

## **Format Uitgangsvraag / module voor richtlijndatabase**

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.

### **Uitgangsvraag 4 (modulaire richtlijn Management rondom Menopauze)**

Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokale vaginale langdurige behandeling (>3 maanden) met oestrogeen in vergelijking met geen of een niet-hormonale behandeling bij patiënten met klachten van urogenitale atrofie?

#### **Inleiding**

De Guideline Development Group van de NICE guideline Menopause (2015) concludeert dat vanwege het feit dat vaginale oestrogeenbehandeling effectief is voor de behandeling van urogenitale atrofie, deze therapie aangeboden moet worden aan postmenopauzale vrouwen met klachten, zoals vaginale droogheid, branderigheid, dyspareunie en frequente cystitis. De behandeling met lokale oestrogenen leidt pas tot een gunstig effect na twee tot drie maanden, echter de symptomen kunnen terugkeren na het stoppen van de oestrogeenbehandeling. De effecten op de lange termijn (>1 jaar) zijn onbekend. Derhalve is er behoefte om de kennis m.b.t. de effectiviteit en veiligheid van langdurige vaginale oestrogeenbehandeling ter voorkoming van klachten van urogenitale atrofie te vergroten.

#### **Aanbevelingen**

Geef aan dat bij een enkelvoudige klacht van urogenitale atrofie er geen voorkeursbehandeling is, maar laat de beslissing over aan de patiënte.

Bied vaginale oestrogeenbehandeling aan bij twee of meer klachten van urogenitale atrofie.

- Geef bij voorkeur vaginaal estriol.
- Leg uit dat vaginaal oestrogeen met of zonder hydraterende middelen gebruikt kan worden.
- Leg uit dat klachten van urogenitale atrofie vaak terugkomen na het stoppen van de behandeling.
- Leg uit dat bijwerkingen zelden voorkomen maar vaginaal bloedverlies gemeld dient te worden aan de behandelend arts.
- Leg uit dat er geen gegevens beschikbaar zijn over risico's van vaginaal oestrogeenbehandeling langer dan 1 jaar.

## **Zoeken en selecteren**

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

Wat is de effectiviteit en veiligheid van lokale vaginale langdurige behandeling (> 3 maanden) met oestrogeen in vergelijking met geen of een niet-hormonale behandeling bij patiënten met klachten van urogenitale atrofie?

- P Patiënte met klinisch relevante klachten van urogenitale atrofie  
I Vaginaal estrogeen  
C Geen behandeling of niet-hormonale behandeling  
O Effectiviteit: verbetering van de klachten van urogenitale atrofie (o.a. urineweginfectie, seksueel functioneren), bijwerkingen (postmenopauzaal vaginaal bloedverlies) en complicaties (endometriumhyperplasie/-carcinoom, borstkanker)

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte verbetering van de klachten van urogenitale atrofie, bijwerkingen (postmenopauzaal bloedverlies) en complicaties (endometriumhyperplasie/carcinoom, borstkanker) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar ging uit van de in de studies gebruikte definities voor urogenitale atrofie. In de literatuur worden verschillende definities gehanteerd voor de beschrijving van klachten van urogenitale atrofie, welke het gevolg zijn van lage oestrogeenspiegels in de postmenopauze. Voor de beantwoording van de uitgangsvraag zijn de volgende symptomen geëvalueerd: genitale klachten (droogheid vagina of vulva, branderig of pijnlijk gevoel, dyspareunie) en klachten lagere urinewegen (dysurie, hevige aandrang, frequente mictie).

### *Per uitkomstmaat:*

De werkgroep definieerde a priori geen klinisch (patiënt) relevant verschil voor de uitkomstmaten.

### *Zoeken en selecteren (Methode)*

In de databases Medline (via OVID), EMBASE (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde studies en observationeel onderzoek, welke na 2000 en tot maart 2016 zijn verschenen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 392 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Studiepopulatie bestaande uit vrouwen met klachten van urogenitale atrofie;
- Er werd een vergelijking gemaakt tussen vaginaal oestrogeen en geen behandeling of een niet-hormonale behandeling;
- Effectiviteit, bijwerkingen en complicaties als uitkomstmaten.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 60 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 58 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en twee studies definitief geselecteerd.

Voor de inhoud van deze module is als internationale standaard de NICE guideline Menopause 2015, voor behandeling van overgangsklachten incl. urogenitale atrofie, gehanteerd. Evidencetabellen van individuele studies over urogenitale atrofie zijn opgenomen in appendix H van de NICE guideline Menopause.

### **Samenvatting literatuur**

#### *Beschrijving studies*

Twee systematische reviews zijn gebruikt om antwoord te geven op de zoekvraag. [Weber 2015, Rahn 2014]. De uitkomstmaten effectiviteit, bijwerkingen en complicatie worden hierin uitgewerkt.

Het was niet mogelijk om een zuivere meta-analyse uit te voeren o.a. vanwege het verschil in de definitie van urogenitale atrofie, grote verschillen in uitkomstmaten m.b.t. klachten van de bekkenbodem en grote variëteit aan vaginale oestrogeen preparaten (o.a. estriol, estradiol, geconjugeerde oestrogenen), applicatie en doseringen, welke niet apart beoordeeld konden worden.

Voor de uitkomstmaten van de individuele studies wordt verwezen naar appendix 2 van dezelfde publicatie.

In de systematische review van **Weber, 2015**, zijn alle gerandomiseerde gecontroleerde studies naar vaginale atrofie geanalyseerd bij postmenopauzale vrouwen met vaginale oestrogeenbehandeling over een periode van tenminste 12 weken. De literatuursearch includeerde publicaties tot mei 2014 en betrof in totaal 32 studies met meer dan 6.500 deelnemers. De behandeling duurde 12 weken tot 12 maanden en de uitkomstmaat was subjectieve effectiviteit, zoals:

- vaginale droogheid, jeuk/irritatie, dyspareunie en pijnlijkheid;
- most bothersome symptom (MBS) d.w.z. meestal de vier reeds genoemde symptomen (vaginale droogheid, jeuk/irritatie, dyspareunie en pijnlijkheid);
- de urogenitale score d.w.z. mictiefrequentie, hevige aandrang, dyspareunie en vaginale droogheid (zie ook appendix);
- de total score index van vaginale atrofie d.w.z. symptomen van patiënte in combinatie met gynaecologisch onderzoek of de klinische beoordeling van vaginawand in combinatie met vaginal physical examination score;
- Vaginal Health Index/Vaginal Dryness Index of de Genital Health Clinical Evaluation (zie ook appendix).

Voor de kwantitatieve analyse waren 24 studies geschikt, omdat acht studies onvoldoende gedetailleerde gegevens rapporteerden (Bachmann 2008, Bachmann 2009, Barentsen 1997, Bruno 2012, Bygdeman 1996, Cano 2012, Capobianco 2012, Capobianco 2014, Caspar 1999, Dessole 2004, Dugal 2000, Eriksen 1992, Freedman

2009, Giesser 2012, Gupta 2008, Henriksson 1994, Manonai 2001, Melis 1997, Nachtigall 1994, Raghunandan 2010, Rioux 2000, Simon 2008, Simunic 2003, Weisberg 2005).

