

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 6 (modulaire Richtlijn Management rondom Menopauze) Veiligheid van transdermaal estradiol bij patiënten met een verhoogd risicoprofiel op VTE

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke plaats heeft transdermaal estradiol als behandeling van patiënten met overgangsklachten en een veneuze trombo-embolie (VTE) in de voorgeschiedenis in vergelijking met geen behandeling?
2. Welke plaats heeft transdermaal estradiol als behandeling van patiënten met overgangsklachten en een verhoogd trombo-embolisch risicoprofiel in vergelijking met geen behandeling?

Inleiding

Het VTE-risico stijgt o.a. met de leeftijd en BMI. De incidentie stijgt van 0.25 per 1000 vrouwen per jaar van 30-34 tot 0.93 per 1.000 voor vrouwen van 60-64 jaar.

Uit observationeel onderzoek bij postmenopauzale vrouwen in de algemene populatie lijkt er een verdubbeling te zijn van het risico op VTE bij oraal oestrogeen ten opzichte van vrouwen zonder HST. Bij transdermaal estradiol lijkt het VTE-risico gelijk te blijven ten opzichte van vrouwen zonder HST (NICE 2015). Indien transdermaal estradiol bij risicogroepen voor VTE niet leidt tot meer VTE ten opzichte van vrouwen zonder HST zou dit aanleiding zijn voor een verandering van voorschrijfbeleid.

Voor een beschrijving van het risico op VTE van orale suppletie wordt verwezen naar uitgangsvraag 8.

Voor een beschrijving van het risico op endometriumcarcinoom wordt verwezen naar uitgangsvraag 5.

Aanbevelingen

Overweeg bij vrouwen met BMI >30 transdermaal estradiol (met progestageen) in plaats van oraal estradiol voor de behandeling van overgangsklachten.

Overweeg bij vrouwen met prothrombine mutatie transdermaal estradiol (met progestageen of met een levonorgestrel IUD) in plaats van oraal estradiol met orale gestagenen voor de behandeling van overgangsklachten.

Zoeken en selecteren

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

1. Wat is de veiligheid (risico op recidief VTE) van transdermaal estradiol als behandeling van patiënten met overgangsklachten en een VTE in de voorgeschiedenis in vergelijking met geen behandeling?
2. Wat is de veiligheid (risico op een eerste VTE) van transdermaal estradiol als behandeling van patiënten met overgangsklachten en een verhoogd trombo-embolisch risicoprofiel in vergelijking met geen behandeling?

PICO 1

- P Patiënten met overgangsklachten met VTE in de voorgeschiedenis
I Transdermale estradiolbehandeling
C Geen hormonale behandeling
O Recidief VTE

PICO 2

- P Patiënten met overgangsklachten met een verhoogd risico op VTE
I Transdermale estradiolbehandeling
C Geen hormonale behandeling
O VTE

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een (recidief) VTE een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat. De werkgroep hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), EMBASE (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is met relevante zoektermen in februari 2016 gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde studies en observationeel onderzoek. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 184 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- studiepopulatie bestaande uit vrouwen met veneuze trombo-embolie in de anamnese of verhoogd risico hierop, zoals VTE in de voorgeschiedenis of in de familie, overgewicht of bewezen trombofilie;
- vergelijking tussen transdermaal estradiol en geen hormonale behandeling;
- (recidief) VTE als uitkomstmaat.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 13 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en vier studies definitief geselecteerd.

Vier studies zijn opgenomen in de literatuuranalyse; één studie beantwoordt PICO 1, de overige drie studies beantwoorden PICO 2. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias-tabellen.

Samenvatting literatuur

Zoekvraag 1: wat is de veiligheid (risico op een recidief VTE) van transdermaal estradiol als behandeling van patiënten met overgangsklachten en een VTE in de voorgeschiedenis in vergelijking met geen behandeling?

Beschrijving studies

Slechts één studie gaf antwoord op zoekvraag 1.

Olié, 2011, onderzocht retrospectief de invloed van transdermaal estradiolgebruik ten aanzien van het risico op een recidief VTE bij postmenopauzale vrouwen van 45-70 jaar. Vrouwen werden geïncludeerd na de eerste VTE en werden gevolgd in de periode tussen het beëindigen van de anticoagulantia en het optreden van een recidief of het invullen van de follow-up vragenlijst (gemiddeld na 79 maanden). De interventiegroep bestond uit patiënten die in de drie maanden voor de datum van het recidief transdermaal estradiol hadden gebruikt. De diagnose proximale diepe veneuze trombose of een longembolie werd gesteld met behulp van beeldvormende technieken (spiraal-CT of VQ scan resp. echo-doppler). Onder de 1.023 deelnemende vrouwen waren 893 niet gebruiksters en 130 gebruiksters van hormoontherapie: 103 vrouwen gebruikten transdermaal estradiol, 10 vrouwen oraal oestrogeen en voor de overige 17 vrouwen was de hormoontherapie niet verder gespecificeerd. De indicatie voor het gebruik van hormoontherapie werd niet vermeld. Deze studie is gedeeltelijk gefinancierd door een farmaceutisch bedrijf.

Resultaten

Olié, 2011, rapporteerde dat de gebruiksters van hormoontherapie (n=130) in vergelijking met de vrouwen die geen hormoontherapie gebruikten gemiddeld jonger waren ten tijde van de eerste VTE (49,4 versus 54,7 jaar, $p<0,001$) en dat zij een lager BMI (23,7 versus 25,2, $p<0,001$), een langere follow-up duur (105,0 versus 75,2 maanden, $p<0,001$) en minder vaak trombofilie (15,4% versus 27,6%, $p=0,003$) hadden. Verder hadden zij minder vaak een proximale diepe veneuze trombose of een longembolie gehad (27,7%, versus 45,6%, $p<0,001$) en was de eerste VTE ook vaker idiopathisch (er was geen sprake van tijdelijke risicofactoren (zoals immobilisatie) in de maand voorafgaand aan de VTE; 11,7 versus 24,0, $p=0,002$).

Zevenenzeventig vrouwen, waarvan 6 in de interventiegroep, hadden een recidief doorgemaakt. Van deze 77 vrouwen was er bij 36 sprake van een proximale diepe veneuze trombose en/of longembolie en in 41 vrouwen sprake van een distale diepe veneuze trombose. Het gebruik van transdermaal estradiol was, ten opzichte van niet gebruik van hormoontherapie, niet geassocieerd met een recidief VTE (HR=0,9, 95%BI=0,4 tot 2,1; HR gecorrigeerd voor leeftijd, de karakteristieken van de eerste VTE (idiopathisch ja/nee), overgewicht en obesitas =1,0, 95%BI=0,4 tot 2,4). Er was geen sprake van effectmodificatie door leeftijd ten tijde van de eerste VTE, het hebben van obesitas, een idiopathisch eerste VTE en de locatie van de VTE.

Bewijskracht van de literatuur

Observationele studies starten laag in bewijskracht. Gezien de beperkingen in de onderzoeksofzet (zie bijvoorbeeld de verschillen in de follow-up duur; risk of bias) en het beperkte aantal cases (77 in totaal, 6 in de interventiegroep, imprecisie) is de bewijskracht voor de uitkomstmaat recidief VTE zeer laag.

Conclusie

zeer laag GRADE	Het gebruik van transdermaal estradiol verhoogt waarschijnlijk het risico op een recidief veneuze trombo-embolie bij vrouwen met een veneuze trombo-embolie in de anamnese niet. Olié, 2011
----------------------------	--

Zoekvraag 2: wat is de veiligheid van transdermaal estradiol als behandeling van patiënten met overgangsklachten en een verhoogd trombo-embolisch risicoprofiