

Format Uitgangsvraag / module voor richtlijndatabase

Leeswijzer:

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst.

Uitgangsvraag 3 (modulaire richtlijn Management rondom Menopauze)

Wat is de veiligheid van transdermaal estradiol in de behandeling van hinderlijke overgangsklachten bij patiënten met een hoog cardio/cerebrovasculair risicoprofiel?

Inleiding

Onderstaande alinea is een samenvatting van de NICE guideline voor de uitkomstmaat hart- en vaatziekten.

HST (hormoonsuppletie therapie), mits gestart voor het 60^e jaar, verhoogt het risico op hart- en vaatziekten niet, waarbij gebruik van alleen oestrogeen het risico mogelijk iets vermindert en het gebruik van preparaten gecombineerd met progestageen het risico mogelijk licht verhoogd. Orale HST geeft een zeer geringe verhoging van het risico op beroerte, onder de 60 jaar is die kans verwaarloosbaar klein. De aanwezigheid van risicofactoren voor HVZ is geen contra-indicatie voor HST, mits patiënten goed zijn ingesteld en onder controle. Voor verdere informatie verwijzen we naar <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/recommendations>.

De Guideline Development Group van de NICE guideline Menopause (2015) adviseert vrouwen te informeren over de risico's van HST. Het risico op cardio/cerebrovasculaire incidenten wordt met name bepaald door aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren.

Eerdere observationele studies lieten een mogelijk gunstig effect zien van estradiol-gebruik op het risico op cardiovasculaire ziekte ten opzichte van geen HST (Renoux, 2011). Meta-analyses van randomized controlled trials (RCT's) tonen echter een tot 30% verhoogd risico op CVA bij gebruik van orale estradiol en estradiol met progestagenen (Bath, 2005).

Mogelijk geeft transdermale toediening van estradiol niet dit verhoogde risico, gebaseerd op de hypothese dat bij deze toediening het first-pass-effect door de lever wordt vermeden. Oraal toegediend estradiol wordt voor een groot deel door de lever geïnactiveerd, waardoor hogere dosering nodig is. Daarnaast worden stollingsfactoren mogelijk geactiveerd door deze omzetting in de lever. Het risico op myocardinfarct is niet verhoogd bij oestrogeentherapie, bij gecombineerde oestrogeen-/progestageen-therapie is het risico mogelijk licht verhoogd.

Voor patiënten met reeds aanwezige cardiovasculaire risicofactoren is het van belang te weten of zij een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van cardio-cerebro-vasculaire events bij gebruik van transdermaal estradiol.

Aanbevelingen

Informeer patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel over niet-hormonale therapieën bij overgangsklachten.

Wees bewust dat de aanwezigheid van een cardiovasculair risico geen contra-indicatie is voor HST, mits optimaal behandeld.

Geef bij vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel en een indicatie voor HST de voorkeur aan transdermale toediening van HST.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van transdermaal estradiol in vergelijking tot geen behandeling op morbiditeit bij patiënten met een hoog cardio/cerebrovasculair risicoprofiel en hinderlijke overgangsklachten?

- P** Patiënte met metabool syndroom* en/of hypertensieve aandoening en indicatie HST vanwege hinderlijke overgangsklachten
- I** Transdermaal estradiol (met of zonder progestageen)
- C** Geen behandeling of niet-hormonale behandeling
- O** Morbiditeit en mortaliteit gerelateerd aan cardio-cerebrovasculair event

Definitie metabool syndroom werd in de search gedefinieerd volgens MESH-terminologie "A cluster of symptoms that are risk factors for cardiovascular diseases and Type 2 Diabetes mellitus. The major components of metabolic syndrome include abdominal obesity; atherogenic dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia, insulin resistance, a proinflammatory state and a prothrombotic state."

Definitie uitkomstmaten: cardio-cerebrovasculaire event werd gedefinieerd als: myocardinfarct, cerebrovasculair accident (CVA.), indicatie voor bypasschirurgie, angina pectoris, of Transient Ischemic Attack (TIA). Morbiditeit is een klacht en restverschijnsel gerelateerd aan deze events.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte mortaliteit (gerelateerd aan cardiovasculair event), myocardinfarct, cerebrovasculair accident (C.V.A.), en bypasschirurgie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en angina pectoris en Transient Ischemic Attack (T.I.A) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), en de Cochrane Library (via Wiley) is met relevante zoektermen gezocht naar veiligheid van transdermale oestrogeen toediening in vergelijking met geen therapie of placebo, bij patiënten met metabool syndroom en/of hypertensieve aandoening en indicatie voor HST vanwege hinderlijke overgangsklachten. Gezocht werd op reviews, clinical trials, case-control studies en cohortstudies.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuursearch leverde 130 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- studiepopulatie bestaande uit vrouwen met hinderlijke overgangsklachten waarbij de cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie en/of metabool syndroom) bekend waren;
- er werd een vergelijking gemaakt tussen transdermaal estradiol en geen behandeling, een placebo behandeling of een niet-hormonale behandeling;
- klinische uitkomstmaten werden gedefinieerd zoals in de studies aangegeven.

