本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。

**子宫内膜热灼治疗仪**

**临床研究豁免申报指南**

**定稿时间：1996年3月14日**

制定部门：

妇产科器械部

器械评估办公室HFZ-470

9200 Corporate Blvd

Rockville，MD 20850

（301）594-1180

**目录**

[I. 前言 4](#_Toc481769683)

[II. 器械设计与描述 4](#_Toc481769684)

[A. 器械描述 4](#_Toc481769685)

[B. 材料 4](#_Toc481769686)

[C. 生物相容性试验（用于有患者接触的器械） 2](#_Toc481769687)

[D. 软件 2](#_Toc481769688)

[III. 器械性能 3](#_Toc481769689)

[A. 设计标准 3](#_Toc481769690)

[B. 电气安全 3](#_Toc481769691)

[C. 电磁兼容性（EMC）提供： 3](#_Toc481769692)

[D. 系统级试验 3](#_Toc481769693)

[IV. 标签 3](#_Toc481769694)

[V. 制造 4](#_Toc481769695)

[VI. 灭菌 4](#_Toc481769696)

[A. 可重复使用的组件 4](#_Toc481769697)

[B. 一次性组件 5](#_Toc481769698)

[VII. 其他所需信息（812.20） 6](#_Toc481769699)

[A. 商业化 6](#_Toc481769700)

[B. 环境影响 6](#_Toc481769701)

[VIII. 所有既往研究摘要 6](#_Toc481769702)

[A. 体外和动物试验 6](#_Toc481769703)

[B. 临床试验 6](#_Toc481769704)

[IX. 可行性研究 - 安全性（子宫切除术前患者） 7](#_Toc481769705)

[A. 目的 7](#_Toc481769706)

[B. 患者人群的描述 7](#_Toc481769707)

[C. 研究计划 7](#_Toc481769708)

[D. 风险分析 8](#_Toc481769709)

[E. 知情同意书 8](#_Toc481769710)

[X. 可行性研究-有效性 8](#_Toc481769711)

[A. 目的 8](#_Toc481769712)

[B. 患者人群的描述 9](#_Toc481769713)

[C. 研究计划 9](#_Toc481769714)

[D. 风险分析 11](#_Toc481769715)

[E. 知情同意书 11](#_Toc481769716)

[XI. 安全性和有效性研究 11](#_Toc481769717)

[A. 目的 11](#_Toc481769718)

[B. 患者人群的描述 11](#_Toc481769719)

[C. 研究计划 12](#_Toc481769720)

[D. 风险分析 14](#_Toc481769721)

[E. 知情同意书 14](#_Toc481769722)

[F. 数据分析 14](#_Toc481769723)

[相关FDA文件 16](#_Toc481769724)

[参考文件 17](#_Toc481769725)

# 前言

本指南旨在确定器械评估办公室（ODE）在子宫内膜热灼治疗仪的研究器械豁免（IDE）申请中期望看到的要素。该组器械包括使用导电加热、RF能量、微波能量、冷冻手术等切除子宫内膜的新型器械，并且用户一旦开始就无法直接控制手术过程（即没有反馈）。重要的是要了解某些技术可能不需要本文中包含的所有信息，而其他技术可能需要超出本指导性文件范围的其他研究。

关于如何提交IDE申请的一般信息，请致电（800）638-2041或（301）443-6597联系器械与放射健康健康中心（CDRH）小型制造商服务组（DSMA）。FDA欢迎对本指导性文件草案提出意见，并将考虑所有科学上有效的临床前和临床要求规定的替代方案。还强烈建议，在提交原始IDE申请之前，新研究的申办方联系器械评估办公室（ODE）中的妇产科器械部门（OGDB），电话（301）594-1180。

# 器械设计与描述

## 器械描述

对器械设计的全面了解不仅在评估器械的功能特性方面，而且在评估器械的临床应用方面至关重要。提供器械的操作原理的简要概述。这应该包括：

* + 1. 完全尺寸的工程图
		2. 描述用户可访问的所有控件，包括︰
			1. 控制设置的范围
			2. 默认值（如果有）
		3. 框图（包括所有的温度监测和反馈电路）
		4. 所有组件的完整表征（例如，热电偶提供的工作范围和灵敏度）
		5. 样本（如果可行）或显示操作中的器械有辅助性的录像

## 材料

提供所有患者接触材料的完整列表，并提供讨论在相关情况下为什么对特定功能选择给定的材料。如果任何患者接触材料含有色素，则请提供以下信息：化学成分、颜色指数和颜色添加剂列表（来自21 CFR 73）。

## 生物相容性试验（用于有患者接触的器械）

提供生物相容性试验（在成品器械上进行），或与具有类似预期用途的合法上市器械中使用的材料相同的认证。用于生物相容性试验的样本的制备方式，应能反映实际使用条件（例如，如果该材料在使用过程中将加热至90℃，则在试验之前应将其加热至该温度）。试验应按照21 CFR 58的“药物非临床研究质量管理规范”（GLP）进行。

关于生物相容性的其他信息，请参阅蓝皮书备忘录《国际标准ISO-10993》的使用，医疗器械的生物学评价第1部分：评价和测试，可从DSMA获得。

## 软件

请提供描述软件开发生命周期和风险管理活动的文件。这应该包括：

* 1. 对软件生命周期中的软件开发活动和软件质量保证程序的描述。
	2. 系统和软件的要求和设计。这应包括：硬件要求、编程语言和程序大小以及软件功能要求。应明确指出安全性要求与危害性之间的可追溯性。
	3. 描述系统划分为功能单元的结构图。
	4. 单元、集成和系统级的验证和确认活动的描述，包括通过/失败标准以及系统级的功能试验计划。应证明危害性、安全性功能和试验之间的可追溯性。
	5. 验证和确认试验结果的总结应*足够详细，以证明在各种试验级别和系统级试验的结果满足软件要求*。
	6. 目前软件的版本号和日期，以及任何剩余的隐错或错误的列表。

关于软件文件的其他指南信息可以从《计算机控制医疗器械进行的510（k）审查的审查人员指南》中查到，其可从DSMA获得。

# 器械性能

## 设计标准

1. 为所有重要标准提供理由。例如，如果指定导管必须能够承受5 lbf的拉力，则请提供为什么5 lbf是适当的理由。
2. 系统级危害分析。确定每例潜在的危害事件、关注水平、此事件的控制方法、采取的纠正措施以及进行的测试和评估，以表明纠正措施有效。

## 电气安全

提供︰

1. 器械符合适用的电气安全标准的认证（如 IEC 601-1、 UL 544、 UL 2601）；或
2. 保证相似保护水平的试验结果。

## 电磁兼容性（EMC）提供：

1. 器械符合适用的EMC标准的认证（例如，IEC 601-1-2、IEC 801-2,3,4,5、CISPR 11）；或
2. 保证相似的保护水平的试验结果；或
3. 为什么不需要这些信息的理由（例如，由于器械设计或工作环境）。

## 系统级试验

提供系统级试验，证明器械按设计执行（例如，其加热至所需温度，热电偶准确记录温度等）。包括：

1. 试验方案和方法
2. 结果（包括原始数据的样本）
3. 结论

# 标签

提供所有器械标签的样本。标签必须包含以下信息（21 CFR 812.5）：

1. 制造商、包装商或经销商的名称和营业地址
2. 内容物的数量（如适用）
3. 使用说明
4. 再处理的说明（见第六部分）。
5. 描述所有相关的禁忌症、危害、不良反应、干扰物质或器械、警告和注意事项
6. 声明：“警告 - 研究器械，其研究使用受联邦法律限制”。

注：21 CFR 812.5（b）规定，研究器械的标签不得承担任何特定的虚假或具有误导性的描述，不得表示该器械用于正在研究的目的是安全有效。

# 制造

详细说明用于制造、加工、包装和存储器械的方法、设施和控制，以便一般熟悉药物生产质量管理规范（GMP）的人员可以对器械制造中使用的质量控制做出知情的判断。

1. 灭菌

旨在接触或进入无菌组织或正常无菌体腔（如子宫）的器械在使用前需要进行灭菌。

可重复使用的组件

提供关于再处理（清洁和消毒）器械的详细说明，包括任何组装/拆卸所需的说明。另外，在使用/重新使用之前，还应包括根据验证的感染控制程序对器械进行彻底清洁和灭菌的警告。

