevallen de voorkeur boven AH en het lijkt reëel om bij noodzaak tot conversie LH in overweging te nemen. Hierbij zal de vaardigheid van de operateur of de beschikbaarheid van een operateur die LH vaardig is, in de meeste gevallen doorslaggevend zijn.

20

#### **Aanbeveling**

##### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er is op basis van de literatuur geen eenduidig antwoord te geven op de vraag of bij noodzaak tot conversie tijdens een VH gekozen moet worden voor een abdominale of laparoscopische benadering. In geval van keuze voor een primaire operatietechniek geniet de LH voorkeur boven de AH. Echter, het is niet vanzelfsprekend dat de operateur die de VH uitvoert, de leercurve voor een LH heeft doorlopen en derhalve vertrouwd en vaardig is met deze techniek. Naast vaardigheden van de operateur kunnen ook patiënt karakteristieken (zoals comorbiditeit) meewegen bij de beslissing tot conversie tot AH of LH. Ook de fase van de ingreep of de reden voor de conversie kunnen mede de keuze voor abdominale of laparoscopische benadering bepalen.

30

Kies bij noodzaak tot conversie tijdens een vaginale hysterectomie de techniek waarmee u het meest vaardig bent. Houdt hierbij rekening met de aanleiding voor de conversie, de fase van de ingreep en mogelijk van invloed zijnde patiëntkarakteristieken.

#### **Literatuur**

- 35 Aarts JWM, Nieboer TE, Johnson N, Tavender E, Garry R, Mol BWJ, Kluivers KB. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD003677.
- 40 Agostini A, Bretelle F, Cravello L, Maisonneuve AS, Roger V, Blanc B. Vaginal hysterectomy in nulliparous women without prolapse: a prospective comparative study. BJOG 2003 May;110(5):515-8.
- NK Billfeldt, C Borgfeldt, H Lindkvist, J Stjerndahl, M Ankardal. Epub 2018 Feb 3. A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Mar;222:113-118.
- 45 Cho HY, Kim HB, Kang SW, Park SH. When do we need to perform laparotomy for benign uterine disease? Factors involved with conversion in vaginal hysterectomy. J Obstet Gynaecol Res. 2012 Jan;38(1):31-4. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01657.x. Epub 2011 Sep 28.

- Drahonovsky J, Haakova L, Otcenasek M, Krofta L, Kucera E, Feyereisl J. A prospective randomized comparison of vaginal hysterectomy, laparoscopically assisted vaginal hysterectomy, and total laparoscopic hysterectomy in women with benign uterine disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Feb;148(2):172-6.
- 5 Ellström M, Ferraz-Nunes J, Hahlin M, Olsson JH. A randomized trial with a cost-consequence analysis after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1998 Jan;91(1):30-4.
- Falcone T, Paraiso MF, Mascha E. Prospective randomized clinical trial of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus total abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Apr;180(4):955-62.
- 10 Kluivers KB, Johnson NP, Chien P, Vierhout ME, Bongers M, Mol BW. Comparison of laparoscopic and abdominal hysterectomy in terms of quality of life: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jan;136(1):3-8.
- Lumsden MA, Twaddle S, Hawthorn R, Traynor I, Gilmore D, Davis J, Deeny M, Cameron IT, Walker JJ. A randomised comparison and economic evaluation of laparoscopic-assisted hysterectomy and abdominal hysterectomy. *BJOG.* 2000 Nov;107(11):1386-91.
- 15 Nieboer TE, Hendriks JC, Bongers MY, Vierhout ME, Kluivers KB. Quality of life after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012 Jan;119(1):85-91.
- 20 Sculpher M, Manca A, Abbott J, Fountain J, Mason S, Garry R. Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial. *BMJ.* 2004 Jan 17;328(7432):134.
- Stang A, Merrill RM, Kuss O. Nationwide rates of conversion from laparoscopic or vaginal hysterectomy to open abdominal hysterectomy in Germany. *Eur J Epidemiol.* 2011 Feb;26(2):125-33. doi: 10.1007/s10654-010-9543-4. Epub 2011 Jan 15.
- 25 Summitt RL Jr, Stovall TG, Steege JF, Lipscomb GH. A multicenter randomized comparison of laparoscopically assisted vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy in abdominal hysterectomy candidates. *Obstet Gynecol.* 1998 Sep;92(3):321-6.
- 30

## Bijlagen bij modules

### Bijlagen bij PMS module 1 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom

#### 5 Kennislacunes

-

#### Indicatoren

Er worden geen indicatoren bij deze module opgeleverd.

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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Alle 5	< 1 jaar	Blijven gelijk aan de vorige situatie	Disseminatie van de richtlijn	Onbekend	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	-

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

Not applicable.

#### 30 Table of excluded studies

Not applicable.

#### Literature search strategy

##### Algemene informatie

Richtlijn: Premenstrueel syndroom (PMS) > herziening 7 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Wat zijn de diagnostische criteria voor het stellen van PMS?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 09-04-2021
Periode: >2010	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> . 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 <b>PMS (in het blauw)</b> en <b>diagnostische criteria (in het groen)</b> .	



→ De werkgroep had twee actuele sleutelpublicaties, en deze opgegeven publicaties van Ismaili (2016) en Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2016) komen uit onderstaande search.

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 studies over wat de diagnostische criteria zijn voor het stellen van PMS. De literatuurzoekactie leverde 59 unieke treffers op.

### Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
<b>Totaal</b>	50	37	59

### Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Results
Embase	<b>No. Query</b>	
	#1 'premenstrual syndrome'/exp/mj 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) OR 'late luteal':ti OR 'luteal phase':ti OR ((luteal NEAR/5 symptom*):ti) OR pms:ti OR pmd:ti OR pmdd:ti OR llpdd:ti OR ((dysphoric NEAR/2 disorder*):ti)	8827
	#2 diagnos*:ti OR guideline*:ti	898545
	#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)	50
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. or 'late luteal'.ti. or 'luteal phase'.ti. or (luteal adj5 symptom*):ti. or pms.ti. or pmd.ti. or pmdd.ti. or llpdd.ti. or (dysphoric adj2 disorder*):ti. (6513)</p> <p>2 diagnos*.ti. or guideline*.ti. (692538)</p> <p>3 1 and 2 (179)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2010 -Current") (37)</p>	

5

## Bijlagen bij PMS module 3 en 4 Ovulatiëremming door GnRH bij vrouwen met PMS

### Kennislacunes

Wat is de effectiviteit van behandeling met GnRH-analogen (met/zonder addback)

5 vergeleken met een placebo bij vrouwen met PMS?

### Indicatoren

De conclusies van deze module geven geen aanleiding om een indicator bij te ontwikkelen.

## 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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Alle 2	< 1 jaar	Blijven gelijk aan de vorige situatie	Disseminatie van de richtlijn	Onbekend	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	Aangezien aanbeveling gelijk blijft aan vorige versie van de module worden geen problemen met betrekking tot implementatie verwacht

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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

### Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

**Research question:** What is the effectiveness of treatment with Gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogues compared to a placebo for women with premenstrual syndrome (PMS)?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Wyatt, 2004  PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs  <i>Literature search up to 2002 (date not specified)</i>  <b>A:</b> Muse, 1984 <b>B:</b> Freeman, 1997 <b>C:</b> Brown, 1994 <b>D:</b> Sundstrom, 1999 <b>E:</b> Leather, 1999  <u>Study design:</u> RCT (cross-over and parallel)  <u>Setting and Country:</u>  Not reported  <u>Source of funding and conflicts of interest:</u>  <b>A:</b> commercial (drug supplied by	Inclusion criteria SR: trials investigating the effect of GnRHa on premenstrual symptoms were included if they were randomised, placebocontrolled, double-blind studies which included patients with a pretreatment diagnosis of premenstrual syndrome, for which data could be acquired. For the purpose of this literature analysis only studies reporting on the effectiveness of GnRHa without addback were included.  Exclusion criteria SR: not reported.  <i>Without addback 5 studies included</i>  <u>Important patient characteristics at baseline:</u> not reported	Describe intervention:  <i>Without addback</i> <b>A:</b> 50 ug GnRHa daily iv for 3 months (2 x 3 cycles; cross-over trial) <b>B:</b> 3.75 mg depot leuprolide once a month for 3 months (parallel study) <b>C:</b> 3.75 mg depot leuprolide once a month for 3 months (2 x 3 cycles; cross-over trial)	Describe control:  In all: placebo (not further defined)	<u>End-point of follow-up:</u>  <i>Without addback</i> <b>A:</b> until 6 cycles <b>B:</b> 3 months <b>C:</b> until 6 cycles <b>D:</b> until 4 cycles <b>E:</b> until 6 cycles  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u>  <i>Without addback</i> <b>A:</b> not reported <b>B:</b> not reported	<u>Outcome measure-1: overall premenstrual symptoms</u> Not defined by Wyatt (2004). Reported outcome 'premenstrual symptoms' was based on the following questionnaires:  <i>Without addback</i> <b>A:</b> Premenstrual assessment Calendar <b>B:</b> Penn Daily Symptom Report, 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) <b>C:</b> Premenstrual Tension Syndrome Scale, Target Symptom scale, Clinical Global Impressions scale <b>D:</b> Visual analogue Scales and Cyclicity diagnoser <b>E:</b> Premenstrual distress questionnaire  Effect measure: standardised mean difference (95% CI): not reported per study (only shown in graph)	<u>Facultative:</u>  Brief description of author's conclusion: " <i>GnRHa appear to be an effective treatment in the management of premenstrual syndrome. The addition of hormonal add-back therapy to reduce side effects does not reduce efficacy.</i> "  Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question  Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading  Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant subgroup-analyses); mention

	<p>pharmaceutical company)  <b>B:</b> commercial (Study sponsored by TAP Pharmaceuticals)  <b>C:</b> commercial (drug supplied by pharmaceutical company)  <b>D:</b> commercial (Study sponsored by Hoeschst)  <b>E:</b> commercial (funded by Zeneca)</p>	<p><i>Number of patients; characteristics important to the research question and/or for statistical adjustment (confounding in cohort studies); for example, age, sex, bmi, ...</i></p> <p><u>N, mean age:</u>  N total: 71, mean age not reported.</p> <p><b>A:</b> not reported  <b>B:</b> not reported  <b>C:</b> not reported  <b>D:</b> not reported  <b>E:</b> not reported</p> <p><u>Sex:</u> 100% female</p> <p>Groups comparable at baseline? Not reported by SR.</p>	<p><b>D:</b> 100 ug buserelin intranasal spray daily for 2 cycles, 2 x 2 cycles  <b>E:</b> 3.6 mg depot zoladex for 6 cycles;  (Parallel trial)</p>		<p><b>C:</b> 6/31 did not complete the trial (19%)  <b>D:</b> 5/31 did not complete the trial (16%)  <b>E:</b> 10/39 did not complete the trial (27%)</p>	<p>Pooled effect (random effects model): overall standardised mean difference -1.19 (95% CI -1.88 to -0.51) favoring GnRHa. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): not reported as I<sup>2</sup> but P for homogeneity was 0.24.</p> <p>Pooled odds ratio (95%CI) was: 8.66 (2.52 to 30.26).</p> <p><u>Outcome measure-2: physical premenstrual symptoms</u>  Defined as pain, breast tenderness, swelling, headache, tiredness, weight gain and bloatedness. Reported outcome 'physical premenstrual symptoms' was based on the following questionnaires:</p> <p><i>Without addback</i>  <b>A:</b> Premenstrual assessment Calendar  <b>B:</b> Penn Daily Symptom Report, 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17)  <b>C:</b> Premenstrual Tension Syndrome Scale, Target Symptom scale, Clinical Global Impressions scale  <b>D:</b> Visual analogue Scales and Cyclicity diagnoser  <b>E:</b> Premenstrual distress questionnaire</p>	<p>only analyses which are of potential importance to the research question</p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)</p>
--	--	--	---	--	---	--	---

						<p>Effect measure: standardised mean difference (95% CI): not reported per study (only shown in graph)</p> <p>Pooled effect (random effects model): overall standardised mean difference -1.16 (95% CI -1.53 to -0.79) favoring GnRHa. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): not reported as I<sup>2</sup> but P for homogeneity was 0.61.</p> <p>Pooled odds ratio (95%CI) was not reported.</p> <p><u>Outcome measure-3:</u> <u>behavioural premenstrual symptoms</u> Defined as mood, depression, tension, friendliness and irritability. Reported outcome 'behavioural premenstrual symptoms' was based on the following questionnaires:</p> <p><i>Without addback</i> <b>A:</b> Premenstrual assessment Calendar <b>B:</b> Penn Daily Symptom Report, 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) <b>C:</b> Premenstrual Tension Syndrome Scale, Target Symptom scale, Clinical Global</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>Impressions scale  <b>D:</b> Visual analogue Scales and Cyclicity diagnoser  <b>E:</b> Premenstrual distress questionnaire</p> <p>Effect measure: standardised mean difference (95% CI): not reported per study (only shown in graph)</p> <p>Pooled effect (random effects model): overall standardised mean difference -0.68 (95% CI -1.11 to -0.25) favoring GnRHa. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): not reported as I<sup>2</sup> but P for homogeneity was 0.24.</p> <p>Pooled odds ratio (95%CI) was not reported.</p> <p><u>Outcome measure-4: side-effects</u>  Side effects were reported descriptively per study.</p> <p><i>Without addback</i>  <b>A:</b> no side effects observed.  <b>B:</b> 8/18 premenstrual syndrome withdrew (all on active treatment), 3/15 premenstrual exacerbation withdrew (one on active treatment), 18/21 treatment group reported side effects,</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>3/9 placebo group reported side effects</p> <p><b>C:</b> 6 withdrew from study, 2 due to side effects (insomnia, headache, nausea). Women experienced side effects more frequently on treatment than on placebo</p> <p><b>D:</b> 5 withdrew. Two withdrew due to side effects, 15/31 women had menstrual irregularity due to treatment</p> <p><b>E:</b> 7 women dropped out on placebo, 4 felt no better, 3 for personal reasons, 1 dropped out on GnRHa due to side effects (excessive flushing)</p> <p>Conclusion by authors (descriptively):  “Women were three times more likely to experience side effects on treatment compared with placebo. The most common side effects where numbers were presented were hot flushes, aches, night sweats, nausea and headaches although a detailed breakdown of the numbers of patients affected were not given. There was no statistically significant difference in the rate of withdrawal due to side effects in the active treatment group</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						compared with the control (odds ratio 1.95 (95% CI 0.71 to 3.63))."	
--	--	--	--	--	--	---	--

**Table of quality assessment**

<b>Study</b>	<b>Appropriate and clearly focused question?</b>	<b>Comprehensive and systematic literature search?</b>	<b>Description of included and excluded studies?</b>	<b>Description of relevant characteristics of included studies?</b>	<b>Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?</b>	<b>Assessment of scientific quality of included studies?</b>	<b>Enough similarities between studies to make combining them reasonable?</b>	<b>Potential risk of publication bias taken into account?</b>	<b>Potential conflicts of interest reported?</b>
<b>First author, year</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear/notapplicable</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>	<b>Yes/no/unclear</b>
Wyatt, 2004	Yes	Yes	Yes	Unclear, not all characteristics were reported in detail or omitted.	NA	Yes	No, outcome measure premenstrual symptoms was based on different outcome measures and reported as one result. Also, different GnRH analogues analyzed together.	Yes	No, source of funding for review not reported. In addition, every individual study was financially supported by pharmaceutical companies.



## Table of excluded studies

For subquestion 1 and 2:

Author and year	Reason for exclusion
Baller, 2013	Does not comply to PICO (neuroimaging study PMDD)
Di Florio, 2018	Does not comply to PICO (progesteron and plasma metabolites in women with PMSS versus no PMDD)
Epperson, 2013	Does not comply to PICO (letter/reply)
Freeman, 2010	Does not comply to PICO (narrative review)
Ismaili, 2016	Does not comply to PICO (consensus meeting)
Lee, 2012	Does not comply to PICO (functioning HPA axis in women with PMDD versus asymptomatic women)
Naheed, 2014	Does not comply to PICO (Cochrane review protocol)
Nevatte, 2013	Does not comply to PICO (result consensus meeting)
Nguyen, 2017	Does not comply to PICO (compares continues treatment with GnRH agonist induced ovarian suppression with estradiol versus progesterone add back in women with PMDD)
Panay, 2011	Does not comply to PICO (guideline)
Pincus, 2011	Does not comply to PICO (predictive factors of women with PMDD and leuprolide treatment)
Rapkin, 2013	Does not comply to PICO (narrative review)
Rapkin, 2013	Does not comply to PICO (narrative review)
Robinson, 2015	Does not comply to PICO (narrative review)
Sammon, 2016	Does not comply to PICO (descriptive study incidence of PMS)
Schmidt, 2017	Does not comply to PICO PICO (15 PMDD women compared to 15 control women + treatment GnRH agonist induced ovarian suppression: effects of estradiol and progesterone add back)
Shulman, 2010	Does not comply to PICO (narrative review)

## Literature search strategy

5 For subquestion 1 and 2:

Zoekverantwoording update richtlijnmodule GnRH-analogen (met add back) per 2021. Zie voor oude zoekverantwoording van de module uit 2010, hieronder.

### Algemene informatie

Richtlijn: Premenstrueel syndroom (PMS) > herziening 7 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Blijft behandeling met GnRH effectief wanneer er add back wordt gegeven?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 12-02-2021
Periode: >2010	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> 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 <b>PMS</b> (in het blauw) en <b>GnRH-analogen met/zonder add back</b> (in het groen).	
→ De werkgroep had geen actuele sleutelpublicaties, maar de opgegeven artikelen van Wyatt (2004) en Di Carlo (2001) zouden zonder jaartalfilter wel uit onderstaande search komen.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 12-02-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies over de behandeling van GnRH-analogen met/zonder addback bij vrouwen met PMS. De literatuurzoekactie leverde 76 unieke treffers op.	