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 studie definitief geselecteerd.

Eén onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias-tabel.

Samenvatting literatuur

CVA

Er werd één case-control studie geïnccludeerd die het risico op CVA en mortaliteit na transdermale oestrogensuppletie bij vrouwen met hypertensie, diabetes en dislipidemie beschreef.

Canonico, 2016, voerde een nested case-control studie uit onder alle Franse vrouwen tussen 2009 en 2011, in de leeftijd van 51 tot 62 jaar. Deelnemers werden geïdentificeerd met behulp van de database van de Franse nationale zorgverzekering en nationale ziekenhuisdata. Vrouwen werden geëxcludeerd indien zij ziektes in de voorgeschiedenis hadden, een contra-indicatie voor HST of antistolling gebruikten. Er werden 3144 patiënten (cases) geïdentificeerd met een herseninfarct. Deze patiënten werden per case gematcht met <4 controles op leeftijd (<1 jaar verschil) en exact dezelfde postcode. In totaal werden 12.158 controles geïnccludeerd voor de analyse.

Van alle cases en controles werden HST-gebruik en onderliggende risicofactoren vastgelegd: HST-gebruik werd geclassificeerd naar toedieningsweg van het estradiol (oraal of transdermaal) en type progestageen. Voor deze uitgangsvraag werden uitkomsten geselecteerd van patiënten die transdermale oestrogenen voorgeschreven hadden gekregen. Hypertensie werd gedefinieerd als het gebruik van antihypertensiva, diabetes mellitus als het gebruik van anti-diabetes medicatie, en dislipidemie als het gebruik van cholesterolremmers.

Gebruik van progestageen werd niet beschreven per subgroep (hypertensie, diabetes mellitus en dislipidemie). De aanwezigheid van co-morbiditeit en andere risicofactoren werd niet duidelijk omschreven (Canonico et al, 2016).

Overige uitkomstmaten

Er zijn geen studies geïnccludeerd die het risico op mortaliteit, myocardinfaarct, bypasschirurgie, T.I.A. en angina pectoris beschreven.

Resultaten

CVA

Canonico, 2016, rapporteerde geen verschil in het risico op een herseninfarct bij gebruik van transdermale estradiol in vergelijking tot het niet gebruiken van oestrogenen voor vrouwen met hypertensie (OR 0,75; 95% BI 0,40-1,44), diabetes mellitus (OR 0,38; 95% BI 0,10-3,26) en dyslipidemie (OR 0,34, 95% BI 0,11-1,10).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat cardio-cerebrovasculair event is met één niveau verlaagd van laag naar zeer laag gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias); extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid). Belangrijkste biasfactor in de geïnccludeerde studie is de definitie van de risicofactoren. Hypertensie werd gedefinieerd als het gebruik van

antihypertensiva. Er is echter niet gecontroleerd of deze patiënten ook daadwerkelijk hypertensie hadden. Hierdoor is onduidelijk of de juiste patiënten geïnccludeerd zijn.

Conclusies

zeer laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat transdermaal oestradiol al dan niet in combinatie met progesteron het risico op CVA niet verhoogt in vergelijking tot geen oestradiolgebruik bij vrouwen die medicamenteus behandeld worden voor hypertensie, dyslipidemie of diabetes. Bron: Canonico, 2016
------------------------	--

Geen GRADE	Voor transdermale toediening van estradiol in deze risicogroep is nog onvoldoende evidence beschikbaar, maar er zijn aanwijzingen dat het gebruik van transdermaal estradiol het risico op CVA niet verhoogt.
-------------------	---

Overwegingen

De belangrijkste risicofactor voor het optreden van een cerebro/cardiovasculair event is het bestaan van cardiovasculaire risicofactoren (Bath, 2005). Naast de genoemde cardiovasculaire risicofactoren zijn er uiteraard ook bekende lifestyle factoren, die van invloed zijn op het risico op cerebro/vasculair incident. De belangrijkste hiervan is roken. Familiaire predispositie en lifestylefactoren worden niet gezien als een absolute contra-indicatie voor HST. Beide zijn niet meegenomen in de search, maar de werkgroep is van mening dat zij moeten worden meegenomen in de totale counseling.