Een systematische review van de literatuur met vergelijkende studies is verricht voor de behandeling van Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) met vaginaal oestrogeen [Rahn 2014]. In de literatuur worden verschillende definities gehanteerd voor de beschrijving van klachten van urogenitale atrofie, welke het gevolg zijn van lage oestrogeenspiegels tijdens de postmenopauze. Sinds 2014 wordt de internationale term Genitourinary Syndrome of Menopause hiervoor gebruikt. Klachten gerelateerd aan GSM zijn: vaginale droogheid, branderig of pijnlijk gevoel, dyspareunie, dysurie, verhoogde mictiefrequentie, hevige aandrang en urineweginfecties. Er werd een systematische search uitgevoerd van publicaties tot april 2013. Rahn, 2014, beschreef effectiviteit, bijwerkingen en complicaties van vaginale oestrogeentherapie. De systematische review van Rahn 2014 evalueerde 14 studies (n=4.232 vrouwen) waarbij vaginaal oestrogeen met placebo of geen behandeling vergeleken werd, 18 studies (n=2236 vrouwen) waarin verschillende vaginale oestrogenen met elkaar vergeleken werden en vijf studies waarbij vaginaal oestrogeen met een systemische oestrogeenbehandeling (n=226 vrouwen) vergeleken werd. In vijf studies (n=264 vrouwen) werd vaginaal oestrogeen vergeleken met vaginaal hydraterend middelen zonder hormonen of glijmiddel.

De studieduur was in 24 studies 12 weken en in zes studies oplopend tot 52 weken.

De uitkomstmaten van placebogecontroleerde studies bij vrouwen met GSM zijn samengevat in tabel 1 van de publicatie. Er is geen risk of bias-tabel beschreven of statistische analyse met risk ratio's uitgevoerd in deze systematische review.

## Resultaten

### *Effectiviteit*

Weber, 2015, beschreef dat vaginaal oestrogeen een statistisch significante verbetering op symptomen en tekenen van vaginale atrofie gaf ten opzichte van placebo. Dit werd beoordeeld op basis van 15 studies en na 12 tot 52 weken behandeling. De beoordeling betrof vaginale droogheid, pijn/branderigheid, petechiën, recidiverende vaginitis, vaginale atrofie, totale index score vaginale atrofie, dyspareunie, most bothersome symptom (MBS), intensity (VAS), urogenitale score (mictiefrequentie, hevige aandrang, dyspareunie, vaginale droogheid). Doordat zowel objectieve als subjectieve uitkomsten verschillend gemeten zijn, was groepering van studies niet mogelijk en zijn analyses per studie verricht (Weber 2015 S2 Appendix analyse 1-25).

Weber, 2015, rapporteerde dat het effect van oestrogeenbehandeling op vaginale klachten groter was dan van niet-hormonale behandeling (twee studies, 12 weken behandeling, Nachtigall 1994 n=30, Bygdeman 1996 n=37). Vaginaal oestrogeen vs niet-hormonale vaginale gel resulteerde na 12 weken in een gemiddelde pH-daling van -0.10 (95 % BI -0,54 – 0,35), Nachtigall 1994 vaginaal oestrogeen versus niet-hormonale

vaginale gel resulteerde na 12 weken in een gemiddeld verschil van de uitkomstmaten vaginale vochtigheid: 1,04 (95 % BI 0,66-1,42), hoeveelheid vaginaal vocht: 1,04 (95 % BI 0,62 – 1,46), vaginale elasticiteit: 1,10 (95 % BI 0,66-1,54). Bygdeman 1996 rapporteerde voor de uitkomstmaat vaginale droogheid een index van 4,46 (95 % BI 2,76-6,16).

In zeven studies van **Weber, 2015**, (Gypta 2008, Weisberg 2005, Barentsen 1997, Ayton 1996, Nachtigall 1995, Henriksson 1994, Casper 1999, Manonai 2001, Rioux 2000) werd een vergelijking gemaakt tussen de vaginale ring met oestrogeen in verschillende doseringen en andere toedieningsvormen van vaginaal oestrogeen. In twee studies werden vaginaal estradiol tablet 25 mcg en vaginale crème met geconjugeerde oestrogenen beschreven, waarbij de behandelingsduur varieerde van 12 tot 48 weken. Er werd geen verschil in uitkomstmaten gevonden tussen de oestrogeenbehandelingen, echter de groepsgrootte in de studies, waarbij vaginale oestrogenen onderling werden vergeleken, was beperkt tot max. 165 deelnemers per studie.

Het effect van vaginaal oestrogeen op vaginale droogheid was dosisafhankelijk in twee van vijf studies (Dugal 2000 n=74, Bruno 2012 n=64).

In de studie van Bachmann 2008 is vaginaal estradiol 10 mcg vergeleken met 25 mcg. De vergelijking tussen deze twee doseringen was niet geschikt voor data-analyse in de review van Weber 2015. De laagst effectieve oestrogeen dosis voor vaginaal gebruik bij klachten ten gevolge van vaginale atrofie is niet onderzocht.

Het effect van vaginaal oestrogeen in combinatie met bekkenbodemspieroefeningen was groter dan van vaginaal oestrogeen alleen na zes maanden behandeling (Capobianco 2012, n=206, vaginale droogheid gemiddeld verschil 2,56 (95 % BI 1,89-3,47, vaginale atrofie 0,68 (95 % BI 0,44-1,04), dyspareunie 3,80 (95 % BI 2,31-6,26), karyo-pyknotische index 2,28 (95 % BI 1,68-2,88), pH-daling 0,28 (95 % BI 0,07-0,49)). Het effect van vaginaal oestrogeen in combinatie met bekkenbodemspieroefeningen én vaginale toediening van lactobacillus acidophilus was groter dan van vaginaal oestrogeen in combinatie met bekkenbodemspieroefeningen na zes maanden behandeling (Capobianco 2014, n=136, vaginale droogheid 0,54 (95 % BI 0,23-1,27), vaginale atrofie 0,53 (95 % BI 0,24-1,17), dyspareunie 0,32 (95 % BI 0,16-0,63), karyo-pyknotische index 2,23 (95 % BI 1,41-3,05), pH daling -0.54 (-0.77,-0.31)).

De forest plots van alle behandelingen staan beschreven in Appendix 2, Analysis 1-62 van de publicatie van Weber 2015. In de meeste studies was de behandelingsduur 12 weken.

**Rahn, 2014**, rapporteerde het effect van vaginaal oestrogeen op GSM-symptomen van urogenitale atrofie, zoals vaginale droogheid, branderig of pijnlijk gevoel, dyspareunie, dysurie, mictiefrequentie, hevige aandrang en urineweginfecties. In deze review werd niet naar verschillende oestrogenen gekeken.