* + 1. 清洁说明应详细描述，使用刷子和洗涤剂/酶溶液手动清洁和冲洗器械的外表面和任何内部通道，以便使用后立即溶解并清除蛋白质性质的物质。清洁说明应通过通用名称（例如酶清洗溶液、蛋白质结合剂等）确定兼容的清洁溶液，并确定特别难以清洁的器械的任何区域以及任何指定的方法和必要的配件（例如，刷子）。
		2. 漂洗说明应包括用空气和水交替清洗所有内部通道（如适用）。
		3. 任何使用的液体灭菌剂必须由FDA确定和批准。一般提及的灭菌剂类别，例如2％戊二醛，目前是可接受的。说明书应建议，按照灭菌剂的标签（适当的时间和温度）将整个器械暴露在液体化学灭菌剂中。液体灭菌可以是手动或自动化，如果是自动化，则说明书必须为所有内部通道确定合适的适配器。
		4. 应根据需要推荐彻底的后期处理干燥说明，以便在再使用前减少再污染。说明书应包括在手动或自动再处理之后强制空气通过所有通道，以除去残留的冲洗水的步骤。
		5. 指定至少一种经过验证的灭菌方法，并确定应使用的具体参数（例如循环参数、曝气、特定液体灭菌剂、灭菌器装载等）。
		如果标签列出一种通用类型的灭菌程序，没有具体的循环参数，则申请人必须验证列出的一般程序的所有形式，例如“蒸汽灭菌”。
		6. 提供信息以帮助用户识别当器械可能受到再处理的不利影响时的任何情况或条件。该信息应解决材料与浸液的相容性。
		7. 提供关于申请人、其代理人或其他具有法律责任的个体签署的再处理说明的验证。

关于再处理的重要信息，请参阅草案《在医疗设施中可重复使用医疗器械的标签：FDA审查指南》（1995年3月）。本指南的副本可从DSMA获得。

## 一次性组件

1. 提供灭菌方法和无菌保证水平。
2. 确定用于验证灭菌程序的方法。如果该方法是一种标准的、公认的方法，则只需提供名称。如果不是，则请提供方案本身的副本。
3. 描述将保持无菌的包装系统。
4. 如果器械使用环氧乙烷灭菌，请确定环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇的残留物的最大含量。如果该器械采用辐射灭菌，则应确定辐射剂量。
5. 其他所需信息（812.20）

## 商业化

临床研究期间是否将指定器械出售给患者。如果出售给患者，则解释这不构成商业化的原因。

环境影响

提供：

* + 1. 描述制造和研究该器械的潜在环境影响的环境影响评估，或
		2. 根据“21CFR 25.24”，明确排除在该要求之外声明。
1. 所有既往研究摘要

## 体外和动物试验

提供所有体外（例如，切除子宫）和动物试验的完整描述。这应该包括：

* + 1. 模型选择的理由
		2. 将研究中使用的治疗参数与拟议用于人体的治疗参数进行比较
		3. 试验方案和方法
		4. 结果（包括原始数据的样本）
		5. 结论

**注：**在批准人体临床研究之前必须提交来自体外和动物试验的详细数据，证明该器械相对安全且功能正常。

临床试验

提供关于涉及器械的所有既往临床研究的以下信息：

1. 完整的参考书目，包括重要参考文件的副本
2. 未发布数据的摘要
3. 所有已知不良事件或器械故障的完整讨论
4. 可行性研究 - 安全性（子宫切除术前患者）

## 目的

可行性安全研究的目的是为了证明该器械在已经计划进行子宫切除术的数量有限的女性中的安全性。这涉及在切除手术过程中监测子宫壁内和浆膜表面的温度，一旦切除子宫就进行子宫的组织学检查。温度/时间参数或系统设计的重大变更可能需要通过其他可行性研究进行重新验证。