Er kon slechts één studie geïnccludeerd worden die het risico op CVA bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel na transdermale toediening van estradiol vergelijkt met geen behandeling.

Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van resultaten van observationele studies op dit gebied. Renoux et al beschrijven in 2011 in een grote nested case-control studie de relatie tussen verschillende toedieningsvormen van HST en CVA. Lage dosis transdermale HST zorgde niet voor een verhoogd risico op CVA (OR 0,81, 95% BI 0,62-1,05), hoge dosis wel (OR 1,89, 95% BI 1,15-1,42). Orale toediening van estradiol is zowel in hoge als in lage dosis geassocieerd met een verhoogd risico op CVA (OR 1,28; 95% BI 1,15-1,42). Patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel werden hierin niet meegenomen.

Een vergelijkende studie tussen oraal en transdermaal estradiol bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel is helaas niet beschikbaar. Op basis van deze studie in de algehele populatie lijkt het risico van transdermale toediening lager, en dus mogelijk ook beter toepasbaar. De kwaliteit van de studie en daarmee de extrapoleerbaarheid van de uitkomsten is echter laag. Gezien het verhoogde risico beschreven in de WHI-trial bij orale estradiol zal een vergelijking tussen oraal en transdermaal toegediend estradiol bij deze hoog risico populatie ook niet meer plaatsvinden.

Gezien het ontbreken van goede evidence verdient transdermale toediening slechts een bescheiden plaats bij behandeling van overgangsklachten bij vrouwen met cardiovasculaire risicofactoren. De werkgroep is van mening dat counseling het belang van goede monitoring van de cardiovasculaire risicofactoren dient te benadrukken. Niet hormonale behandelingen zijn juist in deze groep patiënten een belangrijk alternatief. Deze worden besproken in uitgangsvraag 8. De werkgroep verwijst voor counseling naar de aanbevelingen bij deze uitgangsvraag

De werkgroep onderschrijft het advies van de NICE guideline dat HST bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel niet per definitie gecontra-indiceerd is, mits de onderliggende risicofactor goed onder controle is. De werkgroep is van mening dat indien patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel kiezen voor HST - wanneer andere therapieën onvoldoende effect hebben - de risico's van oraal estradiol besproken moeten worden (zie ook NICE guideline). De werkgroep benadrukt dat over toediening van transdermaal estradiol bij deze patiëntengroep weinig evidence voorhanden is, maar in de geselecteerde studie zijn aanwijzingen dat het risico op CVA bij de risicogroep niet verhoogd is bij transdermale toediening.

Aanbevelingen

Informeer patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel over niet-hormonale therapieën bij overgangsklachten.

Wees bewust dat de aanwezigheid van een cardiovasculair risico geen contra-indicatie is voor HST, mits optimaal behandeld.

Geef bij vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel en een indicatie voor HST de voorkeur aan transdermale toediening van HST.

BIJLAGEN

Kennislacunes

Het is nog onvoldoende onderzocht of gebruik van transdermale estradiol bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel tot meer cardio-/cerebrovasculaire incidenten leidt in vergelijking tot geen behandeling of behandeling met placebo of niet-hormonale therapie. In de toekomst zou hiertoe een RCT opgezet moeten worden waarin transdermaal en placebo met elkaar vergeleken worden in deze risicogroep.

Implementatie

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Informeer patiënten met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel over niet-hormonale therapieën bij overgangsklachten.	< 1 jaar	Onbekend		Angst bij professionals voor complicaties. Angst bij patiënten voor complicaties.	Publicatie richtlijn. Aanbevelingen samenvoegen met aanbevelingen niet hormonale therapie voor overzicht voor zorgverlener bij counseling. Verwijzing naar deze richtlijn bij NHG standaard hypertensie en NHG standaard overgangsklachten.	Publicatie op richtlijndatabase via NVOG Gynaecoloog	Aanbevelingen samenvoegen met aanbevelingen niet-hormonale therapie voor overzicht

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land m.b.t. de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheid draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Literatuur

[Effects of hormonal replacement therapy in postmenopausal hypertensive patients.](#)

Affinito P, Palomba S, Bonifacio M, Fontana D, Izzo R, Trimarco B, Nappi C.

Maturitas. 2001 Oct 31;40(1):75-83.

PMID: 11684376

[Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification.](#)

Bassuk SS, Manson JE.

Clin Chem. 2014 Jan;60(1):68-77. doi: 10.1373/clinchem.2013.202556. Review.

PMID: 24379312

[Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis.](#)

Bath PM, Gray LJ.

BMJ. 2005 Feb 12;330(7487):342. Epub 2005 Jan 7. Review.

PMID: 15640250

[The effect of hormone replacement therapy on diastolic left ventricular function in hypertensive and normotensive postmenopausal women.](#)

Beljic T, Babic D, Marinkovic J, Prelevic GM.

Maturitas. 1998 Jun 17;29(3):229-38.

PMID: 9699194

[Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy.](#)

Cannoletta M, Cagnacci A.

Int J Womens Health. 2014 Aug 11;6:745-57. doi: 10.2147/IJWH.S61685. eCollection 2014. Review.

PMID: 25143757

[Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen.](#)

Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, Elbaz A, Scarabin PY.

Stroke. 2016 Jul;47(7):1734-41. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013052. Epub 2016 Jun 2.

PMID: 27256671

[A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome.](#)

Chu MC, Cosper P, Nakhuda GS, Lobo RA.

Fertil Steril. 2006 Dec;86(6):1669-75. Epub 2006 Oct 30.

PMID: 17074346

[Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers.](#)

Chu MC, Cushman M, Solomon R, Lobo RA.

Am J Obstet Gynecol. 2008 Nov;199(5):526.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.033. Epub 2008 Jun 3.

PMID: 18511016

[\[Influence of hormone replacement therapy on the quality of life in postmenopausal women with hypertension\].](#)

Czarnecka D, Klocek M, Betkowska-Korpała B, Jankowski P, Olszanecka A, Kawecka-Jaszcz K.

Przegl Lek. 2000;57(7-8):397-401. Polish.

PMID: 11109313

[The effect of hormone replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women with hypertension.](#)

Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Olszanecka A, Dembińska-Kieć A, Malczewska-Malec M, Zdzienicka A, Guevara I.

Med Sci Monit. 2004 Feb;10(2):CR55-61.

PMID: 14737044

[Effects of short-term transdermal hormone replacement therapy on glycaemic control, lipid metabolism, C-reactive protein and proteinuria in postmenopausal women with type 2 diabetes or hypertension.](#)

Fenkci S, Fenkci V, Yilmazer M, Serteser M, Koken T.

<p>Hum Reprod. 2003 Apr;18(4):866-70. PMID: 12660287</p>
<p>Effects of hormone therapy on blood pressure. Issa Z, Seely EW, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G. Menopause. 2015 Apr;22(4):456-68. doi: 10.1097/GME.0000000000000322. Review. PMID: 25268408</p>
<p>EMAS position statement: managing obese postmenopausal women. Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rees M, Rozenberg S. Maturitas. 2010 Jul;66(3):323-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.03.025. Erratum in: Maturitas. 2011 Jun;69(2):e2. PMID: 20434858</p>
<p>HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. L'Hermite M. Climacteric. 2013 Aug;16 Suppl 1:44-53. doi: 10.3109/13697137.2013.808563. Review. PMID: 23848491</p>
<p>The risk of stroke in postmenopausal women receiving hormonal therapy. Lobo RA. Climacteric. 2009;12 Suppl 1:81-5. Review. PMID: 19811248</p>
<p>Current recommendations: what is the clinician to do? Manson JE. Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):916-21. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.043. Review. PMID: 24680650</p>
<p>Hormone therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke. Renoux C, Suissa S. Womens Health (Lond). 2011 May;7(3):355-61. doi: 10.2217/whe.11.28. Review. PMID: 21612355</p>

[Combined hormone therapy in postmenopausal women with features of metabolic syndrome. Results from a population-based study of Swedish women: Women's Health in the Lund Area study.](#)

Shakir YA, Samsioe G, Nerbrand C, Lidfeldt J; Women's Health in the Lund Area study. Menopause. 2004 Sep-Oct;11(5):549-55.

[New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation.](#)

Sitruk-Ware R.

Climacteric. 2007 Oct;10(5):358-70. Review.

PMID: 17852138

[Type and route of estrogen administration.](#)

Stevenson JC.

Climacteric. 2009;12 Suppl 1:86-90. Review.