GSM-symptomen van urogenitale atrofie, met inbegrip van dyspareunie, mictiefrequentie, hevige aandrang, nycturie en stress urine-incontinentie verbeterden met vaginaal oestrogeen. Bovendien was er een afname van urineweginfecties.

Er was geen bewijs voor een verschil in effect tussen vaginaal oestrogeen en een niet-hormonale behandeling (hydraterend middel of glijmiddel) bij de aanwezigheid van één enkele klacht van urogenitale atrofie (vaginale droogheid, dyspareunie, jeuk of branderig gevoel, dysurie of aandrang tot urineren). Echter bij méérdere klachten van urogenitale atrofie ( $\geq 2$  klachten van vaginale droogheid, dyspareunie, jeuk of branderig gevoel, dysurie of aandrang tot urineren) was de behandeling met vaginaal oestrogeen effectiever dan met een niet-hormonale behandeling.

#### *Bijwerkingen*

**Weber, 2015**, rapporteerde geen verschil in bijwerkingen tussen vaginale oestrogeen behandeling en placebo of niet-hormonale vaginale behandeling.

**Rahn, 2014**, beschreef geen verschil in bijwerkingen tussen vaginaal oestrogeen, geen behandeling of een niet-hormonale behandeling.

#### *Complicaties*

In de systematische review van **Weber, 2015**, is geen analyse verricht naar het optreden van complicaties (endometriumhyperplasie of -carcinoom of borstkanker) na vaginale oestrogeenbehandeling bij urogenitale atrofie.

##### *1. Endometriumhyperplasie*

**Rahn, 2014**, rapporteerde dat in zes placebo-gecontroleerde studies (Bachmann 2008, Bachmann 2009, Cordozo 2001, Foidart 1991, Freedman 2009, Simon 2008) endometriumbiopsen werden verricht, waarbij in totaal  $n=600$  vrouwen met vaginaal oestrogeen behandeld werden. In deze groep vrouwen is na één jaar vaginaal oestrogeenbehandeling één geval van endometriumcarcinoom vastgesteld (0,17%), echter er was geen baseline-biopsie uitgevoerd.

In 10 studies (Ayton 1996, Bachmann 1997, Barentsen 1997, Dugal 2000, Kicovic 1980, Manonai 2001, Mattsson 1989, Mettler 1991, Rioux 2000, Trevoux 1982) waarin het ene vaginale oestrogeenpreparaat werd vergeleken met het andere vaginale oestrogeen zijn endometriumbiopsen uitgevoerd. Endometriumafwijkingen waren zeldzaam en beperkt tot één studie (Bachmann 2008) waarin, na 12 weken onder 165 deelnemers, twee gevallen van endometriumhyperplasie met atypie werd geconstateerd (1,2%).

##### *2. Borstkanker*

In de studies die zijn geëvalueerd in de review van **Rahn, 2014**, met een follow-up van maximaal 12 maanden, is geen borstkanker gerapporteerd. Serumoestradiol bleef binnen normale postmenopauzale waarden ( $<120$  pmol/l) bij gebruik van vaginaal oestrogeen met uitzondering van hoge doseringen vaginaal geconjugeerde oestrogenen (niet in Nederland verkrijgbaar). Het feit dat de serum-oestradiolspiegel binnen normale postmenopauzale waarden bleef onder toediening van vaginaal oestrogeen, maakt de stelling aannemelijk dat deze behandeling geen verhoogd risico op borstkanker geeft. De serum-oestradiolspiegels werden niet gemeten vanwege de beperkte validiteit en

relevantie ten gevolge van de korte halfwaardetijd en geringe affiniteit voor de oestrogeenreceptoren.

### **Bewijskracht van de literatuur**

Gezien de beperkingen in studieopzet met betrekking tot de geïncludeerde studiepoulatie (verschillen in uitkomstmaten van urogenitale klachten en diversiteit van oestrogeenpreparaten, risk of bias en inconsistentie) en imprecisie (< 300 cases) is de bewijskracht voor de uitkomstmaat *verbetering van klachten* van urogenitale atrofie bij langdurige behandeling (>3 maanden) met vaginaal oestrogeen ten opzichte van vrouwen met klachten van urogenitale atrofie die geen vaginaal oestrogeen gebruikten laag.

Gezien de beperkingen in studieopzet met betrekking tot de geïncludeerde studiepoulatie (risk of bias) en imprecisie (<300 cases) en de gebruiksduur van 12 weken in de meeste studies is de bewijskracht voor de uitkomstmaat *bijwerkingen* bij gebruik van langdurige behandeling (>3 maanden) met vaginaal oestrogeen door vrouwen met klachten van urogenitale atrofie ten opzichte van vrouwen met klachten van urogenitale atrofie die geen vaginaal oestrogeen gebruikten laag.

Gezien de beperkingen in studieopzet met betrekking tot de geïncludeerde studiepoulatie (risk of bias) en imprecisie (< 300 cases) en de gebruiksduur van 12 weken in de meeste studies is de bewijskracht voor de uitkomstmaat *complicaties* (endometriumhyperplasie of -carcinoom) bij gebruik van langdurige behandeling (>3 maanden) met vaginaal oestrogeen door vrouwen met klachten van urogenitale atrofie ten opzichte van vrouwen met klachten van urogenitale atrofie die geen vaginaal oestrogeen gebruikten laag. Voor de uitkomstmaat complicatie borstkanker kan geen GRADE worden gegeven.

### **Conclusies**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| <b>Laag<br/>GRADE</b> | <p>Het gebruik van lokale vaginale oestrogeen gedurende &gt;3 maanden lijkt effectief voor de behandeling van klachten van urogenitale atrofie (bij <math>\geq 2</math> klachten van vaginale droogheid, dyspareunie, jeuk of branderig gevoel, dysurie of aandrang tot urineren) in vergelijking tot vrouwen met meerdere klachten van urogenitale atrofie die geen behandeling of een niet-hormonale behandeling gebruiken.</p> <p>Bronnen: Rahn 2014, Weber 2015</p> |
|-----------------------|---|

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>Laag<br/>GRADE</b> | <p>Het gebruik van lokale vaginale oestrogeen gedurende &gt;3 maanden voor de behandeling van klachten van urogenitale atrofie leidt niet tot meer bijwerkingen in vergelijking tot vrouwen met klachten van urogenitale atrofie die geen behandeling of een niet-hormonale behandeling gebruiken.</p> <p>Bronnen: Rahn 2014, Weber 2015</p> |
|-----------------------|--|

|                       |  |
|-----------------------|--|
| <b>Laag<br/>GRADE</b> | <p>Het gebruik van lokale vaginale oestrogeen gedurende &gt;3 maanden voor de behandeling van klachten van urogenitale atrofie leidt zelden (0-1,2%) tot complicaties (endometriumhyperplasie of -carcinoom).</p> <p>Rahn 2014</p> |
|-----------------------|--|