10

### Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	51	45	45
RCTs	18	16	24
Observationele studies	4	5	7
<b>Totaal</b>	<b>73</b>	<b>66</b>	<b>76</b>

## 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	13455
	#2	'gonadorelin'/exp OR gnrh*:ti,ab OR gonadorelin:ti,ab OR 'gonadotropin-releasing hormone*':ti,ab OR 'gonadotrophin-releasing hormone*':ti,ab OR addback:ti,ab OR 'add back':ti,ab OR 'hormone suppletion':ti,ab	57010
	#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)	125
	#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)	541963
	#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	2521648
	#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)	6354304
	#7	#3 AND #4 – <b>SR's</b>	51
	#8	#3 AND #5 NOT #7 – <b>RCT's</b>	18
	#9	#3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – <b>Observationele studies</b>	4
#10	#7 OR #8 OR #9	73	
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. (9478)</p> <p>2 exp Gonadotropin-Releasing Hormone/ or gnrh*.ti,ab,kf. or gonadorelin.ti,ab,kf. or 'gonadotropin-releasing hormone*'.ti,ab,kf. or 'gonadotrophin-releasing hormone*'.ti,ab,kf. or addback.ti,ab,kf. or 'add back'.ti,ab,kf. or 'hormone suppletion'.ti,ab,kf. (44534)</p>		

3	1 or 2 (348)
4	limit 3 to ((english or dutch) and yr="2010 -Current") (107)
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/) (2089615)
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) (3651525)
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/)) (481947)
8	4 and 7 (45) – <b>SR's</b>
9	(4 and 5) not 8 (16) – <b>RCT's</b>
10	(4 and 6) not 8 not 9 (5) – <b>Observationele studies</b>
11	8 or 9 or 10 (66)

*Oude search uit de PMS richtlijn (2010)*

Onderwerp	Data-base	Zoektermen	Aantal hits <sup>1</sup>
Uitbereiding RCOG search	Pubmed( 2006 - september 2010)	("premenstrual syndrome"(Majr) OR ("premenstrual"(ti) AND "syndrome"(ti)) OR "premenstrual syndrome"(ti) OR premenstrual tension*(ti) OR premenstrual pain(ti) OR late luteal phase dysphoric(ti) OR premenstrual dysphor*(ti)) <b>AND</b> ("Disease Management"(Mesh) OR management OR classification OR diagnosis OR diagnostic OR treatment OR therapy OR "Complementary Therapies"(Mesh) OR alternative medicine(tiab))	273
	Embase (Ovid) (2006 – september 2010)	(*premenstrual dysphoric disorder/ OR *premenstrual syndrome/ OR (premenstrual AND (pain or tension* or dysphor*).ti.) OR late luteal phase dysphoric.ti.) <b>AND</b> (exp DISEASE MANAGEMENT/ OR management.mp. OR exp DIAGNOSIS/ OR diagnosis.mp. OR exp DISEASE CLASSIFICATION/ OR classification.mp. OR (treatment OR therapy OR alternative OR complementary).mp. OR exp ALTERNATIVE MEDICINE/ OR exp DRUG THERAPY/ OR exp THERAPY/)	338, waarvan 136 unieke.*

	PsychInfo (2005 tot december 2010)	(MM "Premenstrual Syndrome" OR MM "Premenstrual Dysphoric Disorder" OR (TI premenstrual AND (TI syndrome OR TI pain OR TI tension OR TI disorder OR TI dysphor*)) OR TI late luteal phase dysphoric) AND (DE "Disease Management" OR TX management OR DE "Treatment" OR DE "Adjunctive Treatment" OR DE "Aftercare" OR DE "Alternative Medicine" OR DE "Behavior Modification" OR DE "Bibliotherapy" OR DE "Cognitive Techniques" OR DE "Computer Assisted Therapy" OR DE "Creative Arts Therapy" OR DE "Crisis Intervention Services" OR DE "Cross Cultural Treatment" OR DE "Health Care Services" OR DE "Interdisciplinary Treatment Approach" OR DE "Involuntary Treatment" OR DE "Language Therapy" OR DE "Life Sustaining Treatment" OR DE "Medical Treatment (General)" OR DE "Milieu Therapy" OR DE "Movement Therapy" OR DE "Multimodal Treatment Approach" OR DE "Online Therapy" OR DE "Outpatient Treatment" OR DE "Pain Management" OR DE "Partial Hospitalization" OR DE "Personal Therapy" OR DE "Physical Treatment Methods" OR DE "Preventive Medicine" OR DE "Psychotherapeutic Techniques" OR DE "Psychotherapy" OR DE "Rehabilitation" OR DE "Relaxation Therapy" OR DE "Sex Therapy" OR DE "Social Casework" OR DE "Sociotherapy" OR DE "Speech Therapy" OR DE "Treatment Guidelines" OR DE "Alternative Medicine" OR DE "Acupuncture" OR DE "Aromatherapy" OR DE "Faith Healing" OR DE "Folk Medicine")	30 waarvan 10 unieke
--	---	---	-------------------------------

## Bijlagen bij PMS Module 6 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS

### Kennislacunes

5

-

### Indicatoren

Er worden geen indicatoren ontwikkeld bij deze vraag.

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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
1 <sup>e</sup>	< 1 jaar	Onbekend, vermoedelijk gelijk aan huidige situatie (zelfde aanbeveling)	Disseminatie van de richtlijn	Onbekend	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

20

<sup>3</sup> 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 effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT) compared to a placebo or no treatment in women with premenstrual syndrome (PMS)?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Askari, 2018	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: single University, Iran.</p> <p>Funding and conflicts of interest:</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> 18 - 35 years, accessibility within the next six months, PMS questionnaire score 33 - 64, being single, and regular menstrual periods (21 - 35-day cycles and 3 - 10 days of bleeding), no known mental and physical disorders, no adverse events during the last three months, no surgery in the past three months, and no use of antidepressants or hormonal drugs in the past three months.</p> <p>PMS questionnaire was Daily Symptom Records Questionnaire, validated Iranian questionnaire.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> alcohol addiction,</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Mindfulness based cognitive therapy.</p> <p>The participants in the intervention group received eight 1-hour sessions of mindfulness-based cognitive behavioural counselling presented by the corresponding author.</p> <p>Mindfulness-based cognitive therapy includes training of meditation and psychoeducation on cognitive processing according to the following standard protocol:</p> <p>1- Attentional control that is maintaining a moment-by-moment awareness.</p> <p>2- How to disengage from judgmental and evaluative language by processing and moving to an experiential attention of the present moment.</p> <p>3- How to disengage from negative thoughts and emotions and physical sensations.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>No intervention.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 3 months total &gt; baseline, post-test (2 months post baseline) and 1 month follow-up (3 months post baseline)</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> NOT REPORTED</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> NOT REPORTED. Interestingly, absence from more than 3 sessions resulted in study exclusion on forehand, not reported whether this occurred. It is</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><b>1. PMS symptoms</b></p> <p>Outcome measures below were determined based on the Daily Symptom Records questionnaire. A 32-item self-report, standard inventory developed to determine PMS. Higher score is worse symptoms. Validated questionnaire in Iranian population.</p> <p>The DSR total score was used, which is a mean score of symptoms from a week prior to the menstrual bleeding to five days afterward, comprised of the</p>	

		<p>absence more than three sessions, being a student or graduated from counseling/ psychology program</p> <p><u>N total at baseline:</u>40 Intervention: 20 Control: 20</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 21.55 ± 1.73</i> <i>C: 21.50 ± 1.35</i></p> <p><i>Sex: 100%F</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p>Mindfulness-based intervention allows the practitioners to act more reflectively rather than impulsively. In the present study, MBCT was implemented within eight sessions.</p> <p>The first session included rapport with the client, gathering the information, providing psychoeducation on mindfulness, cognitive-behavioral therapy (CBT), identifying depression, stress, anxiety, and automatic thoughts, and guiding the client through mindfulness meditation. In the next session, awareness of bodily sensations and in the third session, dealing with barriers as well as short breathing meditation, while being compassionate with her, was trained. In the fourth session, the client was helped to understand most of her thoughts are not necessarily a fact, and she learned how to use the thought records; also, training on cognitive distortion was provided. In the fifth session the ability to live at the time while being aware of attachments and aversions was trained; then, deep breathing and sleep health benefits were explained and the client</p>		<p>not listed as reason for exclusion in the flowchart.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>physical and behavioural scores.</p> <p>Post-test I: 27.65 ± 7.43 C: 40.05 ± 7.85</p> <p>Follow-up I: 28.15 ± 7.13 C: 40.15 ± 7.71</p> <p><b>2. Physical symptoms</b> The DSR subdomain physical symptoms was calculated by adding the score of the symptoms such as headache, breast tenderness, acne, swelling, bloating, palpitations.</p> <p>Post-test I: 9.55 SD 3.10 C: 15 SD 4.29</p> <p>Follow-up I: 9.95 SD 2.99 C: 15.10 SD 4.2</p> <p><b>3. Behavioural symptoms</b> The DSR subdomain behavioral symptoms comprised of</p>	
--	--	--	---	--	--	---	--

			<p>learned how to have a brief body exercise. In the sixth session, the thoughts and emotions were accepted as fleeting events; then, daily mindfulness, mindful eating, and mindful labeling of thoughts, feelings, and behaviors were also trained. In the next session, the client was familiarized with the symptoms of depression, stress, and rumination thinking. Also, the client was trained how to accept rumination thinking without judgment and use the diffusion technique to reduce it. In the last session, the insights and techniques found most useful by the client as well as identifying the obstacles to practice mindfulness was reviewed, and a checklist of techniques presented in the program was provided (31-33).</p>			<p>psychological symptoms, including irritability, tension, sleep problems, mood swings, food cravings, willingness to be alone, depression, forgetfulness, anxiety, poor concentration, crying, commitment to suicide, decreased libido, and fatigue.</p> <p>Post-test I: 18.10 ± 6.33 C: 25.55 ± 6.17</p> <p>Follow-up I: 18.20 ± 6.22 C: 25.55 ± 6.12</p>	
Basogul, 2019	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: singly University, Turkey.</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors declare</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> volunteering to participate in the study and receiving 110 points and more on the PMS scale (Premenstrual Syndrome Questionnaire by Gencdogan et al.).</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Cognitive-behavioural approach psychoeducation</p> <p>A booklet entitled “How can I cope with PMS?” was prepared for distribution to participants in the psychoeducation group. The booklet included information</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>No intervention.</p> <p>NB. It is not explicitly explained whether the control group received no intervention at all, but it can be assumed based on the text.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 3 months (baseline – and 3 months post-test (follow-up measurement).</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u></p> <p>Intervention: N (%) 2 (4.4%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><b>1. PMS symptoms</b></p> <p>The PMS scale was developed by Gençdoğan and included 9</p>	



	<p>that there are no conflict of interests. Funding not reported.</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> rejecting to participate in the study, having an irregular menstrual cycle, the use of oral contraceptives because it affects PMS, and failure to attend the sessions.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 90 Intervention: 45 Control: 45</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD: 19.09 SD 1.69 years</i> <i>I: not reported</i> <i>C: not reported</i></p> <p><i>Sex: 100%F</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes (only reported in text, not shown).</p>	<p>about the content of the sessions, worksheets, exercises, and assignments.</p> <p>The students in the psychoeducation group were contacted via the nicknames and signs used in the forms. This group attended psychoeducation meetings that lasted 40 to 50 minutes. The program consisted of five sessions performed over a 4-week period. A nurse researcher with a doctorate degree in psychiatry nursing and who received education in this field applied the psychoeducation. The psychoeducation included verbal instruction, question and answer, and assignments. The participants were given the booklet entitled "How can I cope with PMS?"</p> <p>They were asked to fill in the tables in the workbook, which were related to the topic, and complete the assignments, which were all assessed in the following sessions. No fees were asked from the participants for the booklets. See table 1 in the fulltext paper for elaborate description of each session.</p>		<p>Reasons (describe) discontinued intervention (absence more than session in the intervention period n=2).</p> <p>Control: N (%) 0 Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> NOT reported. Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>subscales and 44 items. Participants responded on a 5-point Likert scale (never, rarely, sometimes, frequently, and always). The lowest and highest scores obtained from each subscale were 7 to 35, respectively, for depressive affect, 7 to 35 for anxiety, 6 to 30 for fatigue, 5 to 25 for anger, 7 to 35 for depressive thoughts, 3 to 15 for pain, 3 to 15 for appetite changes, 3 to 15 for sleep changes, and 3 to 15 for bloating. The lowest score obtained from the total scale was 44, and the highest score was 220. The presence of PMS was indicated when the highest score from the total scores and subscales exceeded 50%.</p>	
--	---	--	--	--	---	--	--

						<p>The PMS symptoms were experienced during the week before menstruation.</p> <p>Total score, see above.</p> <p>Post-test I: 124.88 ± 24.29 C: 135.71 ± 24.41</p> <p><b>2. Physical symptoms</b></p> <p><b>Pain</b> Not further defined, see above.</p> <p>Post-test I: 9.41 ± 2.92 (3-15) C: 9.71 ± 2.66 (5-15)</p> <p><b>Bloating</b> Not further defined, see above.</p> <p>Post-test I: 8.09 ± 3.21 (3-15) C: 8.02 ± 3.71 (3-15)</p> <p><b>3. Depressive symptoms</b></p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p><b>Depressive affect</b> Not further defined, see above.</p> <p>Post-test I: 22.35 (SD 5.88) C: 22.16 (SD 4.01)</p> <p><b>Depressive thoughts</b> Not further defined, see above.</p> <p>Post-test I: 18.65 ± 5.90 C: 20.98 ± 5.14</p>	
Blake, 1998	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country:</p> <p>Funding and conflicts of interest: The study was supported by the Medical research Council and the Oxford Regional Health Authority. Paul Salkovskis is a Wellcome Trust</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> women with regular menstruation, 6-month history of PMS symptoms occurring in the second half of the cycle. A diary based on a modified Moos Menstrual Distress Questionnaire was used as a selection tool, (a) the woman had consistently experienced symptoms during the luteal phase of the cycle; and (b) the diagnosis of PMS</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Cognitive therapy</p> <p>Twelve weekly sessions of individual cognitive therapy, each session lasted about 1 hour.</p> <p>The reality of their symptoms and the associated distress was explicitly acknowledged. Therapy was based on the establishment of a good therapeutic alliance involving collaboration between therapist and patient. The model was explained, and was usually</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Waitlist-control group</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 weeks. Baseline – post-test (12 weeks post-baseline)- 2 months follow-up (20 weeks post-baseline) – 4 months follow-up (28 weeks post-baseline).</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 1, not reported to which group this woman was allocated. In total 24 women entered the trial,</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><b>1. PMS symptoms</b> Blake et al. studied the outcome based on daily diary data. However, no exact data can be extracted from text. Descriptively can be concluded that: <i>Treatment was associated with an overall reduction in</i></p>	<p>Blake et al. also studied the effects of PMS measured on the Social adjustment scale: There was a significant effect of treatment on global ratings of difficulties experienced premenstrually (F(1, 19)56.73, p,0.01), and on global ratings of interference</p>

	Senior Research Fellow.	<p>was prospectively confirmed from two consecutive cycles recorded in the diaries. If the woman was to be admitted to the study, the diaries must fulfill two previously determined criteria. First, there should be four symptoms of severity of &gt;4 (moderate) for 4 of the 6 premenstrual days. Also, there should be no more than two symptoms of severity &gt;4 on no more than 2 days in the 6 days following the menstrual week.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> major psychiatric disorder, other gynaecological disorder, drugs or alcohol abuse, or any other condition requiring psychotropic medication.</p>	<p>highly acceptable. As the therapeutic relationship was established, therapist and patient set treatment goals and agreed upon a formulation of the problems, their likely origins, and the key current maintaining factors, which were to be the target of therapy. The therapist encouraged the patient to face the problem of PMS squarely, to clarify precipitating and perpetuating factors, and to identify unhelpful or restrictive attitudes. The therapy was collaborative and educational and the patient was asked to set the agenda for the session, to determine priorities, and to collect information. Each patient was asked to try out new behaviors between sessions as homework. Each woman was encouraged to focus on specific incidents that illustrated particular target problems, and from these specific examples the therapist explored the wider issues of present circumstances, stressors, relationships, and the patient's reactions to these. Attention was drawn to specific links between thoughts, feelings, behaviors and physical symptoms. Particular</p>		<p>1 woman refused. There was no reported lost to follow-up during the trial.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> NOT reported.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p><i>symptoms reported in the diary. Analyses indicated a consistent pattern of association between the treatment and significant overall improvement in symptoms (premenstrual, menstrual and severe symptoms).</i></p> <p><b>2. Physical symptoms</b> Not specified.</p> <p><b>3. Depressive symptoms</b> Based on Beck Depression Inventory</p> <p>Post-test I: mean 4.1 (SD 7.4) C: mean 14.1 (SD 10.5)</p> <p><b>Anxiety</b> Based on Beck Anxiety Inventory</p> <p>Post-test I: mean 5.6 (SD 6.8) C: mean 12.5 (SD 9.1)</p>	<p>with life F(1, 19)54.85, p,0.05). Ratings of impairment in ability to work were not significantly different between treatment groups (F(1, 19)52.16, p.0.1). Similarly, ratings of impairment were not significant for social leisure life (F(1, 19)51.11, p.0.3) or for leisure activities (F(1, 19)52.87, p.0.1). Treatment was associated with significant improvements in PMS-related impairment of home management (F(1, 19)55.9, p.0.025) and in general relationship with partner (F(1, 17)56.47,</p>
--	-------------------------	---	--	--	--	--	---

		<p><u>N total at baseline:</u> 24 (1 refused trial participation) Intervention: 11 Control: 12</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD: 31.7 SD 6.4</i> <i>I: not reported per group</i> <i>C: not reported per group</i></p> <p><i>Sex: 100%F</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes.</p>	<p>attention was paid to how changes in thoughts and beliefs can improve feelings and lead to new, more helpful behavior. Thought records collected between sessions were used to help the patient to learn more about her thoughts and beliefs as mediators of distress and to modify these. Incidents noted frequently revealed repeated patterns of distress and vicious circles that prevented the crucial negative thoughts from changing, thus blocking the development of more adaptive coping strategies. As therapy progressed, reviewing several such specific incidents commonly revealed attitudes and assumptions underlying the problematic reactions characteristic of premenstrual distress. In the later stages of therapy, the woman gained ideas about actively limiting the effects of her premenstrual change, together with new perspectives on her concept of control. In addition to changing attitudes in herself, she was encouraged to elicit the help of other people more assertively.</p>				<p>p,0.025). Sexual relationship was not significantly changed, although there was a nonsignificant trend (F(1, 17)53.66, p50.074). In each instance, treatment effects indicated that the treated group had improved relative to the waitlist control group</p>
Panahi, 2016	Type of study: RCT	<u>Inclusion criteria:</u> normal menstruation for at least two years,	Describe intervention (treatment/procedure/test):	Describe control (treatment/procedure/test):	<u>Length of follow-up:</u> 8 weeks (baseline and 8	Outcome measures and effect size (include 95%CI and	

	<p>Setting and country: students from 1 University, Iran.</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Funding details not reported.</p>	<p>willingness to participate in the study, a diagnosis of PMS and mild or moderate depression (Beck score 16–47), and not currently taking any psychotherapy, not using any support group or relaxation technique, and not taking any antidepressant drugs. Premenstrual Assessment Scale (PAS) for diagnosis and severity of PMS for at least two menstrual cycles. The students were asked to complete the PAS one week before and after menstruation (17). A diagnosis of PMS was confirmed with at least two symptoms (one physical and one psychological), according to the American College of Obstetricians and Gynecologists criteria (17).</p>	<p>Intervention = mindfulness-based cognitive therapy. 8 group sessions, 120 min. each, over 8 weeks. 8-12 participants per group.</p> <p>A female therapist trained in MBCT by a supervisor (M. Faramarzi) before the trial conducted the sessions. The MBCT program consisted of integrating elements of mindfulness-based stress reduction and CBT with guided depression/anxiety meditations. The program drew on traditional mindfulness meditation techniques, as well as guided meditation (daily activity related to depression/anxiety), to address specific issues pertaining to depression/anxiety.</p> <p>MBCT is conceptualized as a way of increasing the awareness of automatic patterns and then to disengage undesirable reactivity (36). For individual practice, participants read printed copies of material about an important part of the program, did daily formal practice for 30 minutes, did informal practice, and listened to a 20–60-minute prerecorded CD two times daily over a period of 8 weeks (37). At the beginning</p>	<p>Control = Patients in the control group did not receive any intervention</p>	<p>weeks post-baseline.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> NOT REPORTED.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> NOT REPORTED</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>p-value if available):</p> <p><b>1. PMS symptoms</b> Based on PAS (Premenstrual Assessment Scale), higher score is worse. Iranian questionnaire, validity 0.92 and reliability 0.84. Covers somatic and psychological symptoms.</p> <p>Post-test I: 42.86 (SD 8.02) C: 58.93 (SD 8.47)</p> <p><b>2. Physical symptoms</b> Not specified</p> <p><b>3. Depressive symptoms</b></p> <p><b>Depression</b> Based on BDI (Beck Depression Inventory). Validated Persian was used. Higher score is worse symptoms.</p> <p>Post-test:</p>	
--	---	--	---	---	--	--	--