患者人群的描述

* + 1. 入选标准
			1. 被诊断为适合子宫切除术候选者的患者
			2. 子宫探子测量< 8 cm
			3. 其他器械的特定标准

**注：**如果安全性和有效性研究将包括既往进行子宫手术的女性（例如剖宫产术、子宫肌瘤切除术），则安全性研究应包括足够数量的既往进行过子宫手术的女性和既往未进行子宫手术的女性。

* + 1. 排除标准
			1. 活性盆腔炎
			2. psp涂片异常，除非得到适当评估
			3. 5年以内的妇科恶性肿瘤史
			4. 粘膜下肌瘤和息肉
			5. 纵隔子宫
			6. 既往子宫内膜切除术
			7. 妊娠
			8. 其他器械的特定标准

研究计划

1. 研究设计

这是一项有5-10例患者的单组研究。

1. 方案
2. 手术前评估应包括：
	* + - 1. 骨盆检查
				2. 巴氏涂片
				3. 妊娠试验
				4. 子宫内膜活检
3. 子宫内膜制备

所有患者均应接受激素预治疗，以使子宫内膜变薄，或立即进行手术前的D＆C。所有受试者应接受相同的预治疗方案。

1. 子宫内膜切除术方案
2. 提供用于切除术的程序。

切除参数应与安全性和有效性研究中使用的参数完全相同。如果没有，则应详细讨论为什么可行性研究的结果仍相关。

1. 应收集以下数据：

切除术过程中的温度测量，包括热电偶或其他温度测量器械的位置。

组织学，包括可见和显微。

热损伤的渗透深度。

1. 提供任何不良事件的完整讨论。
2. 随访

应根据子宫切除术的护理标准对患者进行随访。

风险分析

提供患者所有潜在风险的完整描述。

知情同意书

提供在研究期间将使用的知情同意书副本。贵公司可以咨询DSMA提供的“研究器械豁免手册”，以获得知情同意书相关的更多指南。

# 可行性研究-有效性

## 目的

本研究的目的是建立用于样本量计算的初步有效率，并支持开展全面的安全性和有效性研究。这是一项单组可行性研究，至少有20例女性是子宫内膜切除术的候选人。

注：可能接受既往收集的国外研究中心进行的研究数据，代替本项研究。在这种情况下，应提供以下信息：

* + 1. 研究设计概要
			1. 入选/排除标准
			2. 程序的详细描述 - 应与拟议的关键研究中提出的内容完全相同（第十一章）
			3. 随访程序
		2. 安全性和有效性数据的摘要
			1. 足够数量的患者
			2. 不良事件发生率低
			3. 合理的有效率

患者人群的描述

1. 入选标准
2. 由良性疾病导致的子宫出血，符合子宫出血过多的研究入选标准。（注：研究申办方负责确定和证明子宫出血过多的原因）。
3. 子宫探子测量< 12 cm
4. 其他器械的特定标准
5. 排除标准
6. 活性盆腔炎
7. 凝血缺陷或出血性疾病
8. 巴氏涂片异常，除非获得适当评估
9. 恶性病变，通过子宫内膜活检证实
10. 5年以内的妇科恶性肿瘤史
11. 粘膜下肌瘤和息肉
12. 纵隔子宫
13. 既往的子宫内膜切除术
14. 既往子宫手术，除非这些患者以前已被纳入安全性研究
15. 妊娠
16. 有将来生育的愿望
17. 其他器械的特定标准

研究计划

1. 研究设计
2. 假设

研究申办方必须确定适当的假设和研究终端。主要研究终端应该在性质上是定量的（例如，子宫出血减少、子宫出血消除（闭经）、血细胞比容增加）。然而，研究还应包括次要的生活质量终端。

1. 随访

在申报安全性和有效性研究的IDE之前，应向FDA提供“可行性 - 有效性”研究的六个月随访数据。*此外，所有患者应随访共2年（即申报前6个月以及申报后18个月）。一旦收集所有数据后，应向FDA提交最终报告。*

1. 方案
2. 手术前检查
3. 骨盆检查
4. 巴氏涂片
5. 妊娠试验
6. 红细胞比容
7. 诊断性宫腔镜检查与子宫内膜活检
8. 基线数据的收集

如果患者失血量用作研究终端，则应在切除术前三个月收集基线数据。

1. 子宫内膜制备

患者应接受激素预治疗，以使子宫内膜变薄，或立即进行手术前的D＆C。所有受试者应接受相同的预治疗方案。

1. 子宫内膜切除术

对每例患者提供以下信息：

* + - * 1. 用于切除术的程序。切除参数应与安全性和有效性研究中使用的参数完全相同。如果没有，则应详细讨论为什么结果仍相关。
				2. 不良事件
1. 随访