### *Overwegingen*

Er is geen literatuur beschikbaar over de laagst mogelijke effectieve vaginale oestrogeendosering. Er zijn geen publicaties in deze literatuursearch gevonden met gerandomiseerde onderzoeken over de vaginale oestrogenen die in Nederland worden gebruikt (estriol ovule 0.5 mg, estriol crème 1 mg/g of estradiol 10 mcg). De gebruikelijke dosering voor vaginaal oestrogeen is dagelijkse toediening gedurende twee weken en daarna een onderhoudsschema van twee keer per week. Er is geen maximale gebruiksduur vastgesteld, omdat gegevens met betrekking tot effectiviteit en veiligheid na 12 maanden behandeling ontbreken. In gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (Weber 2015, Cochrane 2016) verbeterde een lage dosis vaginaal oestrogeen binnen 12 weken vaginale symptomen (vaginale droogheid of dyspareunie) en dit effect houdt aan zolang (een onderhoudsdosis van) oestrogeen gebruikt wordt. In de Cochrane review van 2016, welke gepubliceerd is na onze literatuursearch, is berekend dat de kans op verbetering met placebo 29% (subjectief door patiënte) en 26% (objectief door arts) is en met vaginale oestrogeen tabletten 80% tot 87% (subjectief door patiënte) en 79% tot 85% (objectief door arts) is.

Vaginale atrofie (vaginale droogheid, pijnlijkheid, irritatie en dyspareunie) is een belangrijke oorzaak van afgenomen kwaliteit van leven van postmenopauzale vrouwen van alle leeftijden, vanwege oestrogeentekort van het weefsel van de vulva en vagina (Cochrane 2016). De Guideline Development Group van de NICE Guideline Menopause (2015) concludeert dat vanwege het feit dat vaginale oestrogeenbehandeling effectief is voor de behandeling van urogenitale atrofie en dat het veiligheidsprofiel (< 12 maanden) gunstig is, deze therapie aangeboden moet worden aan postmenopauzale vrouwen met deze klachten. [NICE Guideline Menopause 2015] Lokale oestrogeenbehandeling is in Nederland alleen beschikbaar in de vorm van vaginale estriol crème of ovule of estradiol tablet. Andere oestrogenen, andere applicatievormen en andere doseringen zijn in Nederland niet beschikbaar.

De verschillende vaginale oestrogenen hebben een vergelijkbaar effect. Patiënten met twee of meer symptomen van vulvovaginale atrofie verbeteren aanzienlijk met vaginale oestrogenen ten opzichte van niet-hormonale opties, maar patiënten met één urogenitale klacht of minimale klachten hadden dezelfde verbetering met oestrogeen als met niet-hormonale behandeling. Hydraterende middelen kunnen alleen of met lokale oestrogeentherapie gebruikt worden.

De behandeling met lokale oestrogenen geeft geen permanente verbetering van urogenitale atrofie en de symptomen kunnen terugkeren na het stoppen van de oestrogeenbehandeling. Lange termijn studies (> 1 jaar vaginale oestrogeenbehandeling) ontbreken, echter het is niet aannemelijk dat langer gebruik bijwerkingen geeft, vanwege de lage systemische absorptie. Daarom kunnen vrouwen met een contra-indicatie voor systemische HST wel behandeld worden met vaginaal estriol. Ook vrouwen met systemische HST die klachten hebben van urogenitale atrofie kunnen baat hebben bij additief vaginaal oestriol (NICE guideline 2015). Voor de complicaties op langere termijn zijn de resultaten voor endometriumhyperplasie/-

carcinoom en borstkanker onderzocht. Voor vrouwen met een voorgeschiedenis van borst- of endometriumkanker wordt in oncologische richtlijnen afgeraden van elke vorm van oestrogeen toediening. Vanwege het ontbreken van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar het effect van vaginaal oestrogeen op het risico van recidief endometriumcarcinoom, bij postmenopauzale vrouwen blijft het gebruik van vaginaal oestrogeen controversieel en afhankelijk van de ernst van de urogenitale klachten en tumorkarakteristieken. Er is echter geen bewijs voor een verhoogd risico op recidief borstkanker bij vaginaal oestrogeen en er zijn evenmin gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd die de veiligheid bij borstkanker kunnen bevestigen. Met de gebruikelijke dosering van vaginaal toegediend oestrogeen (10mcg estradiol of 0,5 mg estriol) is niet of nauwelijks sprake van verhoogde serumspiegels van oestradiol.). De werkgroep is van mening dat hormoontoediening bij patiënten met een voorgeschiedenis van een hormoongevoelige kanker afgeraden moet worden maar dat in overleg met de behandelende oncoloog in individuele gevallen met zeer ernstige klachten van vaginale atrofie en na niet-succesvolle behandelingen met niet-hormonale middelen van deze aanbeveling afgeweken kan worden. Dit geldt met name voor de lokale vaginale toediening van oestriol met weinig tot geen systemische werking.

Bij vrouwen met irregulair bloedverlies onder vaginale oestrogeen behandeling is een gynaecologische work-up aangewezen, conform de NVOG-richtlijn postmenopauzaal vaginaal bloedverlies.

## Aanbevelingen

Geef aan dat bij een enkelvoudige klacht van urogenitale atrofie er geen voorkeursbehandeling is, maar laat de beslissing over aan de patiënte.

Bied vaginale oestrogeenbehandeling aan bij twee of meer klachten van urogenitale atrofie.

- Geef bij voorkeur vaginaal estriol.
- Leg uit dat vaginaal oestrogeen met of zonder hydraterende middelen gebruikt kunnen worden.
- Leg uit dat klachten van urogenitale atrofie vaak terugkomen na stoppen van de behandeling.
- Leg uit dat bijwerkingen zelden voorkomen maar vaginaal bloedverlies gemeld dient te worden aan de behandelend arts.
- Leg uit dat er geen gegevens beschikbaar zijn over risico's van vaginaal oestrogeen behandeling langer dan 1 jaar.

## Literatuur

Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;8.Art.No: CD001500

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013 Oct 2;310(13):1353-68.

Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1147-56

Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0136265

### *Richtlijnen*

NICE Guideline Menopause 2015

NVOG Richtlijn prolaps 2014

NVOG Richtlijn urine-incontinentie (UI) bij vrouwen 2011

NVOG. Richtlijn postmenopauzaal bloedverlies nov 2015.

## BIJLAGEN

### Kennislacunes

Voor deze uitgangsvraag zijn geen aparte kennislacunes opgesteld.