		<p><u>Exclusion criteria:</u> Women with no depressive symptoms (BDI score less than 16), severe depressive symptoms (BDI greater than 47), or PMDD (exhibiting more than five of the following symptoms: depressed mood, hopelessness, humiliation, anxiety, tension, irritability, excitement, mood swings, withdrawal from people, marked anger, increased conflict, and restlessness.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 60 Intervention: 30 Control: 30</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>For example</i> Age =&lt; 20 years I: 8 (26.6%) C: 6 (20.0%)</p>	<p>of each session, the therapist asked the patients to do mindfulness skills during class and described one person's individual experience with mindfulness out of class. The therapist then helped the patients to archive the corrected mindfulness skills</p> <p>See full text paper for detailed session description (or guideline module).</p>			<p>I: 15.73 (SD 6.99) C: 25.36 (SD 7.14)</p> <p><b>Anxiety</b> Based on BAI (Beck Anxiety Inventory). Validated Persian was used. Higher score is worse symptoms.</p> <p>Post-test I: 16.96 (SD 7.78) C: 26.60 (SD 9.38)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>&gt;20 years I: 22 (73.4%) C: 24 (80%)</p> <p>Sex: 100% F</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>					
Sepehrirad (2018)	<p>Type of study: quasi-experimental RCT</p> <p>Setting and country: single centre, Iran.</p> <p>Funding and conflicts of interest: not reported.</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> Women with moderate to severe PMS who did not have physical and psychological illness (death of relatives, divorce, marriage) and were not pregnant and did not receive any other treatment were included in the study. The diagnosis of moderate to severe PMS was based on the Premenstrual Symptom Screening Tool (PSST) questionnaire.</p> <p><b>Exclusion criteria:</b> Women who needed to take medication for any</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p><b>Intervention group – CBT:</b> The test group received 8 sessions of 90 minutes and received training for 2 months.</p> <p>See full text or guideline module for full description of each session.</p> <p><b>Intervention group – CBT + nutrition:</b> The test group received 8 sessions of 90 minutes and received training for 2 months. This group also received a food program along with CBT</p> <p>The nutrition program was provided in a form in order to subject begins the program two weeks before the menstruation and observes it until the end of the menstrual</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p><b>Control group:</b> no intervention took place.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> baseline, 2 month intervention (post-test), 2 month follow-up post-intervention (follow-up). Total 4 months.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> NOT REPORTED.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> NOT REPORTED. Intervention: N (%)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><b>1. PMS symptoms</b> Not specified.</p> <p><b>2. Physical symptoms</b> Not specified</p> <p><b>3. Depressive symptoms</b></p> <p><b>Anxiety</b> Based on Beck Anxiety Inventory (BAI)</p> <p><u>Post-test</u> I CBT: 15.7 SD 8.15 I CBT + nutrition: 13.8 SD 6 Control: 26.2 SD 8.15</p>	



		<p>reason and had specific psychiatric conditions, pregnant women, and were reluctant to participate in the project were excluded.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 45 Intervention – CBT : 15 Intervention – CBT + nutrition: 15 Control: 15</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>For example</i> <i>Age:</i> <i>20-30 years</i> <i>CBT: 1(6.6)</i> <i>CBT +N: 1(6.6)</i> <i>Control: 3(20)</i></p> <p><i>31-40 years:</i> <i>CBT: 8(53)</i> <i>CBT+N: 11(73.3)</i> <i>Control: 7(47)</i> <i>41-50 years:</i> <i>CBT: 6(40.1)</i> <i>CBT+N: 3(20)</i> <i>Control: 5(33)</i></p> <p><i>Sex: 100%F</i></p>	<p>period and write and mark all used materials. The recommendations include the use of five dried fig daily, daily servings of milk in the evening, egg yolk and carrot jam for breakfast two days in between, rice milk or porridge with almonds, saffron and cinnamon at dinner or breakfast, sweat or dip of Citrus aurantium daily one to two times in the morning and at night, sesame oil as an used oil, avoiding the pumpkin, cucumber, watermelon, thyme, ginger, chicory, sour foods, salty foods, verjuice, lentils, eggplants, fast foods, protein and industrial drinks. If they had headache, it was recommended to avoid cinnamon, saffron, walnuts, cumin, garlic, onions and pepper due to its Temperament quality and excessive heat production</p>		<p>Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%)</p> <p>Reasons (describe)</p>	<p><u>2 month follow-up measurement</u> I CBT: 15.1 SD 7.16 I CBT + nutrition: 13.8 SD 6.1 Control: 25.1 SD 7.59</p> <p>P-value CBT versus control: 0.018</p> <p><b>Aggression</b> Based on Aggression Questionnaire (AGQ)</p> <p><u>Post-test</u> I CBT: 42.2 SD 3.21 I CBT + nutrition: 41.8 SD 6.68 Control: 49 SD 5.86</p> <p><u>2 month follow-up measurement</u> I CBT: 41.8 SD 2.24 I CBT + nutrition: 40.3 SD 6 Control: 48.9 SD 5.01</p> <p>P-value CBT versus control: 0.018</p>	
--	--	---	--	--	---	--	--

		Groups comparable at baseline? Yes					
Ussher, 2017	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: single centre, Australia.</p> <p>Funding and conflicts of interest: This study was funded by an Australian Research Council Discovery Grant DP0984913 awarded to JU and JP. The authors have declared that no competing interests exist.</p>	<p><b>Inclusion criteria:</b> Participants were eligible if they were aged between 18–45 years, having regular cycles (21–35 days); presently not taking hormonal medication (excluding contraceptives), psychotropic medication, or having been diagnosed with a major psychiatric illness; not having been pregnant or lactating within the previous 12 months. Criteria for a PMDs diagnosis were assessed with the Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST) (50), with confirmation by daily diary measures (51), demonstrating a 30% difference in symptoms between the pre- and post-menstrual period, for two consecutive months, which cause</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p><b>Intervention – one to one therapy:</b> Based on a woman-centred PMDs CBT intervention previously demonstrated to be effective in reducing premenstrual distress in both a face-to face (17) and self-help modality (56). It consisted of four 90-minute sessions, conducted over a five month period (three sessions offered on a monthly basis, and one session at two month follow-up), delivered by a woman clinical psychologist. The aims of the intervention were to examine women’s attributions for premenstrual distress within a bio-psycho-social framework, and to challenge negative self-blaming beliefs that may exacerbate symptomatology, such as “I should be calm and controlled all of the time”, “I should always be able to cope”, “I shouldn’t be angry or irritable”. Behavioural coping skills, including relaxation training, taking</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p><b>Wait-list control</b></p>	<p><b>Length of follow-up:</b> baseline-5 month intervention- 3 months follow-up (control group not tested at 3 months follow-up, probably started their own treatment then). Total 8 month follow-up intervention group; until 5 months for the control group.</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> n=13 (presumably, n=4 couple based therapy; n=2 one-to-one therapy; n= 7 waitlist control). Reasons: declined to participate when contacted (n=?); withdrew participation after allocation (n=?).</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><b>1. PMS symptoms</b> Not specified</p> <p><b>2. Physical symptoms</b> Based on PSTT score (higher score = worse symptoms)</p> <p>Post-score I – couple: 5.19 (SD 2.87) I – one-to-one: 5.55 (SD 2.54) C: 7.30 (SD 2.89)</p> <p><b>Total premenstrual symptoms</b> Based on PSTT score (higher score = worse symptoms). Emotional reactivity/mood (5 items); Lack of energy/interest (5 items); and Physical symptoms (4 items)</p>	<p>PMDs = women with PMS or PMDD. % of PMDD in this cohort is not reported.</p>

	<p>moderate-severe impairment (3, 52, 53). If women did not report a 30% increase in premenstrual symptoms after two cycles, they were invited to complete a third, and sometimes fourth, cycle of daily diaries.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p><u>N total at baseline:</u> 83 Intervention – couple version: 28 Intervention – one to one version: 30 Control: 25</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>For example age ± SD:</i> <i>I- couple: 35.14 (SD 7.67)</i> <i>I-one to one: 34.67 (SD 8.07)</i> <i>C: 34.56 (SD 8.29)</i></p> <p><i>Sex: 100%F</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p>time out for self-care, diet and exercise were also examined and encouraged across the menstrual cycle. Finally, the relational context of premenstrual distress was explored, and assertiveness training techniques used to encourage calm expression of emotion, concerns or needs throughout the month (22). Women were given homework following each of the sessions and a written booklet containing detailed information about each session, to supplement the meetings with the psychologist.</p> <p><b>Intervention – couple version:</b> followed the same format as one-to-one therapy, with inclusion of Couples Dialogue techniques to facilitate couple communication. This allows for the active involvement of the woman’s partner in understanding PMDs, and in strategies of prevention and amelioration.</p>		<p><b>During 5 month intervention</b> Intervention - couple: N (%) 9/28 Reasons (describe): n=2 discontinued; n=7 lost to follow. Not described in more detail.</p> <p>Intervention – one-to-one therapy: N (%) 7/30 Reasons (describe); n=3 lost to follow-up; n=4 discontinued. Not described in more detail.</p> <p>Control: N (%) 4/25 Reasons (describe): n=3 lost to follow-up; n=1 discontinued.</p> <p><b>During 3 month follow-up</b> Intervention - couple: N (%) 4/19 Reasons (describe): n=4</p>	<p>Post-score I – couple: 20.0 (SD 8.12) I – one-to-one: 21.86 (SD 6.97) C: 26.25 (SD 8.48)</p> <p>Post-hoc ANOVA: I couple versus control: MD = 6.25, SE = 2.55, p = .045 I one to one versus control: P&gt;0.05 (data not shown)</p> <p><b>Premenstrual distress</b> Based on Subjective Evaluation of PMDs questionnaire (SEPMQ), subdomain premenstrual distress. (higher score = worse symptoms)</p> <p><b>3. Depressive symptoms</b></p> <p><b>Emotional reactivity/mood</b> Based on Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSTT) score (higher</p>	
--	--	---	--	--	---	--

					<p>lost to follow. Not described in more detail.</p> <p>Intervention – one-to-one therapy: N (%) 2/23 Reasons (describe); n=2 lost to follow-up. Not described in more detail.</p> <p>Control: N (%) 0/21 Reasons (describe): n.a.</p> <p><b>Total lost to follow-up:</b> I – couple: 13/28 (46%) I – one-to-one: 9/30 (30%) Control: 4/25 (16%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) 0 Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) 0</p>	<p>score = worse symptoms)</p> <p>Post-score I – couple: 8.67 (SD 3.68) I – one-to-one: 10.10 (SD 3.22) C: 11.30 (SD3.87)</p> <p><b>Lack of energy/interest</b> Based on PSTT score (higher score = worse symptoms)</p> <p>Post-score I – couple: 6.14 (SD 2.75) I – one-to-one: 6.22 (SD 3.07) C: 7.65 (SD 2.85)</p> <p><b>Depression</b> Based on HADS (higher score = worse symptoms)</p> <p>Post-score: I – couple: 3.0 (SD 3.14) I – one-to-one: 4.96 (SD 4.25) C: 5.50 (SD 4.75)</p> <p><b>Anxiety</b></p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

					Reasons (describe)	Based on HADS (higher score = worse symptoms)	
						Post-score: I – couple: 5.84 (SD 2.93) I – one-to-one: 7.78 (SD 3.25) C: 9.31 (SD 5.48)	

## Risk of bias table

**Research question:** What is the effectiveness of cognitive behavioural therapy (CBT) compared to a placebo or no treatment in women with premenstrual syndrome (PMS)?

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
	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	<b>LOW</b> <b>Some concerns</b> <b>HIGH</b>
Askari, 2018	Probably yes.  Reason: table of random numbers	<b>Probably yes</b>  Reason: table of random numbers	<b>Probably no</b>  Reasons: patients and health care providers could not be blinded. However,	<b>No information</b>  Reason: not reported whether patients were	<b>Probably yes</b>  Reason: previously reported	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>HIGH (PMS symptoms)</b>

			the health care provider was also the first author and therefore probably the outcome assessor and data analyst. Risk of bias.	lost to follow-up, presumably all patients completed the trial. In addition, it was not reported whether there were incomplete data.	study protocol.		
Blake, 1998	Probably yes.  Reason: not clearly stated, otherwise than that 'patients were randomly allocated'.	<b>No information</b>  Reason: study doesn't provide information on how trial was performed.	<b>Probably not</b>  Reason: patients and health care providers couldn't be blinded. No information provided whether other parties involved were blinded.	<b>No information</b>  Reason: not reported whether patients were lost to follow-up, presumably all patients completed the trial. In addition, it was not reported whether there were incomplete data.	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>No information</b>  Reason: not reported	
Basogul, 2019	Probably yes.  Reason: The identification of the intervention and control groups was performed using a simple randomization method. This calculation was performed using the <a href="http://www.randomizer.org/form.htm">http://www.randomizer.org/form.htm</a> web site. The students were ranked by the	<b>No information</b>  Reason: study doesn't provide information on how trial was performed.	<b>Probably not</b>  Reasons: patients and health care providers could not be blinded. Not reported whether others involved in data measurement	<b>Probably not.</b>  Reason: 4% lost to follow-up in the intervention compared to 0% in the control group	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>HIGH (PMS symptoms)</b>

	school number before the randomization. Ninety students to be involved in the study were divided into two groups (intervention and control). The number of participants in each group was 45, and the set range was between 1 and 90 (2 sets of 45 unique numbers per set range: from 1 to 90). The intervention and control groups were formed according to the numbers given by the program.		and analyses were blinded. Risk of bias.	can be judged as insignificant.			
Panahi, 2016	Probably yes.  Reason: Block randomization was done based on paper list. Random numbers were supplied from 1 to 60 by the trial statistician and prepared by an investigator with no clinical involvement in the trial. Odd numbers were assigned to the experimental group and even numbers to the control group.	<b>Probably yes</b>  Reason: Block randomization was done based on paper list. Random numbers were supplied from 1 to 60 by the trial statistician and prepared by an investigator with no clinical involvement in the trial. Odd numbers were assigned to the experimental group and even numbers to the control group.	<b>Probably no</b>  Reason: patient and health care providers couldn't be blinded. Data collectors were blinded (reported in text). Unclear whether outcome assessors and data analyst were blinded.	<b>No information</b>  Reason: not reported whether patients were lost to follow-up, presumably all patients completed the trial. In addition, it was not reported whether there were incomplete data.	<b>No information</b>  Reason: not reported, this paper was part of masters thesis and no study protocol was previously published.	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>HIGH (PMS symptoms)</b>
Sepehrirad (2018)	Probably yes  Reason: only reported that patients were randomized to one of three arms, using random numbers table	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>No information</b>  Reason: not reported whether patients were	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>No information</b>  Reason: not reported	<b>HIGH (PMS symptoms)</b>



				lost to follow-up, presumably all patients completed the trial. In addition, it was not reported whether there were incomplete data.			
Ussher, 2017	Definitely yes;  Reason: Generation of the random allocation sequence, using permuted block randomization, was conducted by the second author (JP). Allocation of participants to conditions was conducted by a researcher who was not involved in the delivery of intervention.	<b>Definitely yes</b>  Reason: Generation of the random allocation sequence, using permuted block randomization, was conducted by the second author (JP). Allocation of participants to conditions was conducted by a researcher who was not involved in the delivery of intervention.	<b>Probably no;</b>  Reason: Patients and health care providers could not be blinded due to the nature of the intervention. Blinding of outcome assessors not reported, but presumably not relevant due to solely use of questionnaires. Blinding of data collectors and analysts not reported, therefore small risk of bias.	<b>Probably yes</b>  Reason: lost to follow-up was high and infrequent between groups, adequate reasons for drop-out not reported. Analysis not corrected via imputation. Therefore risk of bias.	<b>Definitely yes</b>  Reason: All relevant outcomes were reported;	<b>Definitely yes</b>  Reason: No other problems noted	<b>HIGH (PMS symptoms)</b>

**Table Detailed description of the intervention and control group of included studies in the literature analysis**

Author (year of publication)	Intervention	Control condition
Askari, 2018	<p>The participants in the intervention group received eight 1-hour sessions of mindfulness-based cognitive behavioural counselling presented by the corresponding author.</p> <p>Mindfulness-based cognitive therapy includes training of meditation and psychoeducation on cognitive processing according to the following standard protocol:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Attentional control that is maintaining a moment-by moment awareness.</li> <li>2- How to disengage from judgmental and evaluative language by processing and moving to an experiential attention of the present moment.</li> <li>3- How to disengage from negative thoughts and emotions and physical sensations.</li> </ol> <p>The first session included rapport with the client, gathering the information, providing psychoeducation on mindfulness, cognitive-behavioral therapy (CBT), identifying depression, stress, anxiety, and automatic thoughts, and guiding the client through mindfulness meditation. In the next session, awareness of bodily sensations and in the third session, dealing with barriers as well as short breathing meditation, while being compassionate with her, was trained. In the fourth session, the client was helped to understand most of her thoughts are not necessarily a fact, and she learned how to use the thought records; also, training on cognitive distortion was provided. In the fifth session the ability to live at the time while being aware of attachments and aversions was trained; then, deep breathing and sleep health benefits were explained and the client learned how to have a brief body exercise. In the sixth session, the thoughts and emotions were accepted as fleeting events; then, daily mindfulness, mindful eating, and mindful labeling of thoughts, feelings, and behaviors were also trained. In the next session, the client was familiarized with the symptoms of depression, stress, and rumination thinking. Also, the client was trained how to accept rumination thinking without judgment and use the diffusion technique to reduce it. In the last session, the insights and techniques found most useful by the client as well as identifying the obstacles to practice mindfulness was reviewed, and a checklist of techniques presented in the program was provided.</p>	No intervention.
Basogul, 2019	<p>Five sessions of 40-50 minute meetings, scheduled over a 4-week period.</p> <p>Session 1 – introduction + knowing about PMS + health behaviours: Meeting the group members, introducing psychoeducation, and sharing information about premenstrual syndrome, reasons, symptoms, and health behaviors in PMS (exercises, nutrition, sleep quality, and relaxation with breathing techniques to reduce anxiety). Assignment: writing on the premenstrual symptom diary</p> <p>Session 2 – cognitive strategies (coping with depressive thoughts in PMS): Effects of thoughts on emotions, establishing connections between automatic thoughts, feelings and thoughts and relationships of emotions-thoughts-behaviors; sharing information in relation to the cycle of automatic thoughts and psychological state in PMS. Assignment: exercises about establishing connections between thoughts and emotions</p> <p>Session 3 - Cognitive strategies (coping with depressive thoughts in PMS): Exploring automatic thoughts in PMS, evaluating automatic thoughts and cognitive distortions, exploring unhelpful thoughts in PMS (I am losing control; it should not be like this; I should not have gotten angry; I cannot cope), analyzing automatic thoughts and challenging them, and sharing information about the identification of the fundamental beliefs.</p>	

	<p>Assignment: exploration and analysis of automatic thoughts, exercises for changing with alternative thoughts.</p> <p>Session 4 - Behavioral strategies (increasing mobility): Developing behavioral changes and analyzing the effects of this change to settle helpful and balanced thoughts instead of unhelpful automatic thoughts, evaluating personal responsibility, investigating the positive effects of social activities on the emotional state in PMS. Assignment: exercises about planning and applying social activities and evaluating its effects</p> <p>Session 5 - Problem solving + evaluation: Evaluation of the group members' problem-solving methods, sharing effective problem- solving steps, general revision, and evaluation of the psychoeducation.</p>	
Blake, 1998	<p>Twelve weekly sessions of individual cognitive therapy, each session lasted about 1 hour.</p> <p>The reality of their symptoms and the associated distress was explicitly acknowledged. Therapy was based on the establishment of a good therapeutic alliance involving collaboration between therapist and patient. The model was explained, and was usually highly acceptable. As the therapeutic relationship was established, therapist and patient set treatment goals and agreed upon a formulation of the problems, their likely origins, and the key current maintaining factors, which were to be the target of therapy. The therapist encouraged the patient to face the problem of PMS squarely, to clarify precipitating and perpetuating factors, and to identify unhelpful or restrictive attitudes. The therapy was collaborative and educational and the patient was asked to set the agenda for the session, to determine priorities, and to collect information. Each patient was asked to try out new behaviors between sessions as homework. Each woman was encouraged to focus on specific incidents that illustrated particular target problems, and from these specific examples the therapist explored the wider issues of present circumstances, stressors, relationships, and the patient's reactions to these. Attention was drawn to specific links between thoughts, feelings, behaviors and physical symptoms. Particular attention was paid to how changes in thoughts and beliefs can improve feelings and lead to new, more helpful behavior. Thought records collected between sessions were used to help the patient to learn more about her thoughts and beliefs as mediators of distress and to modify these. Incidents noted frequently revealed repeated patterns of distress and vicious circles that prevented the crucial negative thoughts from changing, thus blocking the development of more adaptive coping strategies. As therapy progressed, reviewing several such specific incidents commonly revealed attitudes and assumptions underlying the problematic reactions characteristic of premenstrual distress. In the later stages of therapy, the woman gained ideas about actively limiting the effects of her premenstrual change, together with new perspectives on her concept of control. In addition to changing attitudes in herself, she was encouraged to elicit the help of other people more assertively.</p>	Waitlist control
Panahi, 2016	<p>Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) (8 group sessions, 120 min. each, over 8 weeks. 8-12 participants per group).</p> <p>MBCT is conceptualized as a way of increasing the awareness of automatic patterns and then to disengage undesirable reactivity. For individual practice, participants read printed copies of material about an important part of the program, did daily formal practice for 30 minutes, did informal practice, and listened to a 20–60-minute prerecorded CD two times daily over a period of 8 weeks. At the beginning of each session, the therapist asked the patients to do mindfulness skills during class and described one person's individual experience with mindfulness out of class. The therapist then helped the patients to archive the corrected mindfulness skills</p> <p>Session 1: building a therapeutic alliance and obtaining information from the client, identifying automatic thoughts, introducing the body scan, raisin exercise, and introducing mindfulness meditation with in session practice. Assignment: reading about the body scan meditation technique, 30-minute</p>	No intervention

	<p>daily formal practice (body scan meditation), informal practice, and awareness to some routine activity such as washing dishes or eating a meal (continued throughout trial period).</p> <p>Session 2: helping the client recognize that thoughts are not facts, teaching use of the thought record, sitting meditation using breath as the primary object of awareness, and alternating this with the body scan (sitting one day, body scan the next, etc.). Assignment: reading about and doing formal and informal sitting meditation.</p> <p>Session 3: dealing with automatic thoughts in life and in meditation and walking meditation. Assignment: mindful yoga.</p> <p>Session 4: stopping one-minute breathing space. Assignment: mindful yoga and sitting meditation (continued throughout trial period).</p> <p>Session 5: dealing with difficult emotions, wisdom meditation, and walking meditation. Assignment: mindful yoga.</p> <p>Session 6: communication. Assignment: listening to others carefully and mindful yoga</p> <p>Session 7: self-compassion. Assignment: loving yourself and mindful Yoga</p> <p>Session 8: helping the client develop a practice of her own, reviewing progress, insights, and techniques, and individual evaluation of the sessions.</p>	
Sepehrirad (2018)	<p>The test group received 8 sessions of 90 minutes and received training for 2 months.</p> <p>First session: Familiarity with each other, explaining the process of work and its components.</p> <p>Second session: Natural menstrual cycle training, symptoms of PMS</p> <p>Third session: Introducing CBT, anxiety model and its components</p> <p>Fourth session: Psychological education: the importance of thoughts in creating excitement and cognitive errors (mindfulness, prophecy, disaster, extreme extension)</p> <p>Fifth session: Introducing how to write thoughts and strategies to deal with anxious thoughts</p> <p>Sixth session: Interventional cognitive training (disaster relief, foot, evidence survey ...)</p> <p>Sevenths session: Deep cognitions (conditional assumptions and underlying beliefs) and related techniques and problem solving methods</p> <p>Eighth session: Anger management training and its components</p>	No intervention
Ussher (2017)	<p>In the intervention groups, women received four 90 minute sessions, conducted over 5 months. Aims of the CBT intervention were to examine women's attributions for premenstrual distress within a bio-psycho-social framework, and to challenge negative self-blaming beliefs that may exacerbate symptomatology. Behavioral coping skills, including relaxation training, taking time out for self-care, diet and exercise were also examined and encouraged across the menstrual cycle. Finally, the relational context of premenstrual distress was explored, and assertiveness training techniques used to encourage calm expression of emotion, concerns or needs throughout the month. Women were given homework following each of the sessions and a written booklet containing detailed information about each session, to supplement the meetings with the psychologist. The couple intervention followed the same format, with inclusion of Couples Dialogue techniques to facilitate couple communication.</p>	Waitlist control

### Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Al Kiyumi, 2021	Same article as 2020
Alevizou, 2018	Narrative review
Chai, 2018	Does not comply to PICO (all women got CGT, comparison between mode of delivery (telephone or face-to-face))
Chin, 2017	Narrative review
Freeman, 2010	Narrative review
Hofmeister, 2016	Narrative review
Izadi-Mazidi, 2016	Does not comply to PICO (did not report on one of the prespecified outcomes)
Kancheva Landolt, 2020	Review of low quality (no methods, no search, no selection criteria, no descriptive analyses)

Kleinstuber, 2021	Included articles in review do not comply to PICO.
Kues, 2014	Study protocol
Lanza di Scalea, 2019	Narrative review
Nevatte, 2013	Does not comply to PICO (consensus paper)
Pearlstein, 2012	Narrative review
Sepede, 2016	Systematic review about treatment options PMDD
Shulman, 2010	Narrative review
Taghizadeh, 2012	Does not comply to PICO (psychoeducation instead of CGT)
Weise, 2019	Does not comply to PICO (women with PMDD; internet CBT versus waiting list)

## Literature search strategy

### Zoekverantwoording

#### Algemene informatie

Richtlijn: Premenstrueel syndroom (PMS) > herziening 7 modules in het '24 modules project'	
Uitgangsvraag: Wat is de plaats van cognitieve gedragstherapie in de behandeling van PMS?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Datum: 26-03-2021
Periode: >2010	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Laura Boerboom	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> . 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 <b>PMS</b> (in het blauw) en <b>cognitieve gedragstherapie</b> (in het groen).	
→ De werkgroep had één actuele sleutelpublicatie, en deze opgegeven publicatie van Kancheva Landolt (2020) komt uit onderstaande search.	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase (via embase.com) en Medline (via OVID) is op 26-03-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies over wat de plaats is van cognitieve gedragstherapie in de behandeling van PMS. De literatuurzoekactie leverde 57 unieke treffers op.	

5

#### Zoekopbrengst

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	16	5	17
RCTs	22	17	26
Observationele studies	10	10	14
<b>Totaal</b>	<b>48</b>	<b>32</b>	<b>57</b>

#### Zoekstrategie

Database	Zoektermen	Results
Embase	<p>No. Query</p> <p>#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)</p>	35880
	<p>#2 'cognitive behavioral therapy'/exp OR cbt:ti,ab,kw OR ((cognitive NEAR/3 (treatment OR therapy OR behavior* OR behaviour*)):ti,ab,kw)</p>	90569
	<p>#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)</p>	93
	<p>#4 ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR</p>	551429

	<p>'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)</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 – <b>SR's</b> 16</p> <p>#8 #3 AND #5 NOT #7 – <b>RCT's</b> 22</p> <p>#9 #3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – <b>Observationele studies</b> 10</p> <p>#10 #7 OR #8 OR #9 48</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 lpdd.ti,ab,kf. or (dysphoric adj2 disorder*):ti,ab,kf. (26655)</p> <p>2 exp Cognitive Behavioral Therapy/ or cbt.ti,ab,kf. or (cognitive adj3 (treatment or therapy or behavior* or behaviour*)):ti,ab,kf. (70892)</p> <p>3 1 and 2 (126)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2010 -Current") (69)</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" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and</p>

	<p>"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/)) (486306)</p> <p>8 4 and 7 (5) – <b>SR's</b></p> <p>9 (4 and 5) not 8 (17) – <b>RCT's</b></p> <p>10 (4 and 6) not 8 not 9 (10) – <b>Observationele studies</b></p> <p>11 8 or 9 or 10 (32)</p>
--	---

## Bijlagen bij UI Module 12 TENS en PTNS bij aandrangincontinentie

### Kennislacunes

- Lange termijn uitkomsten inclusief therapiecompliance.
- 5 • (Kosten)effectiviteit verschillende overactieve blaasklachten behandelingen in NL.
- Standardisering van uitkomstmaten.
- Optimale behandelprotocol, initieel en maintenance therapie nadien.

### Indicatoren

- 10 Er worden geen indicatoren bij deze module opgeleverd.

### 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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
1 <sup>e</sup>	< 1 jaar	Blijven gelijk aan de vorige situatie	Disseminatie van de richtlijn	Onbekend	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	De aanbeveling zal naar verwachting niet resulteren in grote veranderingen t.o.v. de huidige praktijk.

- 15 <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> 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 is the effect of TENS/PTNS in females with urge incontinence?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ahmed, 2020	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Hospital, Egypt</p> <p>Funding and conflicts of interest: None.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- females</li> <li>- age between 55-65</li> <li>- OAB</li> <li>- BMI between 25-30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>urinary tract infection, previous surgery for urinary incontinence, upper motor neuron diseases, history of genitourinary cancer, previous pelvic irradiation, pure stress urinary incontinence, genital prolapse, diabetes mellitus, pacemaker or metal implantation.</p> <p><u>N total at baseline:</u></p> <p>Intervention: PTNS: n=20 TTNS: n=20 (i.e., TENS)</p> <p>Control: n=20</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, RCT.</p>	<p>Next to anti-Muscarinic drugs, (10 mg) once per day for 12 weeks</p> <p>PTNS: 3 times/week/ 30 minutes for 12 weeks.</p> <p>TTNS: 3 times/week for 12 weeks.</p>	anti-Muscarinic drugs, (10 mg) once per day for 12 weeks	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Lost-to-follow-up:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p><u>Volume at first desire to void, difference in means:</u> PTNS (208) versus control (158.45): - 49.55, p&lt;0.01 TTNS (205) versus control (158.45): - 46.55 p&lt;0.01 PTNS (208) versus TTNS (205): -3, p=0.82</p> <p><u>Bladder severity symptoms:</u> PTNS (42.45) versus control (53.19): 10.74, p&lt;0.01 TTNS (41.3) versus control (53.19): 11.89, p&lt;0.01 PTNS (42.45) versus TTNS (41.3): 1.15, p=0.95</p> <p><u>HRQoL:</u> PTNS (76.19) versus control (62.92): - 13.27, p&lt;0.01 TTNS (73.61) versus control (62.92): - 10.69, p&lt;0.01</p>	<p>Limitations</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- short duration</li> <li>- only patients were blinded</li> </ul>

						PTNS (76.19) versus TTNS (73.61): -2.58, p=0.58	
Finazzi, 2010	Type of study: RCT  Setting and country: Hospital, Italy  Funding and conflicts of interest: Not mentioned.	<u>Inclusion criteria:</u> - females - age above 18 - OAB *more information appendix article  <u>Exclusion criteria:</u> - pregnancy - diabetes mellitus - pacemaker *more information appendix article  <u>N total at baseline:</u> Intervention: PTNS, n=18 Control:n=17  Groups comparable at baseline? Yes, RCT	PTNS, 30 minutes sessions, 3 times a week for 12 weeks.	Sham stimulation, 30 minutes sessions, 3 time a week for 12 weeks.	<u>Length of follow-up:</u> 12 weeks  <u>Lost-to-follow-up:</u> Intervention: N=1 Reason, discontinued intervention  Control: N=2 Reasons, personal	<u>Mean incontinence episodes/3 days (range):</u> Intervention: 1.8 (1.2-2.2) Placebo: 3.8 (3.0-4.5)  <u>Mean ml voided vol (range):</u> Intervention:186.5 (160.9-212.0) Placebo: 150.4 (125.8-175.1)  <u>Mean I-QoL score (range):</u> Intervention: 81.3 (73.4-89.2) Placebo: 70.6 (62.2-79.1)	Double blinded, placebo  Limited sample size
Kizilyel, 2015	Type of study: RCT  Setting and country: Hospital, Turkey  Funding and conflicts of interest: None.	<u>Inclusion criteria:</u> - females - OAB - insufficient responders on previous conservative treatment.  <u>Exclusion criteria:</u> any known or determined urinary retention or urinary tract obstruction; history of bladder augmentation surgery; presence of a metabolic disease; any neurogenic disease causing urinary incontinence, refractory, or	PTNS: 30min/week for 12 weeks PTNS+ACD: combination PTNS (30min/week) and ACD (4mg day tolterodine) for 12 weeks.	Anticholinergic agent (ACD): tolterodine 4mg, once a day for 12 weeks	<u>Length of follow-up:</u> 12 weeks  <u>Lost-to-follow-up:</u> Not mentioned.  <u>Incomplete outcome data:</u> Yes, outcome urge incontinence.  Intervention:	<u>Urge incontinence, mean (SD):</u> PTNS= 0.13 (0.23) PTNS+ACD= 0.33 (0.57) ACD= 1.93 (0.86)  <u>IIQ-7, mean (SD):</u> PTNS= 5.75 (0.95) PTNS+ACD= 4.75 (1.70) ACD= 13 (4.74)	Missing data for one outcome without reason  Small sample size

		<p>recurrent urinary tract infection; interstitial cystitis; bladder cancer; spinal cord injury; Alzheimer's disease or dementia; neuropathic disorders; uncontrolled narrow-angle glaucoma; permanent pacemaker; bleeding diathesis; presence, suspicion of, or planning pregnancy; hypersensitivity to tolterodine and its contents; and superficial and/or deep skin infection where intervention is required</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: PTNS: n=10 PTNS+ACD: n=10</p> <p>Control: ACD: n=10</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, RCT.</p>			<p>PTNS, 6 missing PTNS+ACD, 6 missing, Reason not described.</p> <p>Control: ACD, 1 missing. Reason not described.</p>	<p><u>OABSS, mean (SD):</u> PTNS= 6.5 (2.83) PTNS+ACD= 16.5 (5.33) ACD= 17.4 (3.47)</p>	
Manríquez, 2016	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Hospital, Chile</p> <p>Funding and conflicts of interest: None.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> - female - OAB according to criteria - aged above 18 - having a negative urine culture within 2 weeks of randomization</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - pregnancy - pacemaker - symptoms suspected to be neurological or inflammatory</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 36</p>	Twice a week PTNS	10mg extended-release oxybutynin (E.R.O.) daily	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Lost-to-follow-up:</u> Intervention: N=2 Reasons: one changed city and one become pregnant.</p> <p>Control: N=4</p>	<p>Difference in medians:</p> <p><u>Urge incontinence:</u> PTNS (0) versus E.R.O. (0); 0, p=0.23</p> <p><u>OAB-q domain 1:</u> PTNS (16) versus E.R.O (18); -2, p=0.89</p> <p><u>OAB-q domain 2:</u></p>	<p>*"To our knowledge, this is the first trial to evaluate the effectiveness of T.C. PTNS in controlling patients' OAB symptoms and improving quality of life"*</p>

		Control:34  Groups comparable at baseline? Yes, RCT.			Reasons: three adverse event and one became pregnant.	PTNS (30) versus E.R.O (37); -7, p=0.04  <u>OAB-q domain 3:</u> PTNS (20) versus E.R.O (23); -2.5, p=0.14  *- = favour PTNS	
Preyer, 2015	Type of study: RCT  Setting and country: Hospital, Germany and Austria  Funding and conflicts of interest: None.	<u>Inclusion criteria:</u> - female - OAB according to criteria - aged above 18 - no prior treatment with PTNS or anticholinergics  <u>Exclusion criteria:</u> pregnancy or intention to become pregnant during the study period; active or recurrent urinary tract infections (more than 4 per year); residual urine of more than 100 ml; history of urinary fistula, bladder or kidney stones, interstitial cystitis; history of cystoscopic abnormalities or possible malignancy, diabetes mellitus, cardiac pacemaker or implanted defibrillator; history of anatomic or posttraumatic malformations of the lower limbs; immobility; contraindications for anticholinergics or PTNS; disability to understand the study requirements and procedures, advantages and possible side effects.  <u>N total at baseline:</u>	Once a week 30-min session with PTNS	2mg twice a day p.o. tolterodine.	<u>Length of follow-up:</u> 3 months  <u>Lost-to-follow-up:</u> Intervention: N=2 Reasons; private reasons 1 (partner died), recurrent AP-symptoms with no proven context to PTNS 1 (SAE notice to EC).  Control: N=2 Reasons, pain at puncture site 2.	<u>Symptom impact on QoL, difference in mean:</u> PTNS (1.9) versus tolterodine (2.7); -0.08, p=0.07.  <u>Side effects, difference in median:</u> PTNS (0) versus tolterodine (1); -1, n.s.  <u>24h-incontinence episodes, difference in median:</u> PTNS (0) versus tolterodine (1); -1, p=0.89	Limited sample size No blinding

		Intervention: 18 Control: 18					
		Groups comparable at baseline? Yes, RCT					
Souto, 2014	Type of study: RCT  Setting and country: Hospital, Brazil  Funding and conflicts of interest: None.	<u>Inclusion criteria:</u> - females - OAB  <u>Exclusion criteria:</u> previous treatment, residual urine, cognitive and psychiatric deficits, pregnancy, glaucoma, stress urinary incontinence, any pelvic organ prolapse quantification system (POPQ) C grade II, neurogenic OAB, those using anticholinergic drugs, calcium antagonists, b-antagonists, and dopamine antagonists.  <u>N total at baseline:</u> Intervention: TENS: n= 25 TENS + oxybutynin: n=25  Control: Oxybutynin: n=25  Groups comparable at baseline? Yes, RCT.	TENS: twice a week 30 min. tense, for 12 weeks TENS + oxybutynin: twice a week 30 min. tense + 10mg oxybutynin, for 12 weeks	10mg oxybutynin, for 12 weeks	<u>Length of follow-up:</u> 6 months  <u>Lost-to-follow-up:</u> Intervention: TENS: n=7, reason not mentioned. TENS + oxybutynin: n=4, reason not mentioned.  Control: N=6, reason not mentioned.	mean scores <u>ICIQ-SF, 3 months:</u> TENS: 7.2 TENS+ oxy: 7.9 Oxy: 9.8  <u>ICIQ-OAB, 3 months:</u> TENS: 5.9 TENS+ oxy: 2.9 Oxy: 4.6  <u>ICIQ-SF, 6 months:</u> TENS: 8.3 TENS+ oxy: 7.4 Oxy: 13.3  <u>ICIQ-OAB, 6 months:</u> TENS: 6.1 TENS+ oxy: 3.0 Oxy: 9.2	*ICIQ-SF, represents episodes of incontinence  Small sample size, Lost to follow up without reason  No blinding.  12 weeks intervention + 12 week follow up.
Vecchioli-Scaldazza, 2013	Type of study: RC crossover Study  Setting and country: Hospital, Italy	<u>Inclusion criteria:</u> - female - OAB  <u>Exclusion criteria:</u>	Group B: PTNS twice a week for 30 min. over 6 weeks. Three months after end of treatment (wash out period) they received	Group A SS 5 mg daily for 40 days, washout period, PTNS twice a week for 30 min. over 6 weeks.	<u>Length of follow-up:</u> 9 months or 6 weeks?  <u>Lost-to-follow-up:</u> Group B:	<u>Urge incontinence, mean:</u> Group B; 1.7 Group A; 2.6 *post first intervention	Limited sample size  * cross over design; only first 6 weeks?.