PMID: 19811249

Evidencetabellen

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Canonic, 2016 [1]	<p>Type of study: Nested case-control</p> <p>Setting: Participants were identified using the French National Health Insurance database, which includes complete drug claims for the past 3 years and French National hospital data</p> <p>Study period: January 1, 2009, and December 31, 2011</p> <p>Source of funding The study was supported by National Institute of Health and Medical Research (INSERM) and Institute of Research in Public Health (IReSP) in France</p>	<p><u>Inclusion criteria cases:</u> French women first hospitalization for a stroke aged 51 to 62 years</p> <p><u>Inclusion criteria controls:</u> Per case, <4 controls were matched for < 1 year age banding and exact zip code.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Contraindication to HT use defined as a history of cardiovascular disease or gynecological cancers (breast, uterine, ovary), antithrombotic therapy during the 3 months before the event.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 3144 hospitalized IS patients 12 158 controls Mean age in both groups was 56 years.</p>	<p>HT users were classified according to route of estrogen administration (oral or transdermal) and type of concomitant progestogen (progesterone, pregnane derivatives, and nortestosterone derivatives).</p> <p>Cardiovascular risk factors were defined as Hypertension, diabetes mellitus and dislipidemia. Each identified as at least one reimbursement for the relevant medication during the 3 months before the index date.</p> <p>N total at baseline: 3137 patients on antihypertensive medication, 874 patients on antidiabetic medication 2083 patients on antidyslipidemia medication</p>	<p>Controls were randomly selected among healthy women who had never been hospitalized during the follow-up and who had no contraindication to HT use.</p>	<p>Not reported</p>	<p>Conditional logistic regression was used to estimate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI)</p> <p>Analyses were adjusted for hypertension, diabetes mellitus. The analyses were also adjusted for any long-term chronic diseases at the index date.</p> <p>Stratified analyses were conducted to assess the impact of cardiovascular risk factors</p> <p><u>Outcome measures</u> There was no association of IS with transdermal estrogene use in hypertensive patients. (OR 0.75, 95%CI 0.40-1.44).</p>	<p>Incomplete data on risk factors and co-morbidities: Diagnosis of cardiovascular risk factors was only based on medication prescription, not on actual diagnosis.</p> <p>Data on use of HT and/or antihypertensive medication, antidiabetes medication and anti dislipidemia medication were not available. Only prescription.</p>

						<p>There was no association of IS with transdermal estrogene use in patients with diabetes mellitus. (OR 0.38, 95%CI 0.10-3.26).</p> <p>There was no association of IS with transdermal estrogene use in patients. With dislipidaemia (OR 0.34, 95%CI 0.11-1.10).</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Canonico 2016	Unlikely	Unlikely	Unclear	Likely

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Affinito 2001	Niet juiste uitkomstmaat
Bassuk 2014	Niet juiste study design
Beljic 1998	Niet juiste uitkomstmaat
Cannoletta 2014	Niet juiste uitkomstmaat
Chu 2006	Niet juiste uitkomstmaat
Chu 2006	Niet juiste uitkomstmaat
Czarnecka 2000	Niet juiste uitkomstmaat
Czarnecka 2004	Niet juiste uitkomstmaat
Fenkci 2003	Niet juiste uitkomstmaat
Issa 2015	Niet juiste uitkomstmaat
Lambrinoudaki 2010	Niet juiste study design
L'Herminte 2013	Niet juiste patiënten populatie
Lobo 2998	Niet juiste patiënten populatie
Manson 2014	Niet juiste patiënten populatie
Shakir 2014	Niet juiste uitkomstmaat
Sitruk-Ware 2007	Niet juiste uitkomstmaat
Stevenson 2009	Niet juiste study design

Zoekverantwoording

("Menopause"[Mesh] OR "Climacteric"[Mesh:NoExp] OR menopaus*[tiab] OR climacteric*[tiab]) AND ("Metabolic Syndrome X"[Mesh] OR "Hypertension"[Mesh] OR metabolic[tiab] OR hypertens*[tiab] OR high blood pressure*[tiab]) AND ("Hormone Replacement Therapy"[Mesh] OR hormone replacement[tiab] OR hrt[tiab] OR ert[tiab] OR ht[tiab] OR mht[tiab] OR estrogen*[tiab] OR oestrogen*[tiab] OR estradiol[tiab] OR oestradiol[tiab] OR estrone[tiab] OR oestrone[tiab]) AND ("Administration, Cutaneous"[Mesh] OR cutaneous administr*[tiab] OR dermal administr*[tiab] OR skin administrat*[tiab] OR transdermal*[tiab] OR transcutaneous*[tiab] OR "Transdermal Patch"[Mesh] OR "Skin Absorption"[Mesh]). MedLine database en Cochrane Library.

© juni, 2018 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

Colofon

NVOG, Postbus 20075, 3502 LB Utrecht, <http://www.nvog.nl/>

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen(modules), modelprotocollen, leidraden etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).