### Implementatie

| Aanbeveling  | Tijdspad voor implementatie:<br><1 jaar,<br>1-3 jaar<br>of<br>>3 jaar | Verwacht effect op kosten | Randvoorwaarden voor implementatie<br>(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 |
|--|---|---------------------------|--|---|--|---|---------------------|
| Geef aan dat bij een enkelvoudige klacht van urogenitale atrofie er geen voorkeursbehandeling is, maar laat de beslissing over aan de patiënte.  | 1 jaar  | Positief                  | Disseminatie<br><br>Toepassen gezamenlijke besluitvorming          | Kennisachterstand                                   | Scholing   | DMS/<br>NVOG                                |                     |
| Bied vaginale oestrogeenbehandeling aan bij twee of meer klachten van urogenitale atrofie.<br>- Geef bij voorkeur vaginaal estriol.<br>- Leg uit dat vaginaal oestrogeen met of zonder hydraterende middelen gebruikt kunnen worden. | 1 jaar  | Positief                  | Disseminatie   | Kennisachterstand                                   | Scholing   | DMS/<br>NVOG                                |                     |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <p>- Leg uit dat klachten van urogenitale atrofie vaak terugkomen na stoppen van de behandeling.</p> <p>- Leg uit dat bijwerkingen zelden voorkomen maar vaginaal bloedverlies gemeld dient te worden aan de behandelend arts.</p> <p>- Leg uit dat er geen gegevens beschikbaar zijn over risico's van vaginaal oestrogeen behandeling langer dan 1 jaar.</p> |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

<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 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.

<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.

## Evidencetabellen

| Study reference   | Study characteristics   | Patient characteristics   | Index test (test of interest)  | Reference test  | Follow-up   | Outcome measures and effect size   | Comments   |
|---|---|---|--|---|---|--|--|
| Rahn 2014<br><br>Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. | SR<br><br>Design: Systematic review. Search date: From inception to April 2013.<br><br>Source of funding: The Society of Gynecologic Surgeons provided funding support for assistance by methods experts in systematic review and logistic support.<br><br>Databases: MEDLINE and Cochrane databases<br><br>Included studies: Randomized controlled trials and prospective comparative studies. | Inclusion criteria SR:<br><br>Interventions and comparators included all commercially available vaginal estrogen products. Placebo, no treatment, systemic estrogen (all routes), and nonhormonal moisturizers and lubricants were included as comparators.<br><br>Exclusion criteria SR:<br>Wrong population, wrong study design, ineligible intervention or comparator, inappropriate outcomes<br><br>Number of included studies: 44 (47 articles)<br><br><u>Important patient characteristics:</u><br>Postmenopausal women presenting with genitourinary syndrome of menopause: symptoms and signs associated with decreased | Describe index test and cut-off point(s):<br><br>Interventions all commercial available vaginal estrogen | Describe reference test and cut-off point(s):<br><br>- Placebo or no treatment (14 studies)<br>- One vaginal estrogen comparative to another vaginal estrogen (18 studies)<br><br>- Systemic estrogen (5 studies)<br><br>- Nonhormonal vaginal moisturizer (5 studies)<br><br>- Other (2 studies)<br><br>For how many participants were no complete outcome data available?<br>Not described. | Endpoint of follow-up:<br><br>Primary outcome<br><br>Efficacy of vaginal estrogen on genitourinary syndrome of menopause<br><br>Other outcomes<br><br>- Tolerability<br>- Safety: endometrial pathology, thromboembolism, breast cancer | Outcome measures<br><br>Primary outcome<br><br>Genitourinary syndrome of menopause<br><br>Various formulations of vaginal estrogen applied at typical, approved doses consistently demonstrated net benefits:<br>- vaginal dryness, itching or burning, and dyspareunia (moderate-quality evidence)<br>- dysuria and urinary urgency (low-quality evidence)<br>- frequency or nocturia (very low-quality evidence)<br>- stress urinary and urge incontinence (low-quality and moderate-quality evidence, respectively)<br>- frequency of urinary tract infection (moderate-quality evidence)<br><br>Nonhormonal moisturizers are a beneficial alternative for those with few or minor atrophy-related symptoms and in patients at risk for | <u>Study quality (ROB):</u> method used and results per individual study<br><br><u>Level of evidence: B</u><br><br>High quality SR: methodologic assessment of quality of each study using predefined criteria graded as good (A), fair (B), or poor (C) quality. Quality data extraction clearly described.<br><br>Statistics not performed, subjective measures of patient bother were too disparate to combine for meta-analyses.<br>No universal, validated tools for objective assessment of vulvovaginal atrophy or subjective patient-reported atrophy-related symptoms, and the true effect of genitourinary syndrome of menopause on quality of life was rarely described.<br>Small sample size per study. Short duration of follow-up (most studies 12 weeks). |

|  |  |   |  |  |  |   |   |
|--|--|---|--|--|--|---|---|
|  |  | <p>estrogen levels that can involve the genital system (eg, vaginal or vulvar dryness, burning, dyspareunia) or the lower urinary tract (eg, dysuria, urgency, frequency)</p> <p>No of participants:<br/>Vaginal estrogen vs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo or no treatment (4,232 participants)</li> <li>- any other vaginal estrogen (2,236 participants)</li> <li>- systemic estrogen (226 participants)</li> <li>- non-hormonal vaginal moisturizer (264 participants)</li> </ul> |  |  |  | <p>estrogen-related neoplasia</p> <p>Other outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tolerability: no differences in side effects between vaginal estrogens products and nonhormonal or no treatment</li> <li>- Safety: From placebo-controlled studies, the total reported number of women given vaginal estrogen from which biopsies were obtained was 600, and these yielded one endometrial cancer (0.17%). Ten comparative studies between vaginal estrogens reported endometrial biopsy findings (up to 1 year of vaginal estrogen). Endometrial hyperplasia with atypia pathology was evident in two cases in a study of 165 participants (1.2%) followed for 12 weeks.</li> <li>- No cases of thromboembolism or breast cancer reported. Only one study included in this review followed women with a personal history of breast cancer.</li> </ul> <p>Because these were trials of various quality and some with very limited duration of follow-up, more precise estimates of long-term safety and actual risks cannot be</p> | <p>Difficult to comment on longer-term efficacy, risks, and tolerability of vaginal estrogens.</p> <p>Need for additional evidence</p> <p><u>Placebo-Controlled Studies</u> (Quality of study in Grade)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bachmann G, Obstet Gynecol. 2008 (A)</li> <li>- Bachmann G, Menopause. 2009 (A)</li> <li>- Cano A, Menopause. 2012 (B)</li> <li>- Cardozo LD, J Obstet Gynaecol. 2001 (C)</li> <li>- Casper F, Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1999 (B)</li> <li>- Dessoie S, Menopause. 2004 (B)</li> <li>- Eriksen PS, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1992 (A)</li> <li>- Eriksen B, Am J Obstet Gynecol. 1999 (B)</li> <li>- Foidart JM, Maturitas. 1991 (B)</li> <li>- Freedman M, Menopause. 2009 (A)</li> <li>- Griesser H, Maturitas. 2012 (A)</li> <li>- Raz R, N Engl J Med. 1993 (B)</li> <li>- Simon J, Obstet Gynecol. 2008 (A)</li> <li>- Simunić V, Int J Gynaecol Obstet. 2003 (A)</li> </ul> <p><u>Non-Placebo-Controlled Studies</u> (Quality of study in Grade)</p> |
|--|--|---|--|--|--|---|---|



