

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 5 (modulaire richtlijn Management rondom Menopauze)

Welke vorm van hormonale suppletie therapie (HST) geeft de minste kans op irregulair vaginaal bloedverlies en endometriumhyperplasie of -carcinoom?

Inleiding

Irregulair vaginaal bloedverlies is een veelvoorkomende reden om te stoppen met HST. Mogelijk is er een verschil in het voorkomen van irregulair vaginaal bloedverlies bij verschillende vormen van HST. Daarbij is het belangrijk rekening te houden met een minimaal risico op endometriumhyperplasie c.q. endometriumcarcinoom.

Aanbevelingen

Adviseer bij vrouwen met irregulair, onverwacht bloedverlies onder een bepaald gecombineerd HST-regime niet routinematig over te stappen op een ander gecombineerd regime (van continu naar sequentieel of vice versa), maar neem hierover een beslissing in samenspraak met de vrouw na uitsluiting pathologie.

Laat de keuze voor een continu dan wel sequentieel HST-regime niet afhangen van de kans op endometriumhyperplasie of -carcinoom, daar deze voor beide regimes zeer laag is.

Zoeken en selecteren

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

PICO 6

- P patiënten met irregulair vaginaal bloedverlies bij HST-gebruik
- I switch naar een ander HST-regime (sequentieel of continu gecombineerd)
- C continueren zelfde HST-regime
- O stop irregulair vaginaal bloedverlies, endometriumhyperplasie of -carcinoom

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte bloedverlies en endometrium atypie en /of -carcinoom voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. T.a.v. bloedverlies betrof het met name het voorkomen van irregulaire episodes van bloedverlies of spotting bij sequentiële regimes, het voorkomen van enig bloedverlies

bij continue regimes en placebo, maar ook de hoeveelheid bloedverlies en lengte van bloedingsepisodes.

De werkgroep beschouwde elk bloedverlies bij de continue regimes en elk bloedverlies buiten de geplande onttrekking bij de sequentiële regimes als klinisch relevant. Elk geval van endometrium hyperplasie en -carcinoom werd eveneens relevant geacht.

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, RCT's en overige studie designs. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 94 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: relevant voor beantwoording van de uitgangsvraag, studiepopulatie die ook voor de richtlijn van toepassing is, juiste uitkomstmaten, origineel onderzoek, bij voorkeur RCT's en systematische reviews. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 16 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse (Lindenfeld 2002, van Holst 2002 en Furness 2012). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn vrijwel geen studies die een directe vergelijking laten zien tussen continu gecombineerde en sequentieel gecombineerde hormonale therapie in de (peri-)menopauze. Er zijn uiteindelijk drie studies geselecteerd die een dergelijke directe vergelijking wel bevatten en ook iets zeggen over de geformuleerde kritieke uitkomstmaten, namelijk bloedverlies en endometriumhyperplasie.

De studie van **Lindenfeld, 2002**, is een onderdeel van een grotere multi-center RCT (de zogeheten PEPI (Postmenopausal Estrogen Progestin Intervention) Trial. Deze trial is primair ontworpen om cardiovasculaire risico's, veiligheid voor het endometrium (bescherming tegen endometriumhyperplasie en -carcinoom) en botdichtheid (primaire uitkomstmaten) te vergelijken tussen oestrogeen-alleen therapie, drie verschillende gecombineerde oestrogeen-progestageen therapieën (waaronder twee cyclische regimes) en placebo. De resultaten van de primaire uitkomstmaat, bescherming tegen endometriumhyperplasie en -carcinoom, worden beschreven in de meta-analyse van Furness (2012), waar de PEPI-trial een onderdeel van was. Binnen deze populatie is ook gekeken naar verschillen in bloedingsspatronen tussen de verschillende gangbare hormonale therapieën bij n=596 (1-10 jaar) postmenopauzale vrouwen met baarmoeder gedurende drie jaar, waarbij elk half jaar een beoordeling werd gedaan. Er is echter geen gevalideerde methode voor meting van bloedverlies gebruikt. Verder was er een 'run in time' van 4-12 weken, waarin de vrouwen > 80% therapietrouw moesten zijn en vrij moesten zijn van vaginaal bloedverlies of spotting, alvorens ze in aanmerking kwamen voor analyse. De (secundaire) uitkomstmaten waren excessief bloedverlies (gedefinieerd als elk bloedverlies in de continue regimes, > 6

bloedingsepisodes per zes maanden in de cyclische regimes en elke episode met > 10 bloedingsdagen), hoeveelheid bloedverlies (aantal gebruikte verbanden) en lengte van het bloedverlies (in dagen). De data werden door de vrouwen zelf geregistreerd in dagboekjes. Er werden gemiddelden vergeleken voor elk 6 maanden interval en voor de hele studieperiode. Ook werd er gecorrigeerd voor variabelen die volgens een variantieanalyse een significante invloed op de uitkomstmaten hadden.

van Holst, 2002, vergeleek in een open label multi-center RCT twee hormonale regimes die niet alleen qua regime maar ook qua chemische samenstelling verschilden, zowel wat betreft de oestrogene als de progestagene component: 1mg E2 (oestradiol) +0,5mg NETA (norethisteron acetaat) en 0,6 25mg CEE (geconjugerd equine oestrogeen) +5mg MG (medrogestone). Er werden in totaal 446 postmenopauzale vrouwen met overgangsklachten gerandomiseerd, waarbij er gestratificeerd werd voor vroege postmenopauze (tijd sinds laatste bloeding 6-12 maanden) en late postmenopauze (> 12 maanden bloedingsvrij). Primaire uitkomstmaten waren excessief bloedverlies, hoeveelheid bloedverlies (gemeten aan de hand van gebruikte verbanden en tampons), duur van het bloedverlies en het aantal episodes van bloedverlies. De follow-up was negen maanden. Bij onvoldoende verlichting van overgangsklachten mochten vrouwen na 3 maanden overstappen naar een zwaardere (continue) variant, 2mgE2 (oestradiol) +1.0mgNETA (norethisteronacetaat). Het betrof hier door de industrie gesponsord onderzoek.