	<p>Funding and conflicts of interest: Not mentioned.</p>	<p>Not described in detail, patients underwent clinical evaluation before inclusion.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 20 Control:20</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, RCT</p>	<p>solifenacin succinate (SS) 5mg daily for 40 days.</p>		<p>N=4 Reasons, did not start the next treatment due to the continuing improved state of symptoms (3), or refused to undergo further therapy (1).</p> <p>Group A: N= 6 Reasons, suspended therapy with SS because of side effects (2), and did not start the next treatment due to the continuing improved state of symptoms (2), or refused to undergo further therapy (2).</p>	<p>Group B; 2.7 Group A; 1.7 *post second intervention</p> <p><u>OAB-qSF, 6items, mean:</u> Group B; 3.0 Group A; 3.2 *post first intervention</p> <p>Group B; 3.5 Group A; 2.7 *post second intervention</p> <p><u>OAB-qSF, 13 items, mean:</u> Group B; 2.9 Group A; 3.3 *post first intervention</p> <p>Group B; 2.9 Group A; 3.4 *post second intervention</p> <p><u>PGI-I, 13 items, mean:</u> Group B; 2.9 Group A; 2.3 *post first intervention</p> <p>Group B; 3.1</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						Group A; 2.1 *post second intervention	
Vecchioli- Scaldazza, 2018	Type of study: RCT  Setting and country: Hospital, Italy  Funding and conflicts of interest: None.	<u>Inclusion criteria:</u> - females - OAB  <u>Exclusion criteria:</u> urinary tract infection, neurological disease, bladder lithiasis, genital prolapse higher than stagell on POP-Q system, uncontrolled narrow angle glaucoma, pelvic tumours, post void residual urine ≥100mL, previously treated with radiation therapy, antimuscarinic agents, antidepressants and antianxiety agents  <u>N total at baseline:</u> Intervention: PTNS: n=34 PTNS+SS: n=33  Control: n=27  Groups comparable at baseline? Yes, RCT.	PTNS: once a week for 30 min. for a total of 12 weeks  PTNS+SS: PTNS + SS5mg once a day, both for 8 weeks.	Solifenacin Succinate (SS) 5mg once a day for 12 weeks.	<u>Length of follow- up:</u> 12 weeks, 10 months  <u>Lost-to-follow-up:</u> Intervention: PTNS: n=1, no specific reason. PTNS+SS: 2, one due to side effects and one without specific reason.  Control: N =8 Reasons: side effects (dry mouth, constipation)	OABSS  <u>Urge Incontinence, mean score (0-5):</u> PTNS (2.24) versus control (2.67): -0.43, p=0.37 PTNS+SS (0.56) versus control (2.67): -2.11, p<0.01 PTNS+SS (0.56) versus PTNS (2.24): - 1.68, p<0.01.  <u>OAB-q SF 13:</u> PTNS (2.96) versus control (3.16): -0.24, p=0.53 PTNS+SS (2.27) versus control (3.16): 0.90, p<0.01 PTNS+SS (2.27) versus PTNS (2.96): 0.69, p=0.04.  <u>PGI-I, mean score:</u> PTNS (2.41) versus control (2.81): 0.40, p=0.20 PTNS+SS (1.83) versus control (2.81): 0.98, p<0.01	

						<p>PTNS+SS (1.83) versus PTNS (2.41): 0.58, p=0.05.</p> <p>10 months:  <u>OAB-SS:</u>  PTNS (2.50) versus control (0.93): 1.57, p&lt;0.01  PTNS+SS (5.88) versus control (0.93): 4.95, p&lt;0.01  PTNS+SS (5.88) versus PTNS (2.50): 3.88, p&lt;0.01.</p> <p><u>PGI-I, mean score:</u>  PTNS (2.10) versus control (0.71): 1.39, p&lt;0.01  PTNS+SS (5.63) versus control (0.71): 4.92, p&lt;0.01  PTNS+SS (5.63) versus PTNS (2.10): 3.53, p&lt;0.01.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--



## Risk of bias table

Research question: What is the effect of TENS/PTNS in females with urge incontinence?

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 lost 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/necessar y, per outcome measure
Ahmed, 2020	Definitely yes.  Reason: Central randomization with using sealed envelope system by an independent person; the	Definitely yes.  Reason: Central randomization with using sealed envelope system by an independent person; the	Probably no.  Reason: only patients were blinded.	Definitely yes.  Reason: no lost to follow up.	Definitely yes.  Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely yes.  Reason: No other problems noted.	<b>Some concerns</b>  Reason: only patients were blinded to allocation group.

	envelope contained a letter indicating whether the women would be allocated to control, TTNS (i.e., TENS) or PTNS group.	envelope contained a letter indicating whether the women would be allocated to control, TTNS or PTNS group.					
Finazzi, 2010	Definitely yes.  Reason: randomly assigned following a computer generated randomization list.	Definitely yes.  Reason: randomly assigned following a computer generated randomization list.	Definitely yes.  Reason: double blinded, placebo controlled study.	Probably yes.  Reason: in total 3 patients were lost to follow up, reason described.	Definitely yes.  Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely yes.  Reason: No other problems noted.	<b>LOW</b>  Reason: double blinded placebo control study. Only 3 patients were lost to follow up with reason.
Kizilyel, 2015	Probably yes.  Reason: randomly assigned but method not described	Probably yes.  Reason: randomly assigned but method not described	Definitely no.  Reason: patients and assessors not blinded.	Definitely no.  Reason: 13 of 30 patients were lost to follow up without reason.	Definitely yes.  Reason: All relevant outcomes were reported.	probably yes.  Reason: No other problems noted.	<b>HIGH</b>  Reason: patients and assessors not blinded, many patients lost to follow up.
Manríquez, 2016	Definitely yes.  Reason: randomized by permuted blocks.	Definitely yes.  Reason: randomized by permuted blocks.	Definitely no.  Reason: patients and assessors not blinded.	Probably no.  Reason: 6 patients were lost to follow up with reason.	Definitely yes.  Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes.  Reason: No other problems noted.	<b>HIGH</b>  Reason: patients and assessors not blinded, some patients lost to follow up.
Preyer, 2015	Definitely yes.  Reason: Randomisation was centralised by telephone and the random allocation sequence was	Definitely yes.  Reason: Randomisation was centralised by telephone and the random allocation sequence was	Definitely no.  Reason: patients and assessors not blinded.	Probably no.  Reason: 4 patients were lost to follow up with reason.	Definitely yes.  Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes.  Reason: No other problems noted.	<b>HIGH</b>  Reason: patients and assessors not blinded, some patients lost to follow up.

	generated by computer assistance using a method of adaptive randomisation.	generated by computer assistance using a method of adaptive randomisation.					
Souto, 2014	Definitely yes.  Reason: randomly assigned into three groups using online randomization ( <a href="http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/">http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/</a> )	Definitely yes.  Reason: randomly assigned into three groups using online randomization ( <a href="http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/">http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/</a> )	Definitely no.  Reason: patients and assessors not blinded.	Probably no.  Reason: 17 patients were lost to follow up without reason.	Definitely yes.  Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes.  Reason: No other problems noted.	<b>HIGH</b>  Reason: patients and assessors not blinded, some patients lost to follow up.
Vecchioli-Scaldazza, 2013	Probably yes.  Reason: randomly assigned but method not described	Probably yes.  Reason: randomly assigned but method not described	Definitely no.  Reason: crossover design.	Probably no.  Reason: 10 patients were lost to follow up with reason.	Definitely yes.  Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes.  Reason: No other problems noted.	<b>HIGH</b>  Reason: crossover design.
Vecchioli-Scaldazza, 2018	Definitely yes:  Reason: randomly assigned using online randomization (Graph Pad Quick Calcs software: <a href="http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/">http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/</a> ) by an independent biostatistician.	Definitely yes:  Reason: randomly assigned using online randomization (Graph Pad Quick Calcs software: <a href="http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/">http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize1/</a> ) by an independent biostatistician.	Probably no.  Reason: only assessors were blinded.	Probably no.  Reason: 11 patients were lost to follow up with(out) reason.	Definitely yes.  Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes.  Reason: No other problems noted.	<b>Some concerns</b>  Reason: patients were not blinded to treatment, and some patients were lost to follow up without reason.

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Schreiner, 2010	Wrong comparison: bladder retraining and pelvic floor muscle exercises, and 25 were randomly selected to receive TENS in addition to the standard therapy.
Schreiner, 2021	Wrong comparison: Kegel exercises and bladder retraining were performed alone or in combination with TENS
Booth, 2018	SR TENS, no distinction between males/females. For considerations.
Veeratterapillay, 2016	Not in line with PICO; no distinction between males/females. For considerations.
Padilha, 2020	Not in line with PICO
Wibisono, 2015	SR PTNS, no distinction between males/females. For considerations.
Gormley, 2015	AUA guideline. For considerations.
Moosdorff, 2013	SR PTNS, no distinction between males/females. For considerations, key article.
Rai, 2012	Cochrane review, only 1 question according to our PICO. For considerations.
Levin, 2012	SR PTNS, only females, but not all studies included an intervention/control group. For considerations.
Vecchioli, 2017	Wrong comparison; PTNS versus ES+PFMT
Peters, 2009	No distinction between males/females. For considerations.
Peters, 2010	No distinction between males/females. For considerations.
Ramírez, 2021	No distinction between males/females. For considerations.
Teixeira, 2020	Used 2 different TENS therapies
Sönmez, 2021	In line with PICO but table with outcomes not available

## Literature search strategy

Database	Zoektermen	Results
Embase	No. Query	
	#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	60375
	#2 'transcutaneous electrical nerve stimulation'/exp OR 'percutaneous tibial nerve stimulation'/exp OR 'transcutaneous electrostimulation':ti,ab,kw OR tens:ti,ab,kw OR ptns:ti,ab,kw OR (('nerve stimulation' NEAR/3 (transcutaneous OR percutaneous OR tibial)):ti,ab,kw)	26658
	#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)	467
#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	544354	

	<p>(((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 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 2527711</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) 6380974</p> <p>#7 #3 AND #4 – <b>SR's</b> 83</p> <p>#8 #3 AND #5 NOT #7 – <b>RCT's</b> 174</p> <p>#9 #3 AND #6 NOT #7 NOT #8 – <b>Observationele studies</b> 59</p> <p>#10 #7 OR #8 OR #9 316</p>
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 'urine incontinence'.ti,ab,kf. or 'urinary incontinence'.ti,ab,kf. or 'urine incontinence'.ti,ab,kf. (34102)</p> <p>2 exp Transcutaneous Electric Nerve Stimulation/ or 'transcutaneous electrostimulation'.ti,ab,kf. or tens.ti,ab,kf. or ptns.ti,ab,kf. or ('nerve stimulation' adj3 (transcutaneous or percutaneous or tibial)).ti,ab,kf. (26032)</p> <p>3 1 and 2 (544)</p> <p>4 limit 3 to ((english or dutch) and yr="2006 -Current") (456)</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 syntheses*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) 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/)) (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 (54) – <b>SR's</b></p> <p>9 (4 and 6) not 8 (143) – <b>RCT's</b></p> <p>10 (4 and 7) not 8 not 9 (70) – <b>Observationele studies</b></p> <p>11 8 or 9 or 10 (267)</p>

## Bijlagen bij HMB module 15 Laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met myomen

### Kennislacunes

5 -.

### Indicatoren

Er worden geen indicatoren opgeleverd bij deze modules.

### 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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
1 <sup>e</sup>	1 tot 3 jaar	In module beschreven	Disseminatie van de richtlijn	-	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	-

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

20

<sup>3</sup> 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 effectivity of laparoscopic versus laparotomic myomectomy in myomas in the treatment of menorrhagia?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I) Laparoscopic myectomy	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Chittawar, 2014	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>Literature search up to July, 2014</i></p> <p><b>A:</b> Alessandri, 2006 <b>B:</b> Cicinelli, 2009 <b>C:</b> Holzer, 2006 <b>D:</b> Mais, 1995 <b>E:</b> Palomba, 2007 <b>F:</b> Rossetti, 2001 <b>G:</b> Seracchioli, 2000 <b>H:</b> Sesti, 2008</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> <b>A:</b> Department of Obstetrics and Gynecology, San Martino Hospital, University of Genoa, Italy <b>B:</b> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bari Medical School, Italy <b>C:</b> Department of Obstetrics and Gynecology, Medical</p>	<p>Inclusion criteria SR: <i>Premenopausal women with uterine fibroids diagnosed by clinical and ultrasound examination. Trials comparing open myomectomy versus laparoscopy or hysterectomy. The term 'open myomectomy' encompasses laparotomy, mini-laparotomy and laparoscopically assisted mini-laparotomy.</i></p> <p>Exclusion criteria SR: <i>We have excluded fertility and pregnancy outcomes following surgical treatment of patients with fibroids, as this has already been addressed by another Cochrane</i></p>	<p>Describe intervention:</p> <p><b>A: Laparoscopic myomectomy:</b> <i>An open laparoscopy technique with a 10-mm umbilical port and one 5-mm and another 10-mm ancillary port on each side was used. A uterine manipulator was used, and an incision was made through the uterine wall and the pseudocapsule of the myoma. The myoma was fixed with a Manhes grasping forceps, the cleavage plane identified and the myoma enucleated. All uterine defects were closed with interrupted intracorporeal sutures, and the myoma was removed with an</i></p>	<p>Describe control:</p> <p><b>A: Mini laparotomy myomectomy:</b> <i>A suprapubic transverse incision 4 to 6 cm in length was given, the fascia was opened crosswise and the abdominal muscle was opened longitudinally at the midline with a linear uterine incision was made at the most prominent portion of the myoma. After the myoma pseudo capsule was identified, enucleation was possible following the cleavage plane. Uterine defects were closed with interrupted sutures.</i></p> <p><b>B: Mini-laparotomy myomectomy:</b> <i>A 5-</i></p>	<p>End-point of follow-up:</p> <p><b>A:</b> 6 months <b>B:</b> 6 months <b>C:</b> 4 weeks <b>D:</b> 6 months <b>E:</b> 3 months <b>F:</b> 40 months <b>G:</b> 5 years <b>H:</b> 3 years</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control)</p> <p><b>A:</b> no missing data <b>B:</b> no missing data <b>C:</b> no missing data <b>D:</b> no missing data <b>E:</b> no missing data <b>F:</b> no missing data <b>G:</b> no missing data <b>H:</b> no missing data</p>	<p><u>(1) Re-interventions</u> <i>Defined by Chittawar (2014) as (1.1) recurrence of fibroids, (1.2) repeat myectomy and (1.3) hysterectomy at a later time.</i></p> <p><u>(1.1) Recurrence of fibroids</u> Sub group Laparoscopic myomectomy versus open myomectomy Effect measure: RR (95% CI): F: 1.19 (0.55 to 2.56) G: 0.98 (0.48 to 2.03)</p> <p>Sub group Laparoscopic myomectomy versus mini-laparotomy Effect measure: OR (95% CI): A: Not estimable (0 in both groups) H: 1.17 (0.42 to 3.23)</p>	<p><u>Facultative:</u> Chittawar (2014): <i>Laparoscopic myomectomy is associated with less postoperative pain, lower incidence of postoperative febrile morbidity and a shorter hospital stay.</i></p> <p><i>Further research is needed to address changes in menstrual symptoms, patient satisfaction and quality of life after open or laparoscopic myomectomy performed with well-validated instruments. Future trials should include longer follow-up to assess the need for repeat surgery (myomectomy or hysterectomy) among women</i></p>

	<p>University of Vienna, Austria  <b>D:</b> Department of Obstetrics and Gynecology of the University of Cagliari, Italy  <b>E:</b> Three university Departments of Obstetrics and Gynecology (Catanzaro, Rome and Florence), Italy  <b>F:</b> One Department of obstetrics and Gynaecology at a University Hospital, Italy  <b>G:</b> a reproductive medicine unit in Italy  <b>H:</b> Section of Gynaecology, Department of Surgery, Tor Vergata Hospital University, Rome, Italy</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u>  <b>A:</b> not mentioned  <b>B:</b> not mentioned in the trial report  <b>C:</b> not mentioned in the trial report; on</p>	<p>review (Metwally 2012).</p> <p>8 studies included*</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N intervention/N control:</u>  <b>A:</b> 74/74  <b>B:</b> 40/40  <b>C:</b> 19/21  <b>D:</b> 20/20  <b>E:</b> 68/68  <b>F:</b> 40/41  <b>G:</b> 66/65  <b>H:</b> 50/50  <b>I:</b> 26/26</p> <p><u>Number of myomas; fibroid size:</u>  <b>A:</b> 1-4; 3 &lt;7cm  <b>B:</b> &lt;3; &lt;7cm  <b>C:</b> NR; 3-10cm  <b>D:</b> 1-4; 3-6 cm  <b>E:</b> &lt;3; 3-10cm  <b>F:</b> &lt;7; &gt;3cm  <b>G:</b> &gt;1; &gt;5cm  <b>H:</b> 1-5; 4-10cm  <b>I:</b> 1-3; 5-10cm</p> <p><u>Interventions:</u></p>	<p>automatic morcellator.</p> <p><b>B: Laparoscopic myomectomy:</b> Laparoscopy was done using Verres needle and 3 ports 5 mm at 3 cm below the umbilicus and 2 5-mm ancillary ports. A uterine manipulator was used, and a serosal incision was made without vasoconstriction using a monopolar needle. Manhes grasping forceps was used to obtain adequate traction on the myoma; the myoma was enucleated and the uterine wall sutured in two layers with extracorporeal sutures. The myoma was morcellated using an electromechanical morcellator.</p> <p><b>C: Laparoscopic myomectomy:</b> done as described by Mais et al.</p>	<p>cm transverse suprapubic incision was made about 1 to 3 cm above the pubic symphysis. The fascia was opened longitudinally and the peritoneum vertically. The most prominent part of the uterine serosa overlying each myoma was cut with a monopolar knife. Enucleation was performed following the cleavage plane between the myoma and the pseudo capsule. Myoma beds were sutured with interrupted polyglactin 910 sutures</p> <p><b>C: Laparotomy myomectomy:</b> done as described by Mais et al</p> <p><b>D: Laparotomy myomectomy:</b> The mini-Pfannenstiel incision was used for laparotomy. No pharmacological vasoconstriction or mechanical vascular occlusion techniques</p>		<p>Pooled effect (RR, random effects model): 1.10 (0.69 to 1.75) favoring open (mini) myectomy  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(1.2) Repeat myomectomy</u>  Laparoscopic myomectomy versus open myomectomy  Effect measure: RR (95% CI):  G: 0.14 (0.01 to 2.67)</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 0.14 (0.01 to 2.67) favoring laparoscopic myomectomy  Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(1.3) Hysterectomy at a later time</u>  Laparoscopic myomectomy versus open myomectomy  Effect measure: RR (95% CI):</p>	<p>undergoing myomectomy laparoscopically or by laparotomy.</p> <p>GRADE assessment was not reported because all the reported outcomes were secondary outcomes of the review by Chittawar (2014).</p> <p>The amount of included study populations was small, and the reported outcomes limited. Several studies did not clearly describe allocation concealment. Overall quality of evidence is 'low'. Sensitivity analyses were not performed because of the small amount of included studies.</p> <p>The overall heterogeneity was rather low.</p>
--	---	--	---	---	--	--	--



	<p>contact, study authors mentioned that no funding was obtained</p> <p><b>D:</b> Quote: "The trial was approved by the university ethical committee, and written informed consent was obtained from each patient"</p> <p><b>E:</b> not stated in the trial report</p> <p><b>F:</b> not stated</p> <p><b>G:</b> not stated</p> <p><b>H:</b> "Research funds were financed by the Italian Ministry of University. There was no financial interest or any arrangement with the companies producing the instruments used in the study or with competitor companies. There also was no direct payment to the authors from any source for the purpose of financing the writing of the manuscript, nor was</p>	<p><b>A:</b> Laparoscopic myomectomy versus mini-laparotomy</p> <p><b>B:</b> Laparoscopic myomectomy versus mini-laparotomy</p> <p><b>C:</b> Laparoscopic myomectomy versus laparotomic myomectomy</p> <p><b>D:</b> Laparoscopic myomectomy versus laparotomic myomectomy</p> <p><b>E:</b> Laparoscopic myomectomy versus mini-laparotomy</p> <p><b>F:</b> laparoscopic myomectomy versus laparotomic myomectomy</p> <p><b>G:</b> Laparoscopic myomectomy versus laparotomic myomectomy</p> <p><b>H:</b> (Gasless) laparoscopic myomectomy versus mini-laparotomy</p>	<p><b>D: Laparoscopic myomectomy:</b> <i>Using Verres needle for insufflation, a 10-mm primary port, 2 ancillary side ports on each side (the first 5 mm, the other 10 mm), an incision was made over the myoma pseudocapsule. The myoma was fixed with a myoma drill and enucleated. The myoma was removed by morcellation using a serrated edge macromorcellator. Uterine defects were closed with interrupted extracorporeal sutures, and the serosa was left open.</i></p> <p><b>E: Laparoscopic myomectomy:</b> <i>In the laparoscopic group, procedures were performed using a 10-mm scope with 2 or 3 ancillary ports. A longitudinal incision, using a unipolar hook</i></p>	<p><i>were used before the uterine incision was made, usually anteriorly. Uterine defects were closed with interrupted sutures of Vicryl 1-0 polyglactin 910 (Ethicon SpA, Pratica di Mare, Rome). The serosa was approximated with Vicryl 4-0</i></p> <p><b>E: Mini-laparotomic myomectomy:</b> <i>A 4- to 7-cm transverse incision was made for mini-laparotomy access. To avoid extension of the mini-laparotomies, 2 double sutures were made at the ends of the skin incisions. The anterior rectus fascia was incised vertically, and the muscular fibers were dissected. The parietal peritoneum was exposed and incised vertically. The hysterotomy was performed with a monopolar knife on the most</i></p>		<p>G: 0.32 (0.01 to 7.92)</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): 0.32 (0.01 to 7.92) favoring laparoscopic myomectomy</p> <p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>(2) Recovery time</u></p> <p>'Recovery time', defined as time to return to work or daily activities, was not reported by Chittawar (2014), however 'length of hospital stay (hours)' was. The working group decided to include the outcome 'length of hospital stay'.</p> <p>Studies were not pooled because of extreme heterogeneity (I<sup>2</sup>=97%).</p> <p>Laparoscopic myomectomy versus open myomectomy</p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

	<p>there any other financial connections, direct or indirect, or other situations that might raise the question of bias in the work”</p>		<p>scissor, was performed close to the midline. After cleavage plane identification, the leiomyoma was enucleated by means of adequate traction with a myoma drill or a strong grasper and countertraction maneuvers with Manhes forceps or scissors, or a hydrodissection technique. Myometrium was sutured in 1 or 2 layers, according to the depth of the uterine defect, with interrupted figure-8 sutures, using intracorporeal knots. Morcellation was done with a 12-mm Steiner automatic morcellator. <b>F:</b> "Myomectomies were performed with a standard technique using three suprapubic ports." Operating techniques were not further specified.</p>	<p>prominent part of each tumour, and the myoma was enucleated; interrupted figure-8 sutures in 1 or 2 layers were used to repair the uterus. Progressive morcellation of the leiomyomas was performed with a cold knife scalpel if the tumour was larger than the skin incision. <b>F:</b> "Myomectomies were performed with a standard technique using three suprapubic ports." Operating techniques were not further specified." <b>G: Abdominal laparotomy:</b> A low transverse abdominal incision was made, followed by a linear uterine incision as small as possible on the most prominent part of the leiomyoma. Different incisions were made, depending on the</p>		<p>Effect measure: Mean difference (95% CI): G: -67.19 (-79.47 to -54.91)</p> <p>Laparoscopic myomectomy versus myomectomy at mini-laparotomy Effect measure: Mean difference (95% CI): A: -10 (-13.87 to -6.13) B: -28.8 (-34.61 to -22.99)</p> <p>Studies were not pooled because of heterogeneity (3) <u>Amenorrhoea/reduction on blood loss (menstruation scores, amount of blood loss) (validated scale)</u> Defined by Chittawar (2014) as improvement in menstrual symptoms such as heaviness of periods, or pressure symptoms (subjective information)</p>	
--	--	--	--	---	--	--	--

			<p><b>G: Laparoscopy:</b> <i>A pneumoperitoneum was obtained with carbon dioxide insufflation, followed by a standard umbilical incision and introduction of the laparoscope. Two suprapubic access routes were inserted lateral, and a third was inserted in the midline. Uterine cannulation was used for optimal exposure of the myoma, and a methylene blue test was carried out. To incise the serosa of the myoma, a monopolar pointed knife was used. Dissection was done via traction on the myoma and countertraction on the uterus. Coagulation was performed with bipolar current before cutting. Afterwards, the uterine wall was sutured. The</i></p>	<p>position of the myomata. Enucleation was done following the cleavage plain, the uterus was sutured in 1 or 2 planes according to depth and size of myomata. Afterwards, the endometrium was closed and sutured as well; this was followed by washing of the pelvis with a saline solution.</p> <p><b>H: Mini-laparotomy:</b> not further specified.</p>		<p>collected via surveys). One study including 148 participants reported on improvement in menstrual symptoms (Alessandri 2006). The study did not use a validated scale. The working group decided not to include the results.</p> <p><u>(4) Patient satisfaction (validated scale)</u> This outcome was not reported by Chittawar e.a. (2014)</p> <p><u>(5) Quality of Life (validated scale)</u> Defined by Chittawar (2014) as change in quality of life, measured on validated quality of life scales before and at different time points after surgery. No included studies reported this outcome.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

			<p><i>myomata were removed from the abdominal cavity with a manual laparoscopic morcellator, followed by washing of the pelvis with saline solution.</i></p> <p><b>H:</b> <i>Gasless laparoscopy: not further specified.</i></p>				
--	--	--	--	--	--	--	--

**\*One trial (Tan, 2008) was removed by the working group because it used laparoscopic assisted - mini laparotomy in the laparotomy arm**

**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?
<i>First author, year</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear/not applicable</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>
Chittawar, 2014	Yes, appropriate research question and inclusion criteria	Yes, in 6 databases and 4 trial registers	Yes, extensive description	Yes, extensive description	NA	Yes, Cochrane risk of bias tool and GRADE assessment	Yes, selective inclusion criteria + sub groups based on procedure details	No, because less than 10 studies were included no publication bias assessment was done	Not reported

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Bansal, 2016	Narrative review, useful as background article
Cezar, 2017	Narrative review, useful as background article
Chen, 2020	It is not clearly described which surgical interventions and surgical routes were used in which studies. 5 of 12 RCTs were Chinese studies that we were not able to find.
Claeys, 2014	Wrong outcome: uterine rupture after pregnancy after myectomy
Fuduka, 2013	Wrong design: retrospective study
Iavazzo, 2016	Wrong comparison: robotic assisted versus laparoscopic and/or open myomectomy
Kotani, 2018	Wrong design: retrospective cohort study
Laughlin-Tommaso, 2020	Wrong design: prospective cohort study, robotic assisted laparoscopy was included in the laparoscopy group. Baseline levels differed.
Ming, 2020	Wrong design: cohort study combined with a meta analysis
Orl, 2020	Wrong outcome: fertility outcomes
Palomba, 2015	Wrong design: included also non-randomized trials and trials with unclear study design. Comparison: laparoscopic versus mini laparotomic myomectomy.
Rakotomahenina, 2017	Narrative review, useful as background article
Ranes 2016	Wrong design: retrospective chart review, wrong intervention: robot assisted laparoscopy versus abdominal myectomy
Rodriguez-Triana, 2020	Wrong design: prospective cohort study. Baseline levels differed.
Sandberg, 2018	Wrong comparison: not only traditional procedures, but all kind of new techniques. No Laparoscopic myectomy included. Wrong design: not only RCTs.
Shen, 2015	Wrong design: included also non-randomized trials and trials with unclear study design. Comparison: laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy.
Wang, 2018	Wrong comparison: Robotic-assisted versus laparoscopic and abdominal myomectomy

## Literatuur zoekstrategie

### Zoekverantwoording

5

#### Algemene informatie

<b>Richtlijn: Hevig menstrueel bloedverlies, onderdeel van het 24-modules project (Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules)</b>	
Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van een laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij myomen als behandeling van hevig menstrueel bloedverlies?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 18-02-2021
Periode: 2012-heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Voor deze vraag is gezocht op de elementen <b>Uterine fibroids</b> AND <b>Laparoscopische myomectomie</b> AND <b>laparotomische myomectomie</b></li> <li>De opgegeven sleutelartikelen van Bhave Chittawar en Iavazzo worden gevonden met de zoekopdracht.</li> </ul>	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 18-02-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en observationele studies over de effectiviteit van een laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij myomen als behandeling van hevig menstrueel bloedverlies. De literatuurzoekactie leverde 300 unieke treffers op.	

## Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	59	36	62
RCT	65	27	67
Observationeel	123	134	171
Totaal	247	197	300

## Zoekstrategie

### Embase

No.	Zoekopdracht	Resultaten
#11	#8 OR #9 OR #10	247
#10	#4 AND #7 NOT (#8 OR #9) = <b>observatieel</b>	123
#9	#4 AND #6 NOT #8 = <b>RCT</b>	65
#8	#4 AND #5 = <b>SR</b>	59
#7	'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)	6368881
#6	('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
#5	('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/3 (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 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)	533576
#4	#1 AND #2 AND #3 AND ((english)/lim OR (dutch)/lim) AND (2012-2021)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	436
#3	('myomectomy'/exp OR myomectom*:ti,ab,kw OR myomatectom*:ti,ab,kw OR myomotom*:ti,ab,kw OR fibroidectom*:ti,ab,kw OR fibromectom*:ti,ab,kw) AND ('laparotomy'/exp OR 'laparotom*':ti,ab,kw OR 'open surgery'/exp OR open:ti,ab,kw OR abdominal:ti,ab,kw OR minilaparotom*:ti,ab,kw)	3160
#2	('myomectomy'/exp OR myomectom*:ti,ab,kw OR myomatectom*:ti,ab,kw OR myomotom*:ti,ab,kw OR fibroidectom*:ti,ab,kw OR fibromectom*:ti,ab,kw) AND ('laparoscopy'/exp OR laparoscop*:ti,ab,kw OR 'minimally invasive surgery'/exp OR 'minimally invasive':ti,ab,kw)	4156
#1	'benign uterus tumor'/exp OR (('uterus'/exp OR uterus:ti,ab,kw OR uterine:ti,ab,kw OR uteri:ti,ab,kw OR myometrium:ti,ab,kw) AND ('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))	29533

Ovid/Medline

#	Zoekopdracht	Resultaten
12	9 or 10 or 11	197
11	(5 and 8) not (9 or 10) = <b>observatieel</b>	134
10	(5 and 7) not 9 = <b>RCT</b>	27
9	5 and 6 = <b>SR</b>	36
8	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/	3803199
7	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.	2273600
6	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.	506840
5	limit 4 to (english language and yr="2012 -Current")	329
4	1 and 2 and 3	662
3	(exp Uterine Myomectomy/ or myomectom*.ti,ab,kf. or myomatectom*.ti,ab,kf. or myomotom*.ti,ab,kf. or fibroidectom*.ti,ab,kf. or fibromectom*.ti,ab,kf.) and (exp Laparotomy/ or 'laparotom*.ti,ab,kf. or open.ti,ab,kf. or abdominal.ti,ab,kf. or minilaparotom*.ti,ab,kf.)	1405
2	(exp Uterine Myomectomy/ or myomectom*.ti,ab,kf. or myomatectom*.ti,ab,kf. or myomotom*.ti,ab,kf. or fibroidectom*.ti,ab,kf. or fibromectom*.ti,ab,kf.) and (exp Laparoscopy/ or laparoscop*.ti,ab,kf. or exp Minimally Invasive Surgical Procedures/ or 'minimally invasive'.ti,ab,kf.)	2021
1	exp Leiomyoma/ or ((Uterus/ or uterus.ti,ab,kf. or uterine.ti,ab,kf. or uteri.ti,ab,kf. or myometrium.ti,ab,kf.) and (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.))	29206



## Bijlagen bij HMB module 16 MRgFUS versus hysterectomie bij vrouwen met myomen

### Kennislacunes

- 5 Wat is de effectiviteit van MRgFUS versus hysterectomie op re-interventies bij vrouwen met hevige menstrueel bloedverlies en myomen?

### Indicatoren

Er worden geen indicatoren opgeleverd bij deze modules.

## 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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
1 <sup>e</sup>	1 tot 3 jaar	In module beschreven	Disseminatie van de richtlijn	-	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	-

<sup>1</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>3</sup> 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 effectivity of MRgFUS versus hysterectomy as a treatment for menorrhagia in women with uterine fibroids or adenomyosis?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Taran, 2009	<p>Type of study: prospective cohort study</p> <p>Setting and country: 14 medical centers in the United States, Israel, the UK and Germany</p> <p>Funding and conflicts of interest: not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> <i>Premenopausal women with symptomatic uterine fibroids. All the women were at least 18 years old and did not want children in the future. A raw symptom severity score of at least 21 out of a possible 40 points on the UFS-QOL was required for entry into the study so as to be certain that the women had significant leiomyoma symptoms at enrollment.</i></p> <p><u>Exclusion criteria:</u> <i>Women with a uterus larger than 24 weeks' gestational size, a hematocrit &lt;25%, a positive pregnancy test, any contraindication to</i></p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): MRgFUS: <i>The focused ultrasound treatment transducer is incorporated in the patient table and thus when a subject is in the prone position her abdomen is directly above the FUS transducer. Women were treated in the MRI suite as outpatients with light intravenous conscious sedation allowing communication with the treating physician. Prophylactic antibiotics was not used before MRgFUS.</i></p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Hysterectomy: <i>Abdominal hysterectomy was performed per the physicians' standard of care and the method was not specified. Prophylactic antibiotics were administered preoperatively in all hysterectomy cases.</i></p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months post procedure</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> MRgFUS: not reported Hysterectomy: not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> MRgFUS: not reported Hysterectomy: not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. Re-interventions:</u> Not reported</p> <p><u>2 Recovery time:</u> Defined by Taran (2009) as (2.1) lost days in return to work and (2.2) lost days in return to normal activities. <u>Return to work at 1 month (lost working days ±sd)</u> MRgFUS: 1.2 ± 0.8 Hysterectomy: 19.2 ± 0.9 P &lt; 0.0001* <u>Return to work at 3 months (lost working days ±sd)</u> MRgFUS: 0.9 ± 0.6 Hysterectomy: 3.9 ± 0.8 P = 0.005* <u>Return to normal activities at 1 month (days kept from usual activities ±sd)</u></p>	<p>Authors conclusions:</p> <p><i>A randomized clinical trial comparing MRgFUS to another alternative to hysterectomy is clearly required to ascertain how MRgFUS fits into fibroid treatment and to identify ideal candidates for this innovative treatment option. Optimizing efficacy and decreasing future interventions are important goals for all myoma treatments. Nonetheless, having a safe and effective noninvasive treatment for women with uterine leiomyomas represents an important development in the field.</i></p>

		<p><i>surgery or contraindication to magnetic resonance imaging (MRI) such as aneurysm clip, deep brain stimulator, cardiac pacemaker or implantable defibrillator. All patients had pretreatment MRI to determine imaging eligibility.</i></p> <p><u>N total at baseline:</u> MRgFUS: 109 Hysterecomy: 83</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Age ± SD:</i> MRgFUS: 44.8 ± 4.9 Hysterecomy: 44.4 ± 5.6</p> <p><i>Body mass index (kg/m2):</i> MRgFUS: 25.8 ± 5.2 Hysterecomy: 29.9 ± 6.0</p> <p><i>Race, caucasian:</i> MRgFUS: 87 (80) Hysterecomy: 45 (54)</p>				<p>MRgFUS: 2.7 ± 0.9 Hysterecomy: 17.4 ± 1.1 P &lt; 0.0001*</p> <p><u>Return to normal activities at 3 months (days kept from usual activities ±sd)</u> MRgFUS: 1.8 ± 0.7 Hysterecomy: 4.3 ± 0.9 P = 0.04*</p> <p>*Baseline severity scores differed so results should be taken with caution</p> <p><u>3. Amenorrhea/reduction on blood loss (menstruation scores, amount of blood loss)</u> Not reported</p> <p><u>4. Quality of life (validated scale)</u> Only baseline scores were reported, measured with the UFS-QOL.</p> <p><u>5. Patient satisfaction (validated scale)</u></p>	<p>Risk of bias: high (patients differed in baseline values)</p>
--	--	--	--	--	--	---	--

		<p><i>UFS-QOL baseline scores:</i></p> <p><i>a. Symptom severity</i> MRgFUS: 61.7 ± 15.2 Hysterecomy: 69.6 ± 8.1</p> <p><i>b. Total HRQL score</i> MRgFUS: 47.0 ± 18.6 Hysterecomy: 38.4 ± 23.8</p> <p>Groups were different on baseline levels, with more severe symptoms in the hysterectomy, higher BMI, less often Caucasian race, more often medication use for fibroids, and lower levels of functioning on the SF-36 baseline scores.</p>			<p>The domains of the SF-36 were reported by Taran (2009) at 1 month, 3 months and 6 months after the procedure.</p> <p><u>SF-36, physical functioning at 1 month</u> MRgFUS: 80.3 ± 19.9 Hysterectomy: 58.0 ± 20.1 p &lt;0.0001*</p> <p><u>SF-36, physical role at 1 month</u> MRgFUS: 55.3 ± 34.8 Hysterectomy: 20.0 ± 36.0 p &lt;0.0001*</p> <p><u>SF-36, bodily pain at 1 month</u> MRgFUS: 64.6 ± 21.9 Hysterectomy: 49.3 ± 22.6 p &lt;0.0001*</p> <p><u>SF-36, general health at 1 month</u> MRgFUS: 68.2 ± 15.9 Hysterectomy: 71.3 ± 15.9 p &lt;0.0001*</p>	
--	--	--	--	--	--	--

						<p><u>SF-36, vitality at 1 month</u> MRgFUS: 53.9 ± 19.9 Hysterectomy: 44.5 ± 20.1 p = 0.004*</p> <p><u>SF-36, social functioning at 1 month</u> MRgFUS: 74.9 ± 23.9 Hysterectomy: 56.3 ± 24.3 p &lt;0.0001*</p> <p><u>SF-36, emotional role at 1 month</u> MRgFUS: 65.4 ± 40.8 Hysterectomy: 48.7 ± 41.0 p = 0.01*</p> <p><u>SF-36, mental health at 1 month</u> MRgFUS: 65.4 ± 40.8 Hysterectomy: 48.7 ± 41.0 p = not significant*</p> <p>*Baseline severity scores differed so results should be taken with caution</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

### Risk of bias table

**Research question:** What is the effectivity of MRgFUS versus hysterectomy as a treatment for menorrhagia in women with uterine fibroids or adenomyosis?

Study reference  (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients?	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups?	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ?	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors?
Taran, 2009	Unlikely: study population was clearly described.	Unlikely: follow up points were clearly described and long enough	Unlikely: outcome measures were clearly defined and measured. However some outcomes that were measured at beginning such as the UFS-QOL to determine severity of symptoms and quality of life, and the use of medication for fibroids, were not measured during the follow up.	Likely: beginning parameters were heavily different. Women undergoing hysterectomy had increased BMI, were less likely to be Caucasian, had higher symptom severity scores and had an increased use of medication for fibroid-related symptoms. UFS-QOL and SF-36 differed on almost all domains. The study did not adjust for beginning differences.

## Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Ji, 2017	Wrong comparison: MRGFUS versus myectomy and hysterectomy together, not separately
Gizzo, 2014	Wrong comparison: no comparison with hysterectomy. No comparative studies included.
Lethaby, 2015	Wrong design: review of reviews. The review found one review from 2005 comparing MRGFUS to other interventions. The review found no RCTs until 2005 and no new RCTs from 2005 were found by Lethaby. The review found in 2005 was a non-systematic review.
Pron, 2015	Evidence synthesis including systematic reviews, RCTs, cohort studies and case reports comparing HIFU treatment for symptomatic uterine fibroids. The study found no RCTs for the comparison HIFU versus hysterectomy but one prospective cohort study. (Taran 2009)
Hartmann, 2017	Wrong design: review. Provides an extensive overview of all treatments and the effectiveness of different treatments for uterine fibroids, however no direct comparison between MRGFUS and hysterectomy is made
Havryliuk, 2014	Wrong design: non-comparative studies. Patient demographics and type of uterine fibroids differed at follow up among treatments. Cohort studies included, but no comparative cohorts.
Marques, 2020	Wrong comparison: no comparison to hysterectomy
Verpalen, 2019	Wrong comparison: no comparison to hysterectomy (only cohort studies that studied either MRGFUS or hysterectomy, no comparative studies included. Only in the discussion the review sought to include studies about hysterectomy to be able to broadly compare. No comparison in the results section.
Clark, 2014	Wrong comparison: included studies without control group such as case reports, case series etc. Focused on recent studies about MRGFUS, no comparison with hysterectomy
Jeng, 2020	Wrong comparison: MRG HIFU versus embolization. SR+ meta analysis, could be used as background article.
Laughlin-Tommaso, 2019	Wrong comparison: MRG HIFU versus embolization. Clinical study
Froeling, 2013	Wrong comparison: MRG HIFU versus embolization. Clinical study
Jacoby, 2016	Wrong comparison: MRGFUS versus placebo. RCT
Ikink, 2014	Wrong comparison: MRG HIFU versus embolization. Clinical study
Liu, 2017	Wrong comparison: HIFU versus laparoscopic myectomy. RCT
Quinn, 2014	Wrong design: cohort study without control group.
Shui, 2015	Wrong design: cohort study without control group.
Liu, 2017	Wrong design: retrospective study. Wrong outcomes: cost effectiveness
Ou, 2018	Wrong design: retrospective study. Wrong outcomes: cost effectiveness
Alvi, 2017	Narrative review/background article
Brennan, 2018	Narrative review/background article
Dueholm, 2018	Narrative review/background article
Izadifar, 2020	Narrative review/background article
Mahmoud, 2014	Narrative review/background article
Peregrino, 2017	Narrative review/background article
Fischer, 2015	Narrative review/background article
Cheung, 2017	Narrative review/background article

## Literatuur zoekstrategie

### Zoekverantwoording

#### 5 Algemene informatie

<b>Richtlijn: Hevig menstrueel bloedverlies, onderdeel van het 24-modules project (Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules)</b>	
Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van MRgFUS versus hysterectomie bij myomen en/of adenomyosis als behandeling van hevig menstrueel bloedverlies?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 18-02-2021
Periode: 2012-heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	

BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.
<p>Toelichting en opmerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Voor deze vraag is gezocht op de elementen <b>uterine fibroids AND MRgFUS</b></li> <li>De sleutelartikelen van Jacoby (2016) en Laughlin-Tommaso (2019) worden gevonden met de zoekopdracht.</li> <li>Het artikel van Taran is van 2009 en valt daarom uit de search. Zou anders wel gevonden worden.</li> </ul>
<p>Te gebruiken voor richtlijnen tekst:</p> <p>In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 18-02-2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en observationele studies over de effectiviteit van MRgFUS versus hysterectomie bij myomen en/of adenomyose als behandeling van hevig menstrueel bloedverlies. De literatuurzoekactie leverde 282 unieke treffers op.</p>

### Zoekopbrengst

	Embase	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	45	28	46
RCT	86	71	100
Observationeel	112	127	136
Totaal	243	226	<b>282</b>

### Zoekstrategie

#### 5 Embase

No.	Zoekopdracht	Resultaten
#10	#7 OR #8 OR #9	243
#9	#3 AND #6 NOT (#7 OR #8) = <b>observationeel</b>	112
#8	#3 AND #5 NOT #7 = <b>RCT</b>	86
#7	#3 AND #4 = <b>SR</b>	45
#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)	6368881
#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	2500470
#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)	533576
#3	#1 AND #2 AND ((english)/lim OR (dutch)/lim) AND (2012-2021)/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	423



#2	'mr-guided focused ultrasound'/exp OR mrgfus:ti,ab,kw OR mrigfus:ti,ab,kw OR 'guided focused ultrasound*':ti,ab,kw OR 'high intensity focused ultrasound'/exp OR hifu:ti,ab,kw OR (('high intensity focused' NEAR/1 (ultrasound* OR ultrasonic)):ti,ab,kw)	8320
#1	'benign uterus tumor'/exp OR (('uterus'/exp OR uterus:ti,ab,kw OR uterine:ti,ab,kw OR uteri:ti,ab,kw OR myometrium:ti,ab,kw) AND ('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 'adenomyosis'/exp OR adenomyosis:ti,ab,kw OR 'endometrial adenoma*':ti,ab,kw OR adenomyomatosis:ti,ab,kw	33884

### Ovid/Medline

#	Zoekopdracht	Resultaten
11	8 or 9 or 10	226
10	(4 and 7) not (8 or 9) = <b>observatieel</b>	127
9	(4 and 6) not 8 = <b>RCT</b>	71
8	4 and 5 = <b>SR</b>	28
7	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/	3803199
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.	2273600
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.	506840
4	limit 3 to (english language and yr="2012 -Current")	390
3	1 and 2	571
2	exp Magnetic Resonance Imaging, Interventional/ or High-Intensity Focused Ultrasound Ablation/ or MRgFUS.ti,ab,kf. or MRigFUS.ti,ab,kf. or 'guided focused ultrasound*'.ti,ab,kf. or HIFU.ti,ab,kf. or ('high intensity focused' adj1 (ultrasound* or ultrasonic)).ti,ab,kf.	6136
1	exp Leiomyoma/ or ((Uterus/ or uterus.ti,ab,kf. or uterine.ti,ab,kf. or uteri.ti,ab,kf. or myometrium.ti,ab,kf.) and (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 exp adenomyosis/ or adenomyosis.ti,ab,kf. or 'endometrial adenoma*'.ti,ab,kf. or adenomyomatosis.ti,ab,kf.	29206

## Bijlagen bij LH module 23 V-NOTES

### Kennislacunes

- 5 Wat is de effectiviteit van V-NOTES versus VH. Voor wat betreft de uitkomstmaten: per- en postoperatieve complicaties, postoperatieve pijn, herstel, weer aan het werk, kosten, patiënttevredenheid (waaronder belang dat patiënt hecht aan minder littekenvorming).

Wat is de effectiviteit van V-NOTES versus LH zoals bestudeerd in een multicenter trial.

- 10 Uitkomstmaten: per- en postoperatieve complicaties, postoperatieve pijn, herstel, weer aan het werk, kosten, patiënttevredenheid.

### Indicatoren

Er worden geen indicatoren ontwikkeld bij deze module.

### 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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
1 <sup>e</sup> VH	1 tot 3 jaar	Gelijk	Disseminatie van de richtlijn onder gebruikers	Onbekend	Disseminatie van de richtlijn onder gebruikers	NVOG	
2 <sup>e</sup> LH	1 tot 3 jaar	Onbekend, de kosten zijn niet onderzocht voor de Nederlandse situatie. Voor de Belgische situatie lijkt het tot een niet significante kostenreductie te leiden.	Disseminatie van de richtlijn onder gebruikers.  Lokale implementatie van een V-NOTES operatie volgens de richtlijnen van een introductie van een nieuwe techniek in het ziekenhuis met een gesuperviseerde leercurve van de operateur.		Disseminatie van de richtlijn onder gebruikers	NVOG	
3 <sup>e</sup> AH	< 1 jaar	Gelijk	Disseminatie van de richtlijn	Onbekend	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	

			onder gebruikers		onder gebruikers		
--	--	--	---------------------	--	---------------------	--	--

<sup>1</sup> 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.

5

<sup>2</sup> 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.

10

<sup>3</sup> 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.

15

## Evidence tables

**Research question:** What is the effectiveness of V-NOTES\* compared to a vaginal hysterectomy (VH), laparoscopic hysterectomy (LH) or abdominal hysterectomy (AH) in women with benign indications?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Housemans, 2020  PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of (RCTs and cohort studies)  <i>Literature search up to 8 October 2020.</i>  <b>A:</b> Wang, 2014 <b>B:</b> Y S Yang, 2014 <b>C:</b> Kim, 2018 <b>D:</b> Baekelandt, 2019 <b>E:</b> Kaya, 2020 <b>F:</b> C-Y Yang, 2020  <u>Study design:</u> RCT (parallel / cross-over), cohort (prospective / retrospective), case-control  <b>A:</b> Retrospective chart analysis <b>B:</b> Retrospective chart analysis	Inclusion criteria SR: adult female population, undergoing removal of the uterus for benign gynecological disease w direct comparison of vNOTES to laparoscopy assisted vaginal hysterectomy (LAVH), total laparoscopic hysterectomy (TLH) using single port (SILS) or multiple port (MP) access).  Exclusion criteria SR: Studies on interventions for genital prolapse or	Describe intervention:  <b>A:</b> tVNOTHEH (transvaginal natural orifice transluminal endoscopic hysterectomy) <b>B:</b> NAVH (NOTES-assisted vaginal hysterectomy) <b>C:</b> NAVH <b>D:</b> vNOTES hysterectomy (VANH) plus 4 superficial non-therapeutic skin incisions identical to those in the control group <b>E:</b> vNOTES <b>F:</b> vNOTES	Describe control:  <b>A:</b> LAVH (laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy) <b>B:</b> SP-LAVH (single port laparoscopy assisted vaginal hysterectomy) <b>C:</b> LAVH <b>D:</b> TLH (total laparoscopic hysterectomy) <b>E:</b> TLH <b>F:</b> TLH	<u>End-point of follow-up:</u>  Not reported.  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u>  Not reported.	<u>Outcome measure-1:</u> <u>Complications</u> Defined as 1) intra-operative; and 2) postoperative complications using the Clavien-Dindo classification, and 3) post-operative infection defined by lower abdominal pain with fever >38 degrees Celsius and suggestive clinical signs or laboratory findings.  Effect measure: reported complications (Clavien-Dindo score): see Table 3 by Housemans 2020.  <i>1.1. Intra-operative complications:</i> Pooled effect (fixed effects model): OR 1.10 (95% CI 0.31 to 3.87) in favour of V-NOTES Heterogeneity (I <sup>2</sup> ): 0%.  <i>1.2. Post-operative complications:</i>	<u>Facultative:</u>  Brief description of author's conclusion: <i>"Pooled analysis of two subgroups showed that, compared to conventional laparoscopy, vNOTES is equally effective to successfully remove the uterus in individuals meeting the inclusion criteria. vNOTES had significantly lower values for operation time, length of stay and estimated blood loss. There was no significant difference in intra- and postoperative complications, readmission, pain scores at 24 h postoperative and change in hemoglobin (Hb) on day 1 postoperative."</i>  Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially)

	<p><b>C:</b> Retrospective chart analysis  <b>D:</b> RCT, non-inferiority trial, single blind  <b>E:</b> Cross-sectional study  <b>F:</b> Retrospective chart analysis</p> <p><u>Setting and Country:</u></p> <p><b>A:</b> Single centre tertiary, Taiwan. referral hospital  <b>B:</b> single centre university, South Korea. affiliated hospital  <b>C:</b> single centre university, South Korea. affiliated hospital  <b>D:</b> Single centre, teaching hospital, Belgium.  <b>E:</b> Single centre university, Turkey.  <b>F:</b> Single centre university, China.</p>	<p>gynaecological malignancy were excluded. Studies comparing VNOTES with abdominal and vaginal hysterectomy were excluded.</p> <p><i>6 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u>  <b>A:</b> I:147; C: 147; aged 38-69 years  <b>B:</b> I: 16; C: 32; age not reported.  <b>C:</b> I: 40; C: 120; age not reported.  <b>D:</b> I: 35; C:35; aged 18-70 years.  <b>E:</b> I: 30; C: 69; age not reported;</p>				<p>Pooled effect (fixed effects model): OR of 0.38 (95% CI 0.23 to 0.62) in favour of V-NOTES. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><i>1.3. Postoperative infection</i> (reported as fever or PID) Pooled effect (fixed effects model): OR 0.41 (95% CI 0.17 to 0.99), Z = 1.98 (p = 0.05) in favour of V-NOTES. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%.</p> <p><u>Outcome measure-2: Blood loss</u>  Defined as estimated blood loss (mL).</p> <p>Effect measure: mean (+/- SD):  <b>A:</b>  I: 191.8 +/- 201.3  C: 324.6 +/- 242.4  <b>B:</b>  I: 201.8 +/- 127  C: 228.1 +/- 172  <b>C:</b> not reported.  <b>D:</b> not reported  <b>E:</b> not reported  <b>F:</b>  I: 53.5 +/- 74.9  C: 43.8 +/- 83.7</p>	<p>relevant to the research question</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading</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:</p> <p>1. Sensitivity analysis of outcome measure 3: operative time  <i>"We performed a sensitivity analysis on the outlier, the study by Kim et al. (18), which is responsible for the high heterogeneity in this subgroup. They reported a significantly shorter OT for the control group. We believe this to be attributed to the technique of LAVH described in the paper,</i></p>
--	---	--	--	--	--	--	---

	<p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported for the included studies. The authors of the review report: This systematic review is not funded by a pharmaceutical company or any other third party. SH is supported by a research grant of the Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospitals Leuven, 3000 Leuven, Belgium. Conflicts of Interest: J.B. (Jan Baekelandt) discloses consultancy for Applied Medical, but this did not interfere</p>	<p><b>F:</b> I: 31; C: 152; aged 38-56 years.  <u>Sex:</u> 100% female.  Groups comparable at baseline? Not reported.</p>				<p>Pooled effect (fixed effects model): MD -98.87 mL (95% CI -126.67 to -71.07), Z = 6.97 (p &lt; 0.05) in favour of V-NOTES. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 55%.</p> <p><u>Outcome measure-3: Operative time</u> Defined as operative time in minutes.</p> <p>Effect measure: mean (+/- SD): <b>A:</b> I: 76.7 +/- 25.0 C: 98.4 +/- 39.5 <b>B:</b> I: 70.6 +/- 12.8 C: 93.2 +/- 21.4 <b>C:</b> I: 75.4 +/- 25.1 C: 58.3 +/- 28.2 <b>D:</b> I: 41 +/- 22 C: 75 +/- 27 <b>E:</b> I: 79.56 +/- 32.54 C: 124 +/- 29.94 <b>F:</b> I: 129.3 +/- 39.0 C: 148.1 +/- 60.7</p> <p>Pooled effect (fixed effects model):</p>	<p>where the dissection of the ovarian ligaments, round ligaments and broad ligaments was performed by a 45 mm EndoGia® (Covidien, Ireland).</p> <p>2. Sensitivity analysis of outcome measure 7: length of hospital stay. "We performed a sensitivity analysis for the outlier, the study by Kim et al. (18), which is responsible for the high heterogeneity in this subgroup. They report a range of 4–17 days in length of stay for their control group, leading to a higher MD, which was calculated from the reported median (Figure 5)."</p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)</p>
--	---	---	--	--	--	---	---

	with this report.					<p>mean difference in operation time (OT) of 16.73 min, in favour of vNOTES (MD -16.73 (95% CI -21.04 to -12.40), Z = 7.57 (p &lt; 0.05)) Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 93%.</p> <p><u>Outcome measure-4:</u> <u>Operative costs</u> Defined as reported by study.</p> <p>Effect measure: <b>A:</b> reported significantly higher hospital charges for vNOTES compared to LAVH: 22,573.3 +/- 5528.8 versus 17,744.6 +/- 8939.2 New Taiwan Dollar (NTD). They mention that this was driven by the higher cost of disposable devices (wound retractor and vessel sealing device) in spite of a shorter hospital stay for vNOTES. <b>B:</b> not reported. <b>C:</b> not reported. <b>D:</b> reported no difference in direct health-related cost by measuring the difference in hospital bill up to 6 weeks</p>	
--	-------------------	--	--	--	--	---	--

						<p>postoperative. The direct hospital charge for disposable devices is not reflected entirely in the hospital bill described in the latter report, as the Belgian national health insurance automatically covers the cost of disposable devices up to approximately 550 EUR.  <b>F:</b> not reported.</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): data could not be pooled, too heterogenous.</p> <p><u>Outcome measure-5: post-operative pain</u>  Defined as pain reported on VAS-scale on day 1.</p> <p>Effect measure: see meta-analysis for data per individual study.</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): MD -0.09 (95% CI -0.49 to 0.32) in favour of V-NOTES.  Heterogeneity: 72%.</p> <p><u>Outcome measure-6: post-operative use of pain medication</u></p>	
--	--	--	--	--	--	---	--



						<p>Not reported.</p> <p><u>Outcome measure-7:</u> <u>length of hospital stay</u> Defined as length of hospital stay in days.</p> <p>Effect measure: see meta-analysis for data per individual study.</p> <p>Pooled effect (fixed effects model): mean difference (MD) of 0.58 days (95% CI -0.71 to -0.45) in favour of vNOTES. Z = 8.73 (p &lt; 0.05). Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 93%.</p> <p><u>Outcome measure-8:</u> <u>time to resume daily activities post-operatively</u> Not reported.</p> <p><u>Outcome measure-8:</u> <u>time to resume work post-operatively</u> Not reported.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

## Evidence table

**Research question:** What is the effectiveness of V-NOTES\* compared to a vaginal hysterectomy (VH), laparoscopic hysterectomy (LH) or abdominal hysterectomy (AH) in women with benign indications?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Badiglian-Filho, 2020	<p>Type of study: retrospective observational cohort study.</p> <p>Setting and country: single hospital, Brazil</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funding not reported. The authors reported to not have a conflict of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> medical records for patients who underwent hysterectomy with unilateral/bilateral salpingectomy/salpingo-oophorectomy for benign disease</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> endometriosis, previous pelvic radiotherapy, history of inflammatory pelvic disease, any other concurrent surgery, robotic surgery, traditional vaginal, hysterectomy, exenterations and cytoreductions.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 86 Intervention: 21 Control: 65</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 47.19 ± 11.11 years</i> <i>C: 46.69 ± 9.11 years</i></p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>V-NOTES</p> <p>N total hysterectomy + unilateral salpingo-oophorectomy: 0</p> <p>N total hysterectomy + bilateral salpingectomy: 8 (38.1%)</p> <p>N total hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy: 13 (61.9%)</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>conventional laparoscopy approach (LAP) group</p> <p>N total hysterectomy + unilateral salpingo-oophorectomy: 1 (1.5%)</p> <p>N total hysterectomy + bilateral salpingectomy: 25 (38.5%)</p> <p>N total hysterectomy + bilateral salpingo-oophorectomy: 39 (60%)</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> not reported. Data were collected between February 1, 2019 and February 1, 2020.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> not reported, presumably only complete cases were selected.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1:</u> <u>Complications</u> Defined as ureter lesion, urethra lesion, rectum lesion, or any other intra-operative complication.</p> <p>In both groups no complications were reported.</p> <p><u>Outcome measure-2:</u> <u>Blood loss</u> Not reported.</p> <p>It was reported there were no blood</p>	<p>Author's conclusions: Conclusions: Based on the parameters assessed, we found vNOTES to be comparable to laparoscopy among our cohort.</p>

		<p><i>Sex: 100%F</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Yes, there were no statistically significant differences in terms of age, body mass index, arterial hypertension/diabetes, smoking, menopausal status, obstetric history, number of abdominal surgeries, or preoperative hemoglobin level between the two groups.</p>			<p>not reported, presumably only complete cases were selected.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>transfusions in either group.</p> <p><u>Outcome measure-3:</u> <u>Operative time</u> Defined as operative time in minutes.</p> <p>I: 111.90 min ± 29.72 (80–180 min) C: 113.98 min ± 40.99 (64–350 min) p = 0.904</p> <p><u>Outcome measure-4:</u> <u>Operative costs</u> Not reported.</p> <p><u>Outcome measure-5:</u> <u>post-operative pain</u> Not reported specifically, but it was reported that there was shoulder pain (not defined).</p> <p>I: 0 C: 1 (1.5%) P=1.00</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

						<p><u>Outcome measure-6:</u> <u>post-operative use of pain medication</u> Not reported.</p> <p><u>Outcome measure-7:</u> <u>length of hospital stay</u> Defined as length of hospital stay in days.</p> <p>0 days I: 0 C: 1 1 day I: 21 (100%) C: 59 (90.8%)</p> <p>2 days I: 0 C: 5 (7.7%)</p> <p>P=0.491</p> <p><u>Outcome measure-8:</u> <u>time to resume daily activities post-operatively</u> Not reported.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<u>Outcome measure-8:</u> time to resume work post-operatively Not reported.	
Lee, 2019	<p>Type of study: retrospective cohort study.</p> <p>Setting and country: single academic tertiary hospital, Taiwan.</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.</p> <p>Supported in part by the Ministry of Science and Technology (MOST 104-2314-B-075-022, MOST 104-2314-B-075-058, and MOST 105-2314-B075-038-Y2 for Y.J.C.), Taipei Veterans</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Female-to-male transgender men who received VH and BSO. Persistent gender dysphoria was well-documented, with letters from 2 different mental health professionals. All patients had taken testosterone therapy continuously for at least 1 year before surgical intervention.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> not reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 56 Intervention: 14 Control: 42</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>For example</i> <i>age ± SD:</i> <i>I: 28.8 (SD 7.3)</i> <i>C: 29.3 (SD 6.4)</i></p> <p><i>Sex: 100% transgender male patients.</i></p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>VNOTES + BSO</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Conventional VH + BSO</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> not reported. Data were collected between April 2008 to August 2016.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> not reported, presumably only complete cases were selected.</p> <p>Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> incomplete outcome data</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1:</u> <u>Complications</u> Not specifically defined in text. The following complications were reported.</p> <p>Conversion to abdominal operation: I: 0 C: 0</p> <p>Post-operative internal bleeding: I: 0 C: 2 P= NA</p>	<p>Mode of operation was decided by patients choice.</p> <p>Authors' conclusions: <i>NOTES VH with BSO in female-to-male transgender men significantly decreases postoperative pain and analgesic use. NOTES in female-to-male sex reassignment surgery provides a novel choice for transgender men, with equivalent safety compared with VH.</i></p>

	<p>General Hospital (V105C-061, V105EP-002, VN105-13, V105C-061, V105EP-002, V106-EP-002, V106-C-065, V107-EP-001, and V107-C-030 for Y.J.C.), Yen-Tjing-Ling Medical Foundation (CI-104-15 for Y.J.C.), and the Szu-Yuan Research Foundation of Internal Medicine (105002).</p>	<p>Groups comparable at baseline? Yes, except that patients in the VNOTES group more often received a simultaneously vaginectomy than the control group (P=0.009).</p>			<p>was reported for the outcome measure pain by VAS.</p> <p><u>Pain at 48h</u> Intervention: N (%) 0/14 Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) 2/42 Reasons (describe) reasons not reported.</p> <p><u>Pain at 72h</u> Intervention: N (%) 2/14 Reasons (describe) reasons not reported.</p> <p>Control: N (%) 8/42 Reasons (describe) reasons not reported.</p>	<p>Post-operative vaginal bleeding I: 1 C: 2 P=NA</p> <p>Pelvic abscess I: 0 C: 2 P=NA</p> <p>Bacteremia I: 0 C: 1 P= NA</p> <p>OVERALL* I: 1 (7) C: 5 (12) P=0.618 * it was unclear why the total number of complications in the control group was calculated as 5 instead of 7, as reported.</p> <p><u>Outcome measure-2:</u> <u>Blood loss</u> Defined as estimated</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>blood loss in mL.</p> <p>I: median 200 (IQR 100-388) C: median 150 (IQR 100-350) P=0.757</p> <p><u>Outcome measure-3:</u> <u>Operative time</u> Defined as operative time in minutes.</p> <p>I: 144.3 ± 51.7 C: 149.2 ± 47.1 p = 0.744</p> <p>Mean difference (95%CI): 4.9 (-25.0 to 34.7)</p> <p><u>Outcome measure-4:</u> <u>Operative costs</u> Not reported.</p> <p><u>Outcome measure-5:</u> <u>post-operative pain</u> Defined as pain reported by VAS (1-10) in</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>hours after operation.</p> <p>2 hours post-operatively: I: <math>4.9 \pm 3.0</math> (n = 14) C: <math>7.1 \pm 1.4</math> (n = 42) P=0.008 Mean difference not reported.</p> <p>24 hours post-operatively I: <math>3.9 \pm 2.7</math> (n = 14) C: <math>4.4 \pm 2.3</math> (n = 42) P=0.448 Mean difference (95%CI): 0.5 (-1.0 to 1.9)</p> <p>48 hours post-operatively I: <math>1.5 \pm 1.2</math> (n = 14) C: <math>3.0 \pm 1.7</math> (n = 40) P=0.001 Mean difference not reported.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--



						<p>72 hours post-operatively  I: 1.7 ± 1.0 (n = 12)  C: 2.7 ± 1.1 (n=34)  P&lt;0.001  Mean difference not reported.</p> <p><u>Outcome measure-6: post-operative use of pain medication</u>  Defined as post-operative intravenous opioid (meperidine) cumulative dose, in mg.</p> <p>I: 38.9 ± 49.2  C: 88.8 ± 82.3  P=0.037  Mean difference (95%CI): 49.9 (3.1–96.7)</p> <p>Defined as postoperative oral NSAID (naproxen) use</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>I: 5 (35.7) C: 11 (26.2) P=0.511</p> <p>Mean difference (95%CI) (OR??): -0.10 (-0.38 to 0.19)</p> <p>Defined as take-home oral NSAID (naproxen) use: I: 1 (7.1) C: 9 (21.4) P=0.423</p> <p>Mean difference (95%CI) (OR??): 0.14 (-0.04 to 0.33)</p> <p><u>Outcome measure-7: length of hospital stay</u> Defined as length of hospital stay in days.</p> <p>I: 7.7 (SD 2.4) C: 7.1 (SD 3.1) P=0.116</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>Not relative effect measure available.</p> <p><u>Outcome measure-8: time to resume daily activities post-operatively</u> Not reported.</p> <p><u>Outcome measure-8: time to resume work post-operatively</u> Not reported.</p>	
Puisungnoen, 2020	<p>Type of study: retrospective cohort study</p> <p>Setting and country: single centre, Thailand.</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors report there was no financial support or sponsorship, nor do they report a</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> women undergoing hysterectomy for a nonprolapsed uterus and benign gynecological disease</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> not reported.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 228 Intervention: 50 Control: 178</p> <p>After propensity matching: Intervention: 50 Control: 50</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u></p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>V-NOTES assisted vaginal hysterectomy</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Total laparoscopic hysterectomy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> not reported. Data were collected between October 2015 and December 2017 i</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> not reported, presumably only complete cases were selected. Intervention:</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1: Complications</u> Defined as intra-operative complications and as post-operative fever.</p> <p>I: 1 (2.0%)* C: 3 (6.0%)**</p>	<p>“The individual surgeon decided on the surgical approach for hysterectomy based on their own preference”</p> <p>Authors’ conclusions: NOTES-AVH was safe and feasible for an alternative approach for hysterectomy. This technique was superior to TLH in that no</p>

	<p>conflict of interest.</p>	<p><i>After propensity matching age ± SD:</i>  <i>I: 47.3±6.7</i>  <i>C: 48.2±5.8</i></p> <p><i>Sex: 100% F</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Before propensity matching &gt; no, women in the control group were more likely to be diagnosed with endometriosis and have a larger uterus. After propensity matching &gt; yes.</p>			<p>N (%)  Reasons (describe)</p> <p>Control:  N (%)  Reasons (describe)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u>  not reported, presumably only complete cases were selected.</p> <p>Intervention:  N (%)  Reasons (describe)</p> <p>Control:  N (%)  Reasons (describe)</p>	<p>RR: 0.33 (95%CI 0.04 -3.10)</p> <p>*massive blood loss  ** Including conversion to laparotomy (1); bowel injury (1); and urologic injury (1).</p> <p>Post-operative fever was also reported</p> <p>I: 9 (18%)  C: 13 (26%)  RR 0.69 (95%CI 0.33-1.47).</p> <p><u>Outcome measure-2:</u>  <u>Blood loss</u>  Defined as estimated blood loss in mL.</p> <p>I: median 300 (IQR 450)  C: median 100 (IQR 212.5)  No relative measure available.</p>	<p>abdominal incision was required, and postoperative pain was less intense.</p>
--	------------------------------	--	--	--	--	---	--

						<p><u>Outcome measure-3:</u> <u>Operative time</u> Defined as operative time in minutes.</p> <p>I: 146.0 min (SD 57.9 min) C: 161.9 min (SD 68.8 min)</p> <p>MD: 15.9 (95%CI -.9.3 to 41.1)</p> <p><u>Outcome measure-4:</u> <u>Operative costs</u> Not reported.</p> <p><u>Outcome measure-5:</u> <u>post-operative pain</u> Defined as VAS (range not reported) of pain 6-h, 24-h post-operative.</p> <p>6-h post-operative: I: 3.4 (SD1.8) C: 4.9 (SD 1.8)</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						<p>MD: 1.5 (95%CI 0.8-2.2).</p> <p>24-h post-operative I: 1.7 (SD1.5) C: 2.7 (SD 1.5).</p> <p>MD: 1.0 (95%CI 0.4-1.6)</p> <p><u>Outcome measure-6: post-operative use of pain medication</u> Defined as post-operative consumption of morphine (mg)</p> <p>I: median 0.0 (IQR 3.0) C: median 0.0 (IQR 3.0)</p> <p>Relative measure not reported.</p> <p><u>Outcome measure-7: length of hospital stay</u> Defined as length of</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>hospital stay in days.</p> <p>I: 2.5 (SD 0.8) C: 2.8 (SD 0.8)</p> <p>MD: 0.3 (SD 0.1-0.7)</p> <p><u>Outcome measure-8: time to resume daily activities post-operatively</u> Not reported.</p> <p><u>Outcome measure-8: time to resume work post-operatively</u> Not reported.</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?
<i>First author, year</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear/not applicable</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>	<i>Yes/no/unclear</i>
Housemans (2020)	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear, it was not reported whether patients differed at baseline in the observational cohort studies and whether the authors corrected the results for important confounders or baseline differences.	Yes	Yes	Yes, RoB2 tool to assess the risk of bias in randomised trials and the ROBINS-I tool for non-randomised trials	No, it was not reported per individual study. It was reported for the authors of the review.



### Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Baekelandt, 2019	Letter to the editor
Baekelandt, 2019	Individual study already included in Houseman 2020
Baekelandt, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Baekelandt, 2021	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Chen, 2012	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Chen, 2020	Article in Chinese
Ding, 2017	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Giacchino, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Kale, 2017	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Karkia, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Kaya, 2018	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Kaya, 2020	Individual study already included in Houseman 2020
Kaya, 2020	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Kim, 2013	Letter to the editor
Kim, 2018	Individual study already included in Houseman 2020
Kim, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Lauterbach, 2020	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Lee, 2013	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Lee, 2014	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Lee, 2017	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Lee, 2019	Does not comply to PICO (all patients received V-NOTES)
Li, 2020	Systematic review of low quality and shorter search than Houseman 2020
Lowenstein, 2020	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Lowenstein, 2020	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Lowenstein, 2021	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Matanes, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Matanes, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Michener, 2021	Systematic review about LESS and V-NOTES versus MPL hysterectomy. Does not add anything to Houseman 2020 and did not include all relevant studies.
Mohan, 2013	narrative review
Nulens, 2020	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Nulens, 2021	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Su, 2012	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Su, 2012	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Su, 2018	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Temtanakitpaisan, 2018	Does not comply to PICO (all patients received V-NOTES)
Wang, 2015	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Wang, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Wang, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison, patients with endometrial cancer)
Wang, 2020	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Wang, 2021	Does not comply to PICO (not the right comparison), women with endometrial cancer, V-NOTES with lymphnode mapping.
Weyl, 2021	Cadaver study
Wright, 2019	Letter to the editor
Yang, 2014	Individual study already included in Houseman 2020
Yang, 2020	Individual study already included in Houseman 2020
Yang, 2020	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Yantapant, 2019	Does not comply to PICO (not the right comparison)
Zapico, 2018	Does not comply to PICO (not the right comparison, patients with gynaecological cancer)

## Literature search strategy

### Zoekverantwoording

#### Algemene informatie

Richtlijn: Laparoscopische Hysterectomie voor benigne indicaties, onderdeel van het 24-modules project (Actualisatie en revisie gynaecologische richtlijnmodules)	
Uitgangsvraag: Is V-Notes beter dan VH, LH of AH?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 02-03-2021
Periode: 2010 - heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> . Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
Toelichting en opmerkingen: <ul style="list-style-type: none"><li>• Voor deze vraag is gezocht op de elementen <a href="#">hysterectomie</a> en <a href="#">VNOTES</a></li><li>• De twee sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht.</li><li>• De term 'minimal invasive' is niet meegenomen omdat deze term meer omvat dan alleen vnotes en voor +4000 hits zorgde.</li></ul>	
Te gebruiken voor richtlijnen tekst: In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 2 maart 2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, randomized controlled trials en observationele studies over hysterectomie middels V-Notes. De literatuurzoekactie leverde 150 unieke treffers op.	

#### 5 Zoekopbrengst

	Embase	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	10	5	10
RCT	24	13	26
Observationeel	114	47	114
Totaal	148	65	150

#### Zoekstrategie

##### Embase

No.	Query	Results
#10	#7 OR #8 OR #9	148
#9	#3 AND #6 NOT (#7 OR #8) = <b>observatieel</b>	114
#8	#3 AND #5 NOT #7 = <b>RCT</b>	24
#7	#3 AND #4 = <b>SR</b>	10
#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)	6387238
#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	2500470
#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	533576

	'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	
#3	#1 AND #2 AND (2010-2021)/py	354
#2	'natural orifice transluminal endoscopic surgery'/exp OR ((notes:ti,ab,kw OR 'natural orifice') AND (vaginal:ti,ab,kw OR transvaginal:ti,ab,kw OR hybrid:ti,ab,kw)) OR (('v' NEAR/1 (notes OR 'natural orifice')):ti,ab,kw) OR vnotes:ti,ab,kw	4385
#1	'hysterectomy'/exp OR hysterectom*:ti,ab,kw	89341

### Ovid/Medline

#	Searches	Results
11	8 or 9 or 10	65
10	(4 and 7) not (8 or 9) = <b>observationeel</b>	47
9	(4 and 6) not 8 = <b>RCT</b>	13
8	4 and 5 = <b>SR</b>	5
7	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/	3793452
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.	2268310
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.	504477
4	limit 3 to yr="2010 -Current"	114
3	1 and 2	148
2	exp Natural Orifice Endoscopic Surgery/ or ((notes or 'natural orifice') and (vaginal or transvaginal or hybrid)).ti,ab,kf. or ('v' adj1 (notes or 'natural orifice')).ti,ab,kf. or vnotes:ti,ab,kf.	4338
1	exp Hysterectomy/ or hysterectom*.ti,ab,kf.	49804

## Bijlagen bij LH module 24 Converteren bij vaginale hysterectomie

### Kennislacunes

5 Indien bij vaginale hysterectomie een indicatie voor conversie bestaat, is er dan een voorkeur voor een abdominale of laparoscopische benadering?

Indien bij vaginale hysterectomie een indicatie voor conversie bestaat, is er dan plaats voor conversie naar robot-geassisteerde benadering of V-NOTES techniek?

### 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 <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
1 <sup>e</sup>	< 1 jaar	Blijven gelijk aan de vorige situatie	Disseminatie van de richtlijn	Onbekend	Disseminatie van de richtlijn	NVOG	Aangezien aanbeveling gelijk blijft aan vorige versie van de module worden geen problemen met betrekking tot implementatie verwacht

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

No studies were included in the analysis of the literature.

### Table of excluded studies

30

No studies were selected based on title and abstract screening i.e., no abstracts encompassed the comparison conversion from vaginal hysterectomy to laparoscopic hysterectomy versus conversion from vaginal hysterectomy to abdominal hysterectomy.

## Literature search strategy

What are the effects of the conversion from vaginal hysterectomy to laparoscopic hysterectomy compared to the conversion from vaginal hysterectomy to abdominal hysterectomy for benign disease?	
Database(s): Medline (OVID), Embase	Date: 5-3-2021
Publication date range: 2000-March 5 <sup>th</sup> 2021	Languages: English, Dutch

Database	Zoektermen		Results
Embase	No.	Query	
	#1	('hysterectomy'/exp OR hysterectom*:ti,ab,kw) AND benign*:ti,ab,kw	7923
	#2	'conversion to open surgery'/exp OR conversion*:ti,ab,kw OR convert*:ti,ab,kw	516107
	#3	'laparoscopic surgery'/exp OR laparoscop*:ti,ab,kw OR abdominal:ti,ab,kw	650334
	#4	#1 AND #2 AND #3 AND ((english)/lim OR (dutch)/lim) AND (2000-2021)/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)	233
	#5	('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 synthe*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthe*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthe*':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)	547139
	#6	('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	2534723
	#7	'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)	6404524
	#8	#4 AND #5 – <b>SR's</b>	22
	#9	#4 AND #6 NOT #8 – <b>RCT's</b>	54
	#10	#4 AND #7 NOT #8 NOT #9 – <b>Observationele studies</b>	131
#11	#8 OR #9 OR #10	207	
Medline (OVID)	<p>1 (exp Hysterectomy/ or hysterectom*.ti,ab,kf.) and benign*.ti,ab,kf. (3995)</p> <p>2 exp Conversion to Open Surgery/ or conversion*.ti,ab,kf. or convert*.ti,ab,kf. (416343)</p> <p>3 exp Laparoscopy/ or laparoscop*.ti,ab,kf. or abdominal.ti,ab,kf. (434429)</p>		

4	1 and 2 and 3 (213)
5	limit 4 to ((english or dutch) and yr="2000 -Current") (194)
6	(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/)) (482119)
7	(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/) (2089139)
8	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) (3654959)
9	5 and 6 (21) – <b>SR's</b>
10	(5 and 7) not 9 (29) – <b>RCT's</b>
11	(5 and 8) not 9 not 10 (124) – <b>Observationele studies</b>
12	9 or 10 or 11 (174)

## Overzicht modules ter commentaar in sets

Richtlijnmodule	Commentaarfase
<b>Premenstrueel syndroom (PMS)</b>	
PMS Module 1 Diagnostiek van het Premenstrueel Syndroom	apr 2022 (set 1)
PMS Module 2 Ovulatie remming door OAC bij vrouwen met PMS	apr 2023 (set 2)
PMS Module 3 en 4 Ovulatie remming door GnRH bij vrouwen met PMS	apr 2022 (set 1)
PMS Module 5 Behandeling met SSRI's bij vrouwen met PMS	apr 2023 (set 2)
PMS Module 6 Cognitieve gedragstherapie als behandeling bij vrouwen met PMS	apr 2022 (set 1)
PMS Module 7 Ovulatie remming door salpingo-oöfrectomie bij vrouwen met PMS	apr 2023 (set 2)
<b>Primaire amenorroe (PA)</b>	
PA Module 8 Aanvullend onderzoek (>diagnostiek bij adolescenten met PA)	apr 2023 (set 2)
PA Module 9 Gonadectomie (>behandelmogelijkheid patiënten met PA/DSD)	apr 2023 (set 2)
PA Module 10 Neovagina methoden (>behandelmogelijkheid bij patiënten met PA/DSD)	apr 2023 (set 2)
<b>Urine-incontinentie bij vrouwen (UI bij vrouwen)</b>	
UI Module 11 Medicatie bij aandrangincontinentie	apr 2023 (set 2)
UI Module 12 TENS en PTNS bij aandrangincontinentie	apr 2022 (set 1)
UI Module 13 Botulinetoxinezuur A bij aandrangincontinentie	apr 2023 (set 2)
UI Module 14 Chirurgische interventies bij vrouwen met stressincontinentie	apr 2023 (set 2)
<b>Hevig menstrueel bloedverlies (HMB)</b>	
HMB Module 15 Laparoscopische versus laparotomische myomectomie bij vrouwen met myomen	apr 2022 (set 1)
HMB Module 16 MRgFUS versus hysterectomie bij vrouwen met myomen	apr 2022 (set 1)
<b>Totaal ruptuur (TR)</b>	
TR Module 17 Endoanale echo en manometrie bij een volgende zwangerschap na eerdere totaal ruptuur	volgt (set 3)
TR Module 18 en 19 Counseling bij een volgende zwangerschap na eerdere totaal ruptuur	volgt (set 3)
TR Module 20 Routinematige episiotomie bij kunstverlossing ter voorkoming van totaal ruptuur	volgt (set 3)
TR Module 21 Preventieprogramma (training zorgverlener) ter voorkoming van totaal ruptuur	volgt (set 3)
<b>Laparoscopische hysterectomie (LH)</b>	
LH Module 22 Voorspellende factoren voor een succesvolle hysterectomie	apr 2023 (set 2)
LH Module 23 V-NOTES	apr 2022 (set 1)
LH Module 24 Converteren bij vaginale hysterectomie	apr 2022 (set 1)