|  |  |  |  |  |  |             |   |
|--|--|--|--|--|--|-------------|---|
|  |  |  |  |  |  | determined. | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ayton RA, Br J Obstet Gynaecol. 1996 (A)</li> <li>- Bachmann G, Prim Care Update. 1997 (B)</li> <li>- Nachtigall LE, Maturitas. 1995 (B)</li> <li>- Barentsen R, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997 (A)</li> <li>- Capobianco G, Arch Gynecol Obstet. 2012 (A)</li> <li>- Chompootaweep S, Clin Pharmacol Ther. 1998 (B)</li> <li>- Dickerson J, Clin Pharmacol Ther. 1979 (B)</li> <li>- Dugal R, Acta Obstet Gynecol Scand. 2000 (A)</li> <li>- Henriksson L, Am J Obstet Gynecol. 1994 (A)</li> <li>- Kicovic PM, Maturitas. 1980 (C)</li> <li>- Lose G, BJOG. 2000 (B)</li> <li>- Manonai J, J Obstet Gyneacol Res. 2001 (B)</li> <li>- Mattsson LA, Acta Obstet Gynecol Scand. 1983 (B)</li> <li>- Mattsson LA, Maturitas. 1989 (C)</li> <li>- Mettler L, Maturitas. 1991 (C)</li> <li>- Rioux JE, Menopause. 2000 (B)</li> <li>- Trevoux R, Reproduccion. 1982 (C)</li> <li>- Weisberg E, Climacteric. 2005 (A)</li> <li>- Antoniou G, Maturitas. 1997 (B)</li> <li>- Botsis D, Maturitas. 1997 (B)</li> <li>- Gupta P, Menopause. 2008 (A)</li> </ul> |
|--|--|--|--|--|--|-------------|---|

|                   |   |  |   |                        |           |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Holmgren PA, Maturitas. 1989 (C)</li> <li>- Long CY, Fertil Steril. 2006 (B)</li> <li>- Long CY, Menopause. 2006 (B)</li> <li>- Biglia N, Gynecol Endocrinol. 2010 (C)</li> <li>- Ekin M, Arch Gynecol Obstet. 2011 (C)</li> <li>- Nachtigall LE, Fertil Steril. 1994 (C)</li> <li>- Parsons A, Obstet Gynecol. 2003 (B)</li> <li>- Kessel B, Climacteric. 2003 (B)</li> <li>- Raghunandan C, J Sex Med. 2010 (B)</li> </ul> <p><u>No vaginal estrogen use or combined treatment</u> (Quality of study in Grade)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pinkerton JV, Menopause. 2003 (A)</li> <li>- Raz R, Clin Infect Dis. 2003 (A)</li> <li>- Lee YK, Obstet Gynecol. 2011 (not reviewed)</li> </ul> |
|-------------------|---|--|---|------------------------|-----------|---|--|
| Study reference   | Study characteristics   | Patient characteristics  | Index test (test of interest)   | Reference test         | Follow-up | Outcome measures and effect size  | Comments   |
| Weber et al. 2015 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematic Review using the PRISMA guidelines</li> <li>• 32 randomised controlled trials ( 18 also included in Cochrane review of Suckley et al</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6500 postmenopausal participants included</li> <li>• Treatment at least 12 weeks</li> </ul> | Oestrogenic preparations administered intravaginally after 12 months 1 RCT Simunic 2003 n=1612, intravaginal estriol ovules (1mg) once daily for 2 weeks and then 1 ovule | placebo vaginal ovules |           | RR 0.27 ( 95% CI 0.22-0.32); - after 6 mths<br>1 RCT Dessolet 2004 n=88, intravaginal estradiol tablets (25mcg) once daily for 2 weeks and then 1 tablet twice weekly for 6 months<br>Control: placebo vaginal tablets:<br>RR 0.29 (95% CI 0.18-0.48) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studies comparing vaginal oestrogen treatment to placebo were consistent in reporting more beneficial effects on symptoms and signs of VA, vaginal maturation and</li> </ul>  |

|  |   |  |              |  |  |  |  |
|--|---|--|--------------|--|--|--|--|
|  | <p>2006)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>24 out of 32 studies included in quantitative analysis. 8 studies did not sufficiently report data were not suitable for data extraction</li> </ul> |  | twice weekly |  |  |  | <p>vaginal pH after oestrogen treatment. Regarding most subjective and objective outcome measures no obvious differences between the different application methods were found. Comparison between oestrogen and non-hormonal treatment (Replens) showed no differences in outcome as far as symptoms.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Longterm studies (&gt; 6 months) still lacking</li> </ul> <p>Review does not mention total number of participants of the 24 studies included in quantitative analysis</p> |
|--|---|--|--------------|--|--|--|--|

Zie Fig. 3, p. 9: Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, Limpens J, Heineman MJ, Roovers JP. Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. PLoS ONE. 2015;10(9): e0136265

## Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

| Study              | Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup> | Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup> | Description of included and excluded studies? <sup>3</sup> | Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup> | Assessment of scientific quality of included studies? <sup>5</sup> | Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>6</sup> | Potential risk of publication bias taken into account? <sup>7</sup> | Potential conflicts of interest reported? <sup>8</sup> |
|--------------------|--|--|--|---|--|---|---|--|
| First author, year | Yes/no/unclear   | Yes/no/unclear   | Yes/no/unclear   | Yes/no/unclear  | Yes/no/unclear   | Yes/no/unclear  | Yes/no/unclear  | Yes/no/unclear   |
| Weber 2015         | Yes  | Yes  | Yes  | Yes   | Yes  | Yes   | Unclear   | Yes  |
| Rahn 2014          | Yes  | Yes  | Yes  | Yes   | Yes  | Yes   | No  | Yes  |

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate (in relation to the research question to be answered in the clinical guideline) and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to the research question (PICO) should be reported
5. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (preferably QUADAS-2; COSMIN checklist for measuring instruments) and taken into account in the evidence synthesis
6. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, diagnostic tests (strategy) to allow pooling? For pooled data: at least 5 studies available for pooling; assessment of statistical heterogeneity and, more importantly (see Note), assessment of the reasons for heterogeneity (if present)? Note: sensitivity and specificity depend on the situation in which the test is being used and the thresholds that have been set, and sensitivity and specificity are correlated; therefore, the use of heterogeneity statistics (p-values; I<sup>2</sup>) is problematic, and rather than testing whether heterogeneity is present, heterogeneity should be assessed by eye-balling (degree of overlap of confidence intervals in Forest plot), and the reasons for heterogeneity should be examined.
7. There is no clear evidence for publication bias in diagnostic studies, and an ongoing discussion on which statistical method should be used. Tests to identify publication bias are likely to give false-positive results, among available tests, Deeks' test is most valid. Irrespective of the use of statistical methods, you may score "Yes" if the authors discuss the potential risk of publication bias.
8. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

## Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

| Auteur en jaartal   | Redenen van exclusie                |
|---|-------------------------------------|
| Anonymous 2013, North American Menopause 2007,  | Position statement                  |
| Al Bagdadi 2009, Anonymous 2010, Archer 2010, Ballagh 2005, Koski 2011, Krygman 2011, Lachowski 2009, Lindahl 2014, Nappi 2009b, Nappi 2009, Nappi 2012, Pellacois 2009, Robinson 2003, Robinson 2003b, Simon 2013, Stika 2010, Willhite 2001 | Review, not systematic              |
| Archer 2015, Kingsberg 2009   | No vaginal oestrogen                |
| Caranza 2004  | Vaginal PH                          |
| Cody 2012, Jackson 2002, Jung 2001, Liapis 2010   | Urinary incontinence                |
| Cardozo 2004, Nelken 2011, Zullo 2005   | Overactive bladder                  |
| Cardozo 2001, Epp 2010, Leckie 2010, Perrota 2008, Rozenberg 2004   | (Recurrent) urinary tract infection |
| Crandall 2002, Sinha 2013, Suckling 2006  | No recent systematic review         |
| Dew 2003  | Cohort, breast cancer               |
| Freedman 2009, Manonai 2001, Rioux 2000   | Estrogen not available in NL        |
| Ismael 2010   | Prolaps                             |
| Johnston 2004, Rees 2012, Stuenkel 2015   | Guideline                           |
| Kallak 2014, Moegele 2012   | Aromatase inhibitor                 |
| Kobata 2008   | Periurethral vessels                |
| Kotsopoulos 2000  | Not specifically urogenital atrophy |
| Labrie 2009   | Estradiol levels                    |
| Long 2006   | Urinary tract                       |
| McLendon 2014   | No oestrogen therapy                |
| Pinkerton 2011  | Poster abstract                     |
| Rahn 2015, Wein 2016  | Editorial comment                   |
| Rahn 2015b  | Pelvic floor disorder               |

|            |   |
|------------|---|
| Simon 2010 | Study included in sys. review Rahn 2014 |
| Stute 2013 | Not only postmenopausal women           |

### Zoekverantwoording

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| Uitgangsvraag: Wat is de effectiviteit van lokale vaginale langdurige behandeling (> 3 maanden) met oestrogeen in vergelijking met geen of een niet-hormonale behandeling bij patiënten met klachten van urogenitale atrofie? |                             |
| Database(s): Medline, Embase, Cochrane  | Datum: 4 maart 2016         |
| Periode: > 2000   | Talen: Engels en Nederlands |

| Database                                  | Zoektermen  | Totaal |
|---|---|--------|
| Medline<br>(OVID)<br>2000 –<br>maart 2016 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1 "cody\$".fc_auts. and "Oestrogen therapy for urinary incontinence ".fc_titl. and "2012".fc_pubyr. (1)</li> <li>2 "weber\$".fc_auts. and "Oestrogen for Pelvic ".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. (1)</li> <li>3 "Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal ".fc_titl. and "2010".fc_pubyr. (1)</li> <li>4 "Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital ".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. (1)</li> <li>5 or/1-4 (4)</li> <li>6 ((local or topical) adj2 (oestrogen or estrogen) adj3 (treatm* or therap*)).tw. (158)</li> <li>7 ((local or topical) adj2 (oestrogen or estrogen) adj3 (treatm* or therap*)).kf. (13)</li> <li>8 exp Estrogens/tu [Therapeutic Use] (14557)</li> <li>9 exp estrogens/ (148975)</li> <li>10 hormone replacement therapy/ or estrogen replacement therapy/ (22053)</li> <li>11 ((local or topical) adj3 (treat* or therap*)).tw. (43594)</li> <li>12 9 or 10 (163728)</li> <li>13 11 and 12 (318)</li> <li>14 6 or 7 or 8 or 13 (14834)</li> <li>15 menopause/ or postmenopause/ (44429)</li> </ol> | 392    |

|    |   |  |
|----|---|--|
| 16 | (menopaus* or postmenopau*).tw. (72838)   |  |
| 17 | (menopaus* or postmenopau*).kf. (3098)  |  |
| 18 | or/15-17 (83683)  |  |
| 19 | 14 and 18 (4756)  |  |
| 20 | ((vaginal adj5 estrog*) or (vaginal adj5 estro*)).tw. (1111)                            |  |
| 21 | ((vaginal adj5 estrog*) or (vaginal adj5 estro*)).kf. (16)                              |  |
| 22 | ?estrogenothera*.tw. (18)   |  |
| 23 | ?estrogenothera*.kf. (1)  |  |
| 24 | 14 or 20 or 21 or 22 (15812)  |  |
| 25 | Dyspareunia/ (1635)   |  |
| 26 | exp Urinary Incontinence/ (28213)   |  |
| 27 | Urinary Tract Infections/ (33773)   |  |
| 28 | Endometrial Hyperplasia/ (3145)   |  |
| 29 | Breast Neoplasms/ (233205)  |  |
| 30 | exp Endometrial Neoplasms/ (16962)  |  |
| 31 | ((breast or endometr*) adj3 (neoplasm* or malign* or carcinom* or cancer)).tw. (245968) |  |
| 32 | ((breast or endometr*) adj3 (neoplasm* or malign* or carcinom* or cancer)).kf. (20861)  |  |
| 33 | ((breast or endometr*) adj3 (neoplasm* or malign* or carcinom* or cancer)).kf. (20861)  |  |
| 34 | ((vaginal adj3 drynes*) or (urogenital adj3 aging)).tw. (775)                           |  |
| 35 | ((vaginal adj3 drynes*) or (urogenital adj3 aging)).kf. (18)                            |  |
| 36 | or/25-35 (380281)   |  |
| 37 | 24 and 36 (2508)  |  |
| 38 | (pelvic adj3 floor adj3 disord*).tw. (706)  |  |
| 39 | (pelvic adj3 floor adj3 disord*).kf. (38)   |  |
| 40 | 36 or 38 or 39 (380785)   |  |
| 41 | 24 and 40 and 18 (1238)   |  |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 42 | "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)         |  |
| 43 | randomized controlled trial.pt. (408219)                   |  |
| 44 | controlled clinical trial.pt. (90174)                      |  |
| 45 | (randomized or randomised).ab. (403520)                    |  |
| 46 | placebo.ab. (166867)                                       |  |
| 47 | drug therapy.fs. (1824559)                                 |  |
| 48 | randomly.ab. (243458)                                      |  |
| 49 | trial.ab. (348900)   |  |
| 50 | groups.ab. (1521958)                                       |  |
| 51 | or/43-50 (3679582)   |  |
| 52 | 51 not (exp animals/ not humans/) (3165517)                |  |
| 53 | "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)                    |  |
| 54 | "filter systematic reviews".ti. (0)                        |  |
| 55 | meta analysis.pt. (62105)                                  |  |
| 56 | (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (110146)                   |  |
| 57 | (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5549)  |  |
| 58 | (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (86916)  |  |
| 59 | (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7407) |  |
| 60 | medline.tw. and review.pt. (51017)                         |  |
| 61 | (pooled adj3 analy*).tw. (10639)                           |  |
| 62 | or/55-61 (198748)  |  |
| 63 | "filter systematic reviews".ti. (0)                        |  |
| 64 | "cochrane\$".fc_jour. (11826)                              |  |
| 65 | 62 or 64 (200032)  |  |
| 66 | (english or dutch).la. (20929103)                          |  |
| 67 | 41 (1238)  |  |