Furness, 2012, heeft een Cochrane meta-analyse uitgevoerd van 46 studies (RCT's) die verschillende hormonale regimes van hormoonsuppletie vergeleken met endometriumhyperplasie als primaire uitkomstmaat. De meeste studies bestudeerden vroeg (post-)menopauzale vrouwen, dat wil zeggen minimaal zes maanden verstreken sinds de laatste menstruatie, maar niet langer dan vijf jaar. Zes studies vergeleken een continu en een sequentieel regime in een subanalyse (Byrjalsen 2000, Luciano 1993, MSG 1994, Obel 1993, PEPI 1995, Rozenberg 2001). In deze subset van zes studies werd na één jaar een totaal van n=1377 vrouwen en na drie jaar een totaal van n=478 vrouwen geanalyseerd. Het verschil in groepsgrootte werd verklaard door het voortijdig staken van de hormoontherapie door de deelnemers aan de studies. Als secundaire uitkomstmaten werden tevens endometriumcarcinoom, therapietrouw en 'additionele uitkomstmaten', waaronder irregulair bloedverlies (niet nader gedefinieerd in deze meta-analyse), beschreven. Bij het lezen van de literatuurbeschrijving bleek voor de uitkomstmaat endometriumcarcinoom een andere studie van Byrjalsen (1999) gebruikt te zijn dan voor de uitkomstmaat hyperplasie (Byrjalsen 2000), dus in feite een zevende studie. De bestudeerde populatie betreft wel ook de vroeg menopauzale vrouw, derhalve is besloten deze resultaten mee te nemen.

Resultaten

Bloedverlies

Lindenfeld, 2002, liet zien dat excessief bloedverlies het meest voorkomt in de groep met CEE (Geconjugerd Equine Oestrogeen) plus continu MPA (Medroxy Progesteron Acetaat): variërend van gemiddeld 3,5 (SD 2,7) tot 5,3 (SD 3,1) episodes per zes maanden gemeten op de verschillende tijdstippen (na 6, 12, 18, 24, 30 en 26 maanden). Daarna volgt de CEE-alleen-groep: 2,9 (SD2,5) tot 4,0 (SD 2,8), dan de groep met CEE plus MPA sequentieel 1.2 (SD 0.6) tot 1.7 (SD 0.8) en vervolgens de groep met CEE en mP (gemiconiseerd Progesteron) 1.0 (SD 0.0) tot 1.5 (SD 0.7) en de

placebogroep 0,03 (SD 0,3) tot 1,8 (SD 1,0). P-waarden van gemiddelde verschillen waren significant < 0,001 - < 0,03., m.u.v. de 36^e maand, waar geen significant verschil meer gevonden werd, p=0.15. Dit is mogelijk te verklaren door het kleinere aantal vrouwen dat nog in de studie zat. De hoeveelheid bloed, gemeten aan de hand van het aantal verbanden was steeds significant meer in de sequentiële regimes (p < 0,01 tot 0,05) t.o.v. de continue regimes en ook minder in de CEE+mP sequentieel-groep (gemiddeld 233.4 verbanden (SD 188.0)) dan in de CEE+MPA sequentieel-groep (gemiddeld 293,0 verbanden (SD 179,9)) p< 0,01. De CEE+mP sequentieel-groep gebruikte gemiddeld 23% minder verbanden (p=0,03), had 23 % minder bloedingdagen (p=0,04) en 12% minder bloedingsepisodes (p=0,005) ten opzichte van de CEE+MPA sequentieel-groep.

De gemiddelde duur van een bloeding was langer in de sequentiële groepen en groter in de CEE+MPA sequentieel-groep, 27,9 dagen (SD15,3) dan in de CEE+mP sequentieel-groep 20,9 dagen (SD 14,1) (P=0,001). Het verschil in gemiddelde bloedingduur tussen de CEE+mP sequentieel-groep en de CEE+ MPA continu groep (13,8 dagen, SD 23,3) was overigens niet significant (p=0,052).

Van Holst, 2002, rapporteerde dat irregulair bloedverlies (gedefinieerd als elk bloedverlies/ spotting bij continu gecombineerde therapie, bloeding of spotting voor 'cyclusdag' 24 en na 'cyclusdag' 6 of elk bloedverlies dat >7 dagen duurt) altijd (bij 3, 6 en 9 maanden) frequenter voorkwam in de sequentiële groep en afnam in de tijd.

T	1mg E2+0.5mg NETAcont	0.625mg CEE+5mg MG sequ	P-waarde
3 maanden	19,6 (10,6/9,0)	45,1 (19,8/25,3)	p< 0,0001
6 maanden	15,9 (6,3/9,5)	35,0 (19,0/16,0)	p< 0,0001
9 maanden	12,2 (4,2/7,9)	25,8 (12,3/13,5)	p< 0,001

Tabel 1. percentage vrouwen met irregulair bloedverlies met tussen haakjes de uitgesplitste percentages voor bloeden en spotting respectievelijk.

Na stratificatie voor tijd sinds laatste bloeding bleken de verschillen voor de vroeg-postmenopauzale vrouwen (6-12 maanden bloedingsvrij) niet meer significant, mogelijk door de relatief lagere aantallen in deze groep (n=101) ten opzichte van de laat-postmenopauzale groep (n=345).

Na negen maanden was 87,8% van de vrouwen in de continu gedoseerde groep bloedingsvrij (89% van de laat-postmenopauzale en 83,7% van de vroeg-postmenopauzale).