患者应按以下时间间隔接受随访检查：2周、3个月和6个月。研究申办方应考虑所有失访的患者。

风险分析

提供患者所有风险的完整描述。

知情同意书

提供在研究期间将使用的知情同意书副本。贵公司可以咨询DSMA提供的《研究器械豁免手册》，以获得知情同意书相关的更多指南。

# 安全性和有效性研究

## 目的

本研究的目的是获得支持PMA所需的安全性和有效性数据。

患者人群的描述

* + 1. 入选标准
			1. 由良性疾病导致的子宫出血，符合子宫出血过多并持续多个周期的研究入选标准。（注：研究申办方负责确定和证明子宫出血过多的原因。子宫内膜切除术的ACOG指南提供了一种可能的替代方案。）
			2. 既往使用口服避孕药或周期孕激素药物治疗失败。既往药物治疗失败的患者必须提供既往治疗记录。

***注：****该入选标准旨在将排卵障碍患者排除在研究之外，以便进行一项“更干净”的研究。一旦已经获得FDA批准，就不能反映器械的最终用途。*

* + - 1. 子宫探子测量< 12 cm
			2. 其他器械的特定标准
		1. 排除标准
			1. 活动性盆腔炎
			2. 凝血缺陷或出血性疾病
			3. 异常巴氏涂片，除非获得适当评估
			4. 恶性病变，通过子宫内膜活检证实
			5. 5年以内的妇科恶性肿瘤史
			6. 粘膜下肌瘤和息肉
			7. 壁间肌瘤
			8. 纵隔子宫
			9. 既往子宫内膜切除术
			10. 既往子宫手术，除非这些患者以前已被纳入安全性研究
			11. 妊娠
			12. 有将来生育的愿望
			13. 其他器械的特定标准

研究计划

1. 研究设计
2. 前瞻性、随机、受控
	* + - 1. 该研究应将研究器械与旨在用于子宫内膜切除术（例如电刀切除术、滚球切除术或激光烧蚀术）的合法上市的器械进行比较。对照组如假手术或D＆C是不能可接受。
				2. 描述用于确保在研究者之间对照手术的一致性的方法。应该选择单一对照手术，研究者必须具有认可的实施手术的能力。
				3. 多中心

该研究应在几个中心进行，每个中心每项手术至少有10例患者。

* + - * 1. 描述将用于最小化偏差的方法，包括：

患者选择过程的随机化

旨在防止“购物”式治疗的手术

1. 假设

研究申办方必须确定适当的假设和研究终端。主要研究终端应该在性质上是定量的（例如，子宫出血减少、子宫出血消除（闭经）、血细胞比容增加）。然而，研究还应包括次要的生活质量终端，基于规模的问卷调查。此外，申办方还应收集关于闭经率和未来外科手术需要的数据。

1. 研究受试者的数量
	* + - 1. 提供适当的统计理由
				2. 每个研究中心的数量足够 - 见上文C.1.a（2）。
2. 随访

在PMA批准之前，要求有12个月的随访数据。然而，获得所有受试者6个月的数据后，可以进行PMA申请。*此外，对所有患者应随访共3年（即，批准前1年，加上上市后2年）。批准后的数据收集应着重于重复消融或子宫切除术的需要 - 不需要收集定性失血数据。收集到所有数据后，最终报告应作为PMA的补充提交给FDA。*

1. 方案
2. 术前检查应包括：
3. 骨盆检查
4. 巴氏涂片
5. 妊娠试验
6. 红细胞比容
7. 子宫内膜活检
8. 通过以下之一进行子宫评估：诊断性宫腔镜检查、经阴道超声或子宫输卵管造影（HSG）
9. 基线数据的收集

如果患者失血量用作研究终端，则应在切除术前三个月收集基线数据。

1. 子宫内膜制备

两个研究组的患者应接受激素预治疗，以使子宫内膜变薄，或立即进行手术前的D和C。所有受试者应接受相同的预治疗方案。

1. 随访

患者应按以下时间间隔接受随访检查：

1. 2周
2. 骨盆檢查
3. 不良事件报告
4. 3个月
5. 骨盆檢查
6. 不良事件报告
7. 红细胞比容
8. 日记和生活质量的评估
9. 6个月
10. 骨盆檢查
11. 不良事件报告
12. 红细胞比容
13. 日记和生活质量的评估
14. 12个月
15. 不良事件报告
16. 日记和生活质量的评估

风险分析

提供患者所有风险的完整描述。

知情同意书

提供在研究期间将使用的知情同意书副本。贵公司可以咨询DSMA提供的“研究器械豁免手册”，以获得知情同意书相关的更多指南。

数据分析

作为PMA的一部分，应包括以下分析。

1. 患者树显示入组患者数、每个研究组中治疗的患者数以及在每个指定的随访间隔评估的患者数。
2. 每例治疗受试者的数据表。应提供纸质文件和PC格式的计算机磁盘（Excel，Quattro Pro或Lotus 1-2-3）。表中应包括以下信息：
3. 患者识别码
4. 年龄
5. 治疗部位
6. 对照或试验
7. 治疗日期
8. 是否偏离方案？如果是，则在其他地方描述。
9. 有无不良事件？如果是，则在其他地方描述。
10. 治疗前失血量（或其他主要终端）
11. 6个月失血量（或其他主要终端）
12. 12个月失血量（或其他主要终端）
13. 治疗前的生活质量
14. 6个月的生活质量
15. 12个月的生活质量
16. 治疗前血细胞比容
17. 6个月血细胞比容
18. 12个月血细胞比容
19. 是否需要其他的外科手术？
20. 是否在6个月时认为治疗是成功的？（是/否）
21. 是否在12个月时认为治疗是成功的？（是/否）
22. 样本原始数据（例如月经日记）
23. 统计分析（如适用）

# 相关FDA文件

以下相关文件可致电（800）638-2041或（301）443-6597从器械与放射健康中心（CDRH）小型制造商服务组（DSMA）获得。

蓝皮书备忘录《国际标准ISO-10993》的使用，医疗器械的生物学评价第1部分：评价和测试

计算机控制医疗器械进行的510（k）审查的审查人员指南

在医疗设施中标示可重复使用医疗器械的再处理：FDA审查员指南（1995年3月）

研究器械豁免手册

# 参考文件

Brill, A.I.(1995) What is the role of hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding?Clinical Obstetrics and Gynecology, 38(2), pp.319-345.

Chimbira, T.H.& A.C.Turnbull (1980) Relation between measured menstrual blood loss and patient’s subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 87, pp.603-609.

Copperman, A.B., DeCherney, A.H.& D.L.Olive (1993) A case of endometrial cancer following endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding, Obstetrics and Gynecology, 82, pp.640- 642.

DeCherney, A.H., Diamond, M.P., Lavy, G. & M.L.Polan (1987) Endometrial ablation for intractable uterine bleeding: hysteroscopic resection, Obstetrics and Gynecology, 70, pp.668-670.

Deeny, M. and J.A.Davis (1994) Amount of menstrual blood loss in women referred for endometrial ablation, European Journal of Obstetrics and Gynecology, 57, pp.179-180.

Eijkeren, M.A. et al (1986) The alkaline hematin method for measuring menstrual blood loss - a modification and its clinical use in menorrhagia, European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, 22, pp.345-351.

Erian, J. (1994) Endometrial ablation in the treatment of menorrhagia, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 101 (Supplement 11), pp.19-22.

Fraser, I. S. (1994) Menorrhagia - a pragmatic approach to the understanding of causes and the need for investigations, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 101 (Supplement 11), pp.3-7.

Fraser, I.S., Angsuwathana, S., Mahmoud, F. & S. Yezerski (1993) Short and medium term outcomes after rollerball endometrial ablation for menorrhagia, Medical Journal of Australia, 158, pp.454-457.

Fraser, I.S., McCarron, G. & R. Markham (1984) A preliminary study of factors influencing perception of menstrual blood loss volume, Obstetrics and Gynecology, 149, pp.788-793.