|                  |  |  |
|------------------|--|--|
|                  | <p>68 limit 67 to yr="2000 -Current" (688)</p> <p><b>69 68 and 66 and 65 (44)=systrev</b></p> <p>70 68 and 66 and 52 (439)</p> <p>71 6 or 7 or 20 or 21 or 22 or 23 (1237)</p> <p>72 exp *Estrogens/tu (6818)</p> <p>73 *hormone replacement therapy/ or *estrogen replacement therapy/ (14548)</p> <p>74 (hormone replacement therapy or estrogen replacement therapy).ti. (5240)</p> <p>75 ((local or topical) adj3 (treat* or therap*)).ti. (9309)</p> <p>76 71 or 72 (7971)</p> <p>77 70 and 76 (227)</p> <p>78 77 not 69 (204)</p> <p>79 78 (204)</p> <p><b>80 limit 79 to humans (200)=rct</b></p> <p>= 244</p>  |  |
| Embase<br>(OVID) | <p>1 "cody\$.fc_auts. and "Oestrogen therapy for urinary incontinence ".fc_titl. and "2012".fc_pubyr. (1)</p> <p>2 "weber\$.fc_auts. and "Oestrogen for Pelvic ".fc_titl. and "2015".fc_pubyr. (1)</p> <p>3 "Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal ".fc_titl. and "2010".fc_pubyr. (1)</p> <p>4 "Vaginal estrogen use and effects on quality of life and urogenital ".fc_titl. and "2016".fc_pubyr. (1)</p> <p>5 or/1-4 (4)</p> <p>6 ((local or topical) adj2 (oestrogen or estrogen) adj3 (treatm* or therap*)).tw. (260)</p> <p>7 ((local or topical) adj2 (oestrogen or estrogen) adj3 (treatm* or therap*)).kw. (30)</p> <p>8 estradiol/va (324)</p> <p>9 estrogen/dt (18334)</p> <p>10 estrogen/va (493)</p> <p>11 ((vaginal adj5 ?estrog*) or (vaginal adj5 ?estro*)).tw. (1428)</p> <p>12 ((vaginal adj5 ?estrog*) or (vaginal adj5 ?estro*)).kw. (57)</p> |  |

|    |  |  |
|----|--|--|
| 13 | or/6-12 (19975)  |  |
| 14 | postmenopause/ (50543)   |  |
| 15 | menopause/ (38725)   |  |
| 16 | (menopaus* or postmenopau*).tw. (99464)                                |  |
| 17 | (menopaus* or postmenopau*).kw. (16182)                                |  |
| 18 | or/14-17 (120570)  |  |
| 19 | dyspareunia/ (6991)  |  |
| 20 | dyspareunia.kw. (659)  |  |
| 21 | urinary tract infection/ (74691)                                       |  |
| 22 | urogenital tract disease/ (5296)                                       |  |
| 23 | vaginal dryness/ (1966)  |  |
| 24 | pelvic floor disorder/ (823)   |  |
| 25 | pelvic organ prolapse/ (9930)  |  |
| 26 | urine incontinence/ (36395)  |  |
| 27 | vagina atrophy/ (1669)   |  |
| 28 | stress incontinence/ (17606)   |  |
| 29 | estrogen therapy/ae (946)  |  |
| 30 | or/19-29 (139594)  |  |
| 31 | "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)             |  |
| 32 | meta analysis/ (104935)  |  |
| 33 | "systematic review"/ (102448)  |  |
| 34 | (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (115038)                             |  |
| 35 | (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (106879)              |  |
| 36 | (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3217)                 |  |
| 37 | (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (297)                   |  |
| 38 | (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (15940) |  |

|           |  |  |
|-----------|--|--|
| 39        | (pooled adj3 analy\$.tw. (16041)   |  |
| 40        | (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2495)                           |  |
| 41        | (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1047929) |  |
| 42        | review.pt. (2115877)   |  |
| 43        | 41 and 42 (97456)  |  |
| 44        | or/32-40,43 (314956)   |  |
| 45        | "einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0)                            |  |
| 46        | "filter rct embase".ti. (0)  |  |
| 47        | controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (533879)            |  |
| 48        | randomization/ (69483)   |  |
| 49        | Major Clinical Study/ (2089304)  |  |
| 50        | random\$.tw. (1047555)   |  |
| 51        | Double Blind Procedure/ (126518)   |  |
| 52        | or/47-51 (3083878)   |  |
| 53        | "einde filter rct embase".ti. (0)  |  |
| 54        | breast tumor/ (82579)  |  |
| 55        | endometrium cancer/ (20073)  |  |
| 56        | endometrium hyperplasia/ (6255)  |  |
| 57        | 30 or 54 or 55 or 56 (245674)  |  |
| 58        | (dutch or english).la. (23421137)  |  |
| 59        | 13 and 18 and 57 and 58 (1686)   |  |
| 60        | 59 and 44 (163)  |  |
| 61        | 59 (1686)  |  |
| 62        | limit 61 to yr="2000 -Current" (1339)  |  |
| <b>63</b> | <b>60 and 62 (139) systrev</b>   |  |
| 64        | urinary tract infection/si (6024)  |  |

|          |   |  |
|----------|---|--|
|          | <p>65 urogenital tract disease/si (981)<br/> 66 vaginal dryness/si (591)<br/> 67 pelvic floor disorder/si (0)<br/> 68 pelvic organ prolapse/si (28)<br/> 69 urine incontinence/si (1278)<br/> 70 vagina atrophy/si (90)<br/> 71 breast tumor/si (93)<br/> 72 endometrium cancer/si (2210)<br/> 73 endometrium hyperplasia/si (908)<br/> 74 or/28,64-73 (28878)<br/> 75 58 and 59 and 74 (620)<br/> 76 75 and 52 (166)<br/> 77 limit 76 to yr="2000 -Current" (138)<br/> <b>78 68 not 63 (27) rct</b><br/> = 165</p> |  |
| Cochrane | <p>ID Search<br/> #1 ((vaginal near/5 estrog*) or (vaginal near/5 estro*)):ti,ab<br/> #2 ((vaginal near/5 oestrog*) or (vaginal near/5 oestro*)):ti,ab<br/> #3 MeSH descriptor: [Estrogens] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]<br/> #4 #1 or #2 or #3<br/> #5 MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees<br/> #6 postmenopause:ti,ab<br/> #7 #5 or #6<br/> #8 #4 and #7<br/> = 8</p>   |  |

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

### **Colofon**

5

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

### **Disclaimer**

10

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](mailto:info@nvog.nl)).