Furness, 2012, rapporteerde geen directe cijfers voor bloedverlies, enkel een samengestelde additionele uitkomstmaat (noodzaak tot onverwacht medisch of chirurgisch ingrijpen of uitval vanwege bijwerkingen, waar irregulair bloedverlies onder valt). Daarbij is slechts één van de zes studies van de meta-analyse beoordeelbaar voor bloedverlies (PEPI trial 1995): OR 0,52 (95% BI 0.22-1.22) van 0.625 CEE + 2,5 mg MPA continu t.o.v. 0.625 mg CEE+ 10mg MPA sequentieel en een OR van 0.61 (95%CI 0.25-1.48) van 0.625 CEE + 2,5 mg MPA continu t.o.v. 0.625 mg CEE+ 200mg mPsequentieel, m.a.w. geen significante verschillen.

Endometriumhyperplasie / carcinoom

Furness, 2012, rapporteerde dat na één jaar er drie studies waren waarvan de groepsgrootte nog groot genoeg was om het effect te kunnen beoordelen (MSG 1994, PEPI 1995 met MPA

(medroxyprogesteronacetaat) en PEPI 1995 met mP (gemicroniseerd progesteron). Na twee en drie jaar waren dit nog slechts de beide PEPI-studies (1995).

De odds ratio's voor endometriumhyperplasie voor de continue versus de sequentiële regimes varieerden van 0.13 tot 0.66, echter waren statistisch niet significant.

Voor endometriumcarcinoom werden eveneens geen significante verschillen gevonden. Hierbij dient opgemerkt te worden dat er slechts één studie (MSG 1994) was die groot genoeg was om het effect te kunnen beoordelen na één jaar en één na twee jaar (Byrjalsen 1999). Deze laatste studie bestudeerde progestageen, dat in Nederland uitsluitend in anticonceptiepillen wordt gebruikt en in een hogere dosering. Er was geen studie die groot genoeg was om een effect na drie jaar te kunnen beoordelen, waarschijnlijk vanwege de zeer lage incidentie van endometriumcarcinoom onder HST-gebruik.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat bloedverlies is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet: run in time, geen intention to treat en tegenstrijdige resultaten (inconsistentie). Het continue regime geeft meer bloedingsepisodes in de ene studie (Lindenfeld, 2002), maar de andere studie laat meer irregulair bloedverlies zien in de sequentiële regimes (Van Holst, 2002). Verder is Van Holst, 2002 een open label-studie. Bovendien waren de definities van irregulair bloedverlies niet in alle studies gelijk. Geen van de studies geeft een directe vergelijking tussen een continu en een sequentieel regime met gelijke stoffen en doseringen. Wat de vergelijking verder nog bemoeilijkt, is dat er in alle studies verschillende progestativa zijn gebruikt en dat er soms alleen de sequentiële variant en niet de continue variant is bekeken. Noch de hoeveelheid bloedverlies, noch de bloedingspatronen zijn volgens gevalideerde methoden beoordeeld. Er is bijvoorbeeld geen menstruatiescorekaart (PBAC) gebruikt, maar slechts gevraagd naar aantallen verbanden en tampons.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat endometriumhyperplasie is niet verlaagd, hoewel sommige individuele studies te klein waren om een odds ratio te bepalen. Deze laatste zijn hier dan ook niet meegenomen. De bewijskracht voor de uitkomstmaat endometriumcarcinoom is verlaagd met één niveau in verband met imprecisie (grote confidence intervallen). Dit geldt met name voor de studie van Byrjalsen 1999, waarbij bovendien een progestativum is gebruikt, dat normaal gesproken in orale anticonceptiva wordt gebruikt en niet in HST.

Conclusies

Zeer laag GRADE	Vrouwen die met sequentieel HST-regime worden behandeld hebben mogelijk langere bloedingsepisodes en meer bloedverlies dan vrouwen die een continu regime gebruiken. De data met betrekking tot regelmaat van bloedingen zijn niet goed te vergelijken in verband met tegenstrijdige definities. Bronnen: Lindenfeld, 2002; Van Holst, 2002
------------------------	--

Hoog GRADE	Er is geen verschil in de kans op endometriumhyperplasie bij vrouwen die continue en sequentiële HST-regimes gebruiken. Bron: Furness, 2012
-------------------	--

Matig GRADE	Er lijkt geen verschil te zijn in de kans op endometriumcarcinoom bij vrouwen die continue en sequentiële HST-regimes gebruiken. Bron: Furness, 2012
--------------------	---

Overwegingen

De keuze voor een bepaald regime in HST zal samen met de vrouw in kwestie gemaakt moeten worden. Daarbij moet in ogenschouw worden genomen dat de sequentiële regimes bedoeld zijn om maandelijks een bloedingsepisode te hebben en de continue regimes om niet te bloeden. Daardoor zal in het algemeen de voorkeur uitgaan naar een continu regime, tenzij de vrouw nog zeer vroeg postmenopauzaal c.q. perimenopauzaal is (<1 jaar amenorroe).

Mocht een regime niet het gewenste bloedingspatroon geven dan kan gekozen worden (na uitsluiting pathologie) tot overstap naar een ander regime. Op grond van het gevonden bewijs is bij bloedingsproblematiek bij gecombineerd (oestrogeen en progestageen) HST-gebruik geen eenduidig advies te geven t.a.v. een eventuele switch naar een ander regime. Belangrijk hierbij is nog wel, dat elk irregulair, onverwacht bloedverlies onder HST-gebruik dat optreedt na of langer aanhoudt dan drie maanden na de start van de therapie, beschouwd moet worden als postmenopauzaal bloedverlies en een dienovereenkomstige diagnostische work-up verdient (zie NVOG-richtlijn postmenopauzaal bloedverlies 2015). Hoewel de aantallen in de studies die gaan over endometriumhyperplasie en -carcinoom niet heel groot zijn, is het voorkomen ervan bij elk regime van HST dermate laag, dat daar volgens de werkgroep bij de keuze geen rekening mee hoeft te worden gehouden. Wel moet de duur van progestageengebruik tijdens sequentiële HST minimaal 12 dagen zijn (Furness).