Garry, R., Shelley-Jones, D., Mooney, P. & G. Phillips (1995) Six hundred endometrial laser ablations, Obstetrics and Gynecology, 85, pp.24-29.

Garry, R. (1995) Good practice with endometrial ablation, Obstetrics and Gynecology, 85, pp.144-151.

Hallberg, L., Högdahl, A.-M., Nilsson, L, & G. Rybo (1966) Menstrual blood loss - a population study, Acta Obstet. et Gynecol.Scandinav., 45, 320-351.

Janssen, C.A.H., Scholtenm P.C.& A.P.M Heintz (1995) A simple visual assessment technique to discriminate between menorrhagia and normal menstrual blood loss, Obstetrics and Gynecology, 85, pp.977-982.

Jenkinson, C., Peto, V. & A. Coulter (1994) Measuring change over time: a comparison of results from global single item of health status and the multi-dimensional SF-36 health status survey questionnaire in patients presenting with menorrhagia, Quality of Life Research, 3, pp.317-321.

Lalonde, A. (1994) Evaluation of surgical options in menorrhagia, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 101 (Supplement 11), pp.8-14.

Lefler, H.T.& C.F.Lefler (1992) Ablation of the endometrium: three-year follow up for perimenstrual symptoms, Journal of Reproductive Medicine, 37(2), pp.147-150.

Lewis, B.V. (1994) Guidelines for endometrial ablation, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 101, pp.470-473.

Loffer, F. D. (1995) Good practice with endometrial ablation (letter), Obstetrics and Gynecology, 86(5).

Magos, A., Baumann, R., Lockwood, G.M.& A.C.Turnball (1991) Experience with the first 250 endometrial resections for menorrhagia, Lancet, 377, pp.1074-1078.

Newton, J., Barnard, G. & W. Collins (1977) A rapid method for measuring menstrual blood loss using automatic extraction, Contraception, 16(3), pp.269-282.

Onbargi, L.C., Hayden, R., Valle, R.F.& G.D.Priore (1993) Effects of power and electrical current density variations in an in vitro endometrial ablation model, Obstetrics and Gynecology, 82, pp.912-918.

Pinion, S.B. et al (1994) Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation, and transcervical endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding, British Medical Journal, 309(6960), pp.979-983.

Ramey, J.W. et al.(1994) The process of carcinogenesis for endometrial adenocarcinoma could be short: development of a malignancy after endometrial ablation, Obstetrics and Gynecology, 170, pp.1370-1371.

Ruta, D.A. et al.(1995) Assessment of patients with menorrhagia: how valid is a structured clinical history as a measure of health status?Quality of Life Research, 4, pp.33-40.

Scottish Hysteroscopy Audit Group (1995) A Scottish audit of hysteroscopic surgery for menorrhagia: complications and follow up, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 102, pp.249-254.

Shaw, R.W. (1994) Assessment of medical treatments for menorrhagia, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 101 (Supplement 11), pp.15-18.

Sørensen, S.S., Andersen, L.F.& G. Lose (1994) Endometriosis by implantation: a complication of endometrial ablation, Lancet, 343, p.1226.

Sporrong, T., Rybo, G. & L.A.Mattsson (1992) An objective and subjective assessment of uterine blood loss in postmenopausal women on hormone replacement therapy, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 99, pp.399-401.

Sutton, C.J.G.(1994) Thinning the endometrium prior to ablation:is it worthwhile?British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 101 (Supplement 10), pp.10-12.

Townsend, D.E. et al.(1993) Post-ablation-tubal sterilization syndrome, Obstetrics and Gynecology, 82, pp.422-424.

Treatment of dysfunctional uterine bleeding (letters) (1995) British Medical Journal, 310(9982), pp.801-804.

Valle, R.F.(1993) Endometrial ablation of dysfunctional uterine bleeding: role of GnRH agonists, International Journal of Gynecology and Obstetrics, 41, pp.3-15.

Velevil, P. et al (1995) Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States, Obstetrics and Gynecology, 86(5), pp.764-769.

Wathen, P.I., Henderson, M.C.& C.A.Witz.(1995) Abnormal uterine bleeding, Medical Clinics of North America, 79(2), pp.329-344.