Concluderend is er qua gezondheidsrisico's, kosten of moeite geen verschil aan te geven tussen beide regimes en zal de keuze in grote mate door de vrouw in samenspraak met de arts gedaan kunnen worden.

Aanbevelingen

Adviseer bij vrouwen met irregulair, onverwacht bloedverlies onder een bepaald gecombineerd HST-regime niet routinematig over te stappen op een ander gecombineerd regime (van continu naar sequentieel of vice versa), maar neem hierover een beslissing in samenspraak met de vrouw na uitsluiting pathologie.
--

Laat de keuze voor een continu dan wel sequentieel HST-regime niet afhangen van de kans op endometriumhyperplasie of -carcinoom, daar deze voor beide regimes zeer laag is.

Literatuur

Byrjalsen 1999 {published data only} Byrjalsen I, Bjarnason NH, Christiansen C. Progestational effects of combinations of gestodene on the postmenopausal endometrium during hormone replacement therapy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1997;76(Suppl):19.

* Byrjalsen I, Bjarnason NH, Christiansen C. Progestational effects of combinations of gestodene on the postmenopausal endometrium during hormone replacement therapy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1999;180(3 1): 539–49.

Byrjalsen 2000 {published data only} Byrjalsen I, Alexandersen P, Christiansen C. Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone: effects on the postmenopausal endometrium. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107(3):347–55.

Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub4. Review. PubMed PMID: 22895916.

Holst von T, Lang E, Winkler U, Keil D. Bleeding patterns in peri and postmenopausal women taking a continuous combined regimen of estradiol with norethisterone acetate or a conventional sequential regimen of conjugated equine estrogens with medrogestone. *Maturitas.* 2002 Dec 10;43(4):265-75. PubMed PMID:12468135.

Lindenfeld EA, Langer RD. Bleeding patterns of the hormone replacement therapies in the postmenopausal estrogen and progestin interventions trial. *Obstet Gynecol.* 2002 Nov;100(5 Pt 1):853-63. PubMed PMID: 12423841

Luciano 1993 {published data only} Luciano AA, De Souza MJ, Roy MP, Schoenfeld MJ, Nulsen JC, Halvorson CV. Evaluation of low-dose estrogen and progestin therapy in postmenopausal women. *Journal of Reproductive Medicine* 1993;38(3):207–14.

MSG 1994 {published data only} Archer D, Pickar J. Effects of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding with continuous combine hormone replacement therapy. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;70(Suppl 3):120.

Archer DF, Pickar JH. Hormone replacement therapy: effect of progestin dose and time since menopause on endometrial bleeding. *Obstetrics & Gynecology* 2000;96(6): 899–905.

Archer DF, Picker JH, Bottiglioni F for the Menopause Study Group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstetrics and Gynecology* 1994;83(5):686–92.

Pickar JH, Archer DF. Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997;177:1178–83.

* Woodruff JD, Pickar JH for the Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;170(5): 1213–23.

Obel 1993 {published data only} Obel EB, Munk-Jensen N, Svenstrup B, Bennett P, Micic S, Henrik-Nielsen R, et al. A two-year double-blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. *Maturitas* 1993;16:13–21.

PEPI 1995 {published and unpublished data} * Writing Group for the Pepi trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;275(5): 370–5.

BIJLAGEN

Kennislacunes

Het is onvoldoende onderzocht of een switch van continu gecombineerde HST naar sequentiële HST of vice versa bij vrouwen die hormonale therapie gebruiken tot minder recidiverend bloedverlies leidt.

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
Adviseer bij vrouwen met irregulair, onverwacht bloedverlies onder een bepaald gecombineerd HST-regime niet routinematig over te stappen op een ander gecombineerd regime (van continu naar sequentieel of vice versa), maar neem hierover een beslissing in samenspraak met de vrouw na uitsluiting pathologie.	1 jaar	Positief	Disseminatie	Kennisachterstand	Scholing	DMS/ NVOG	
Laat de keuze voor een continu dan wel sequentieel HST-regime niet afhangen van de kans op endometriumhyperplasie of –carcinoom, daar deze voor beide regimes zeer laag is.	1 jaar	Positief	Disseminatie	Kennisachterstand	Scholing	DMS/ NVOG	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land 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 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	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Furness 2012	<p>SR and meta-analysis of RCTs</p> <p><i>6 van de 46 trials voldeden aan de vergelijking continu versus cyclisch regime</i></p> <p>A: Byrjalsen 2000 B: Luciano 1993 C: MSG 1994 D: Obel 1993 E: PEPI 1995 F: Rozenberg 2001</p> <p><u>Study design:</u> RCT [parallel / cross-over], cohort [prospective / retrospective], case-control</p> <p><u>Setting and Country:</u></p> <p><u>Source of funding:</u> [commercial / non-commercial / industrial co-authorship]</p>	<p>Inclusion criteria SR: randomised comparisons of unopposed estrogen therapy, combined continuous and sequential estrogen-progestagen therapy with each other or placebo > 12 months</p> <p>Exclusion criteria SR: no data on endometrial biopsy at the end of study</p> <p><i>6 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> <i>Number of patients:</i> <i>For outcome hyperplasia: n= 1377 after 1 year, n=478 after 3 years;</i> <i>For endometrial cancer: n= 1102 after 1 year and 478 after 3 years</i></p>	<p>A: sequential vs sequential vs placebo^{SEP}(A) 2 mg EV days 1 to 21 + 10 mg MPA daily days 12 to 21 (B) 1.5 mg E2 days 1 to 24 + 150 µg DG days 13 to 24 B: Continuous (1) 0.625 mg CEE + 2.5 mg MPA daily^{SEP} (2) 0.625 mg CEE +5.0mg MPA daily C: continuous 0,625mg CEE + 2,5 or 5.0 mg MPA D: Continuous^{SEP}(A) 1.5 mg POS + 2.5 mg MPA daily (n = 189) (B) 1.5 mg POS + 5 mg MPA daily (n = 185) (C) 1.5 mg POS + 10 mg daily E: Unopposed estrogen vs continuous vs sequential vs placebo^{SEP}(1) 0.625 mg per day of CEE (2) 0.625 mg per day CEE + 10 mg per day of MPA for the first 12 days per month (sequential)^{SEP}(3) 0.625 mg per day CEE + 2.5 mg per day of MPA (continuous)^{SEP}(4) 0.625 mg per day CEE + 200 mg per day of cyclic MP for the first 12 days per month (sequential) F: intermittent sequential 1 mg E2 daily + 90 µg</p>	<p>A: placebo B: Sequential: 0,625mg CEE days 1-25 and 5.0mg MPA days 14-25 C: sequential 0.625 CEE + 5.0 or 10.0mg MPA days 15-28 And 0,625 mg CEE + placebo D: 3 arms E: placebo F: continuous 2 mg E2 + 1 mg NETA daily (continuous)</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u></p> <p>A: 2 yaers B: 1 years C: 2 years D: 2 years E: 1 year F: 2 years</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: 22% B: 17% C: 28% D: 36% E: 0% F: 12%</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Defined as. Hyperplasia at 1,2 and 3 years</p> <p>Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]: A: ^{TOB/POB}not estimable B: not estimable C: 2,5MPA(cont) vs 5.0MPA(sequ)) OR 0.66(95% CI 0.11-3.85) after 1 year; rest = not estimable D: not estimable E: 2.5MPA (cont) vs 10MPA (sequ) OR 0.13 (95% CI 0.0-6.71) after 1 year, 0.29 (95% CI 0.05-1.70) after 2 years and 0.23 (95% CI 0.05-1.02) after 3 years</p> <p>2.5MPA (cont) vs 200mP (sequ) OR 0.13 (95% CI 0.01-2.16) after 1 year, 0.36 (95% CI 0.05-2.61) after 2 years and 0.23 (95% CI 0.05-1.04) after 3 years</p> <p>F: not estimable</p> <p>Pooled effect : no significant differences between continuous and sequential regimens</p>	<p><u>Facultative:</u></p> <p>Brief description of author's conclusion: The risk of endometrial hyperplasia with hormone therapy comprising low dose estrogen continuously combined with a minimum of 1 mg norethisterone acetate (NETA) and 1,5 mg medroxyprogesterone acetate (MPA) is not significantly different from placebo at two years</p> <p>Personal remarks on study quality, conclusions, and other issues (potentially) relevant to the research question: bleeding patterns were not primary outcome, indirectly measured</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading HIGH level of evidence for hyperplasia</p> <p>Sensitivity analyses (excluding small studies; excluding studies with short follow-up; excluding low quality studies; relevant</p>

		<p><i>characteristics important to the research question and/or for statistical adjustment</i></p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	<p>NGM days 4-6, 10-12, 16-18 etc 2 mg E2 daily + 180 µg NGM days 4-6, 10-12, 16-18 etc</p>		<p>Heterogeneity (I²): not applicable</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Cancer at 1, 2 and 3 years</p> <p>A: blijkt andere studie te zijn (1999) met gestodeen ! Low dose E2 met 25 gestodeen cont vs : - low dose E2 met 25 gestodeen sequ - moderate dose E2 met 25 gestodeen sequ. - Moderate dose E2 met 50 gestodeen OR 7.39 (0.15-372.38) OR 6.01 (0.12-311.10) OR 6.57 (0.13-33.61) Respectively, after 2 years</p> <p>B: not estimable C: 0,625 mg CEE plus 5.0MPA cont. vs 10.0 mgMPA sequ OR 0.13 (95% CI 0.0-6.77) After 1 year D, E and F : not estimable.</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Adherence to therapy A,B,C , D and F : not estimable E: 0,625 CEE plus 2.5 MPA (cont) vs 0,625 CEE plus 10 MPA (sequ) OR 1.30 (95% CI 0.66-2.55). 0,625 CEE plus 2.5 MPA (cont) vs 0.625 CEE plus 200mP (sequ).OR 1.41 (95% CI 0.73-2.74) (I²): 0.0%</p>	<p>subgroup-analyses); mention only analyses which are of potential importance to the research question</p> <p>Heterogeneity: clinical and statistical heterogeneity; explained versus unexplained (subgroupanalysis)</p>
--	--	---	---	--	--	---

						<p>....</p> <p><u>Outcome measure-4</u></p> <p>Additional investigations (waaronder irregular bleeding)</p> <p>A,B,C , D and F : not estimable</p> <p>E:</p> <p>0,625 CEE plus 2.5 MPA (cont) vs 0,625 CEE plus 10 MPA (sequ) OR 0.52 (95% CI 0.22-1.22).</p> <p>0,625 CEE plus 2.5 MPA (cont) vs 0.625 CEE plus 200mP (sequ).OR 0.61 (95% CI 0.25-1.48)</p> <p>(I²): 0.0</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies PICO 6

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? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Furness 2012	yes	yes	yes	yes	Not applicable	yes	yes	yes	yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE 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 research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. 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.

PICO 6 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
Lindenfeld 2002	<p>Type of study: RCT, double blind, placebo controlled</p> <p>Setting: outpatient</p> <p>Country: 7 centers USA</p> <p>Source of funding: National Institutes of health (non commercial) and Solvay Pharmaceuticals (commercial)</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> 1-10 years postmenopausal</p> <p>uneventful gynaecological examination</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> (history of) breast cancer</p> <p>cardiovascular disease (< 6months)</p> <p>abnormal endometrial biopsy</p> <p><u>N total at baseline:</u> 875, of which 596 with uterus</p> <p>Intervention: continuous and cyclical combined estrogen / progestagen treatments</p>	<p>4 treatment groups CEE 0,625 mg/day</p> <p>CEE 0,625 mg/day plus MPA 10mg/day, 12days per month (cyclical regimen)</p> <p>CEE 0,625 mg/day plus MPA 2,5 mg/day (continuous regimen)</p> <p>CEE 0,625 mg/day plus mP 200mg/day, 12 days per month (cyclical regimen)</p> <p>CEE= conjugated equine estrogen</p> <p>MPA = medroxy progestagenacetate</p> <p>mP = micronized progesterone</p>	Placebo	<p><u>Length of follow-up:</u> 36 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 29%</p> <p>exclusief CEE only group (discontinuation because of endometrial safety 56%): 20%</p> <p>Reasons in CEE group almost all because of endometrial changes (atypical hyperplasia)</p> <p>Other groups: not described</p> <p>Control: 24% Reasons: menopausal symptoms (32%) and doctor's advice (15%)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 0% ??</p> <p>Control: 0 % ?/</p> <p>data on excess bleeding,</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>Excess bleeding (any bleeding in continuous regimens, > 6 episodes per 6 months in cyclical regimens and > 10 bleeding days per episode):</p> <p>Excess bleeding in episodes per 6 months:</p> <p>CEE+MPAcont. 3.5-53 CEE only 2.9-4.0 CEE+cyclMPA 1.2-1.7 CEE+cyclmP 1.0-1.5 Placebo 0.03-1.8</p> <p>P levels voor difference of the means significant (p=0.03 tot p< 0.001) , m.u.v. maand 36 (p=0.15)</p> <p>Amount of bleeding: most in cyclical regimens (P<0.05 and p< 0.01)</p>	<p>Overall good design</p> <p>Weaknesses:</p> <p>Comparison of different progestagens and not continuous versus cyclical per se</p> <p>Bias with respect to ITT due to run in time 4-12 weeks: only women who showed tablet compliance of >80% and who were free from bleeding/spotting in that period were analysed</p> <p>Amount of bleeding is assessed by recording the amount of pads, this is not a well validated way to assess menstrual blood loss</p> <p>There was no arm with CEE+mP continuous</p> <p>MPA 2,5 mg is not on Dutch market</p>

		<p>Control: placebo</p> <p><u>Important prognostic factors</u>²: Age 45-64 years</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p>			<p>amount of bleeding and length of bleeding seem complete, i.e. in adherent women</p>	<p>CEE+mP less amounts than CEE+MPAcycl. (P<0.001 tot p< 0.02) except at 36 months (p=0.20)</p> <p>CEE+mP 23% less pads (p=0.03) and bleeding days (p=0.04) than CEE+MPA cycl. And 12% less bleeding episodes (p=0.005)</p> <p>Mean length of bleeding larger in cyclical groups and larger in CEE+MPAcycl than CEE+mPcycl (p=0.001); difference between CEE+MPA cont 13.8 days (SD23.3)and CEE+mP cycl. 20.9 days (SD14.1) is marginal however (p=0.052)</p>	
Von Holst 2002	<p>RCT, prospective, stratified for > 12 months since LM and 6-12 months since LM</p> <p>Oupatient</p> <p>Funding: unknown, but second author works for Novo Nordisk and also medication from Solvay Germany</p>	<p>Inclusion criteria: healthy women (<65 years) with hot flushes / night sweats which require HRT</p> <p>Time since LM > 6 months</p> <p>Exclusion criteria: no uterus Contra-indication for HRT, previous use of HRT < 6 months, endometrial thickness > 5 mm</p> <p>N=513 enrolled N= 446 randomized</p> <p>35 centers in Germany and</p>	<p>1 mg E2 / 0.5 mg NETA</p> <p>E2 = estradiol NETA = norethisterone acetate</p>	<p>0.625 mg CEE / 5 mg MG sequentieel, days 15-28</p> <p>CEE = conjugated equine estradiol MG = medrogestone</p>	<p>Length of follow up: 9 months</p> <p>Loss to follow up: 17% (continuation rate in NETA group 89.7% and 77.1% in MG group)</p> <p>Reasons for discontinuation: bleeding, ineffective therapy, non-compliance)</p> <p>After 3 months of treatment assessment of symptomatology took place: if insufficient: switch to continuous 2 mg E2 / 1.0 mg NETA took place</p> <p>Incomplete outcome data: data from 352 out of 446 women randomized could be analysed(79%)</p>	<p>Outcome measures:</p> <p><u>Bleeding profile</u> Irregular bleeding (defined as any bleeding / spotting during continuous therapy and bleeding / spotting <day 24 and > day 6 in sequential therapy or any bleeding / spotting lasting > 7 days</p> <p>Percentage of women with irregular bleeding was always (at 3, 6 and 9 months) more frequent in the sequential group. 45.1 vs 19.6 (p< 0.0001) 35.0 vs 15.9 (p< 0.0001) 25.8 vs 12.2 (p< 0.001) respectively</p> <p>In de subgroup 6-12months since LM: alleen bij cyclus 6 een significant verschil: 45.7%</p>	<p>Comparison continuous vs sequential, but also different types of progestagen</p> <p>Bias in discussion:</p> <p>Resultaten van amenorrhoea na 9 maanden worden alleen voor de NETA group gegeven (89% van de laat menopausale vrouwen en 84% van de vroeg menopausale vrouwen (LM 6-12m)</p> <p>Vergelijking is ook niet helemaal eerlijk te maken, want sequentiele regimes zijn bedoeld om cyclisch te bloeden</p>

		Austria				<p>in sequentiele groep vs 23.3% in continuous groep</p> <p>Voor spotting zelfde effect, maar lagere incidenties</p> <p><u>Menopausal symptoms</u> No difference between groups In both groups switch to the heavier regimen at 3 months: 6 women in the continuous group and 11 women in the sequential group</p>	
--	--	---------	--	--	--	--	--

Notes:

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 (randomized controlled trials) PICO 6:

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Lindenfeld 2002	Variable length, blocked randomization, treatment assignment was stratified by clinical center and hysterectomy status. Randomization numbers were assigned using software and encrypted files	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely	Likely (due to run in time 4-12 weeks in which women who were > 80% compliant to therapy and free from bleeding / spotting were included for analysis)
Holst 2002	Stratification for <12 months since last bleeding and > 12 months. Stratification and randomization centrally with an automatic telephone-computer (voice-response) system, centrally	unlikely	Likely (open label)	Likely (open label)	unclear	Likely, amenorrhoea rates were only shown for the continuous group and not for the sequential group	unlikely	Likely (exclusion of women from the per protocol population due to treatment <8.5 months and switch to 2mgE2/1mgNETA because of insufficient relief of menopausal symptoms.

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (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. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. 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, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Singh 2005	Review, geen origineel onderzoek
Shau 2002	Geen antwoord op uitgangsvraag
Panay 2011	Editorial, geen origineel onderzoek
Nelson 2004	Geen antwoord op uitgangsvraag
Mattson 2004	Geen antwoord op uitgangsvraag
Magyar 2007	Geen antwoord op uitgangsvraag
Konincks 2005	Vergelijkt 2 sequentiële regimes
Hammar 2007	Geen antwoord op uitgangsvraag, gaat over tibolon
Gerlinger 2007	Geen antwoord op uitgangsvraag
Di Carlo 2005	Geen antwoord op uitgangsvraag
Bjarnasson 2007	Geen antwoord op uitgangsvraag
Archer 2002	Geen vergelijkend onderzoek
Archer 2007	Geen origineel onderzoek

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	5 (sequen* adj5 HRT).tw. (116)	95
	6 (sequen* adj5 HRT).ti. (3)	
	7 from 4 keep 1-3 (3)	
2002-feb. 2016	8 from 6 keep 1 (1)	
	9 hormone replacement therapy/ or estrogen replacement therapy/ (21972)	
	10 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).tw. (11820)	
Engels, Nederlands, Duits	11 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).kf. (205)	
	12 Estrogens/ae (3693)	
	13 Progesterone/ae (750)	
	14 (menopaus* adj3 hormon* adj3 replace*).tw. (688)	
	15 hrt.kf. (100)	
	16 uterine hemorrhage/ or metrorrhagia/ (10697)	
	17 ((uterine or vaginal) adj3 (hemorrh* or bleeding? or (blood adj loss) or spotting)).tw. (9878)	
	18 ((uterine or vaginal) adj3 (hemorrh* or bleeding? or (blood adj loss) or spotting)).kf. (679)	
	19 (recurren* adj3 vaginal adj3 (bleeding or hemorrh* or spotting)).tw. (55)	
	20 (recurren* adj3 vaginal adj3 (bleeding or hemorrh* or spotting)).kf. (0)	
	21 9 or 10 or 11 or 14 or 15 (26799)=HRT	
	22 or/16-21 (43437)=bloedingen	
	23 (sequen* adj3 regime*).tw. (1052)	
	24 (sequen* adj3 regime*).kf. (1)	
	25 Drug Combinations/ (62925)	
	26 Drug Therapy, Combination/ (144807)	
	27 (drug adj3 combinat*).tw. (13919)	
	28 (drug adj3 combinat*).kf. (187)	
	29 or/23-28 (215439)	
	30 21 and 22 and 29 (1417)	
	31 21 and 22 (26799)	
	32 exp Contraceptives, Oral/ (42743)	
	33 (oral adj3 contraceptiv*).tw. (22417)	
	34 (oral adj3 contraceptiv*).kf. (6726)	
	35 exp Contraceptives, Oral/tu (6344)	
	36 32 or 33 or 34 (50453)	
	37 26 or 27 or 28 (155843)	
	38 ae.fs. (1438488)	
	39 36 and 37 and 38 (347)	

	<p>40 36 and 38 (16690) 41 21 and 40 (963) 42 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0) 43 randomized controlled trial.pt. (405887) 44 controlled clinical trial.pt. (90050) 45 (randomized or randomised).ab. (400677) 46 placebo.ab. (166094) 47 drug therapy.fs. (1816118) 48 randomly.ab. (241957) 49 trial.ab. (346293) 50 groups.ab. (1513816) 51 or/43-50 (3661191) 52 51 not (exp animals/ not humans/) (3149541) 53 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0) 54 "filter systematic reviews".ti. (0) 55 meta analysis.pt. (61133) 56 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (108808) 57 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5496) 58 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (85731) 59 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7359) 60 medline.tw. and review.pt. (50439) 61 (pooled adj3 analy*).tw. (10504) 62 or/55-61 (196574) 63 "filter systematic reviews".ti. (0) 64 "cochrane\$.fc_jour. (11728) 65 62 or 64 (197895) 66 (dutch or english or german).la. (21663105) 67 21 and 22 and 66 (24417) 68 67 (24417) 69 limit 68 to yr="2002 -Current" (15222) 70 18 or 20 (679) 71 ((uterine or vaginal) adj3 (hemorrh* or bleeding? or (blood adj loss) or spotting)).ti. (2526) 72 (recurren* adj3 vaginal adj3 (bleeding or hemorrh* or spotting)).ti. (3) 73 *uterine hemorrhage/ or *metrorrhagia/ (6448) 74 or/70-73 (7197) 75 69 and 74 and 65 (5) =systemev 76 (69 and 74 and 52) not 65 (33)=rct 77 69 and 74 and (29 or 40) (15) 78 77 not 76 (4)=rest 79 68 and 74 (193) 80 79 and 4 (2) 81 68 and (29 or 40) and 4 (2) 82 68 and (29 or 40) and 65 (70) 83 82 and 69 (49) 84 *hormone replacement therapy/ or *estrogen replacement therapy/ (14501) 85 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).ti. (4555) 86 (menopaus* adj3 hormon* adj3 replace*).ti. (241) 87 11 or 15 or 84 or 85 or 86 (15203) 88 "HRT met focus".ti. (0) 89 69 and 87 and 65 (323) 90 89 and (29 or 40) (27) extra systemev</p>	
Embase (OVID)	<p>5 menopause/ or "menopause and climacterium"/ (39797) 6 climacterium/ (7697) 7 (menopause or postmenopaus*).tw. (81300) 8 (menopause or postmenopaus*).kw. (14560) 9 climacterium.tw. (404) 10 climacterium.kw. (58) 11 or/5-10 (103226) 12 exp oral contraceptive agent/ (59259) 13 contraception/ or hormonal contraception/ or ovulation inhibition/ (47253) 14 oral contraceptive agent/ (41567) 15 (oral adj3 contraceptiv*).tw. (25663) 16 (oral adj3 contraceptiv*).kw. (3065) 17 or/12-16 (100048) 18 hormonal therapy/ (30747) 19 hormone substitution/ or estrogen therapy/ (51015) 20 menopausal hormone therapy.mp. (771) 21 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).tw. (15556)</p>	

22	((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).kw. (3683)	
23	(menopaus* adj3 hormon* adj3 replace*).tw. (933)	
24	hrt.kw. (1077)	
25	or/18-24 (83254)	
26	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)	
27	meta analysis/ (103826)	
28	"systematic review"/ (101172)	
29	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (113494)	
30	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (105557)	
31	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3209)	
32	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (297)	
33	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (15772)	
34	(pooled adj3 analy\$).tw. (15859)	
35	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2565)	
36	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1093552)	
37	review.pt. (2126282)	
38	36 and 37 (97568)	
39	or/27-35,38 (312922)	
40	"einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0)	
41	"filter rct embase".ti. (0)	
42	controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (533874)	
43	randomization/ (69196)	
44	Major Clinical Study/ (2439463)	
45	random\$.tw. (1052844)	
46	Double Blind Procedure/ (128389)	
47	or/42-46 (3437454)	
48	"einde filter rct embase".ti. (0)	
49	(dutch or german or french or english).la. (26286875)	
50	20 or 21 or 22 or 23 or 24 (17917)	
51	18 or 19 (79888)	
52	*hormonal therapy/ (8062)	
53	*hormone substitution/ or *estrogen therapy/ (20670)	
54	50 or 52 or 53 (39045)	
55	exp *oral contraceptive agent/ (31337)	
56	*contraception/ or *hormonal contraception/ or *ovulation inhibition/ (25793)	
57	*oral contraceptive agent/ (20661)	
58	16 or 55 or 56 or 57 (53272)	
64	uterus bleeding/ (8274)	
65	((uterine or vaginal) adj3 (hemorrh* or bleeding? or (blood adj loss) or spotting)).ti. (3007)	
66	((uterine or vaginal) adj3 (hemorrh* or bleeding? or (blood adj loss) or spotting)).kw. (1126)	
67	(recurren* adj3 vaginal adj3 (bleeding or hemorrh* or spotting)).ti. (5)	
68	(recurren* adj3 vaginal adj3 (bleeding or hemorrh* or spotting)).kw. (1)	
69	(bleeding adj3 pattern?).tw. (1606)	
70	((uterine or vaginal) adj3 (hemorrh* or bleeding? or (blood adj loss) or spotting)).tw. (13612)	
71	(recurren* adj3 vaginal adj3 (bleeding or hemorrh* or spotting)).tw. (92)	
72	64 or 66 or 68 or 69 or 70 or 71 (19677)	
73	25 and 72 and 49 and 39 (50)	
74	73 (50)	
75	limit 74 to yr="2002 -Current" (39)	
76	drug combination/ (54788)	
77	64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 (11580)	
78	75 and 77 (27) =systrev	
79	(25 and 77 and 49 and 47) not 39 (338)	
80	79 (338)	
81	limit 80 to yr="2002 -Current" (169)	
82	(sequen* adj3 regime*).tw. (1499)	
83	81 and 82 (4)	
84	25 and 77 and 49 and 82 (20)	
85	84 (20)	
86	limit 85 to yr="2002 -Current" (5) rest	
87	(25 and 77 and 49 and 47) not 39 (338)	
88	drug efficacy/ or drug tolerability/ (727484)	
89	withdrawal bleeding/si (110)	
90	uterus bleeding/pc (203)	
91	88 or 89 or 90 (727725)	
92	87 and 91 (112)	

	93	87 and (89 or 90) (6) rct		
Cochrane (Wiley)	#1	MeSH descriptor: [Menopause] explode all trees		
	#2	menopaus*:ti,ab		
	#3	MeSH descriptor: [Aged] explode all trees		
	#4	MeSH descriptor: [Middle Aged] explode all trees		
	#5	#1 or #2 or #3 or #4		
	#6	MeSH descriptor: [Contraceptives, Oral] explode all trees		
	#7	oral near/3 contracept*:ti,ab		
	#8	MeSH descriptor: [Hormone Replacement Therapy] explode all trees		
	#9	((hormone or e?stragen?) near/3 replace* near/3 therap*):ti,ab		
	#10	(menopaus* near/3 hormon* near/3 replace*):ti,ab		
	#11	#8 or #9 or #10		
	#12	#5 and #11 and (#6 or #7)		
	#13	((uterine or vaginal) near/3 (hemorrh* or bleeding? or (blood adj loss) or spotting)):ti,ab		
	#14	(recurr* near/8 vaginal near/3 (bleeding or hemorrh* or spotting)):ti,ab		
	#15	MeSH descriptor: [Uterine Hemorrhage] explode all trees		
	#16	#13 or #14 or #15		
	#17	#11 and #16		
		Naam file	aantal	uniek
		med20160210 UV16 klein systrev	5	31
		med20160210 UV16 klein focus HRT extra systrev	27	
		med20160210 UV16 klein rct	33	33
		med20160210 UV16 klein rest	4	3
		emb20160210 UV16 klein systrev	27	21
		emb20160210 UV16 klein rct	6	3
		emb20160210 UV16 klein rest	5	2
		coc20160212 UVklein16 systrev	3	1

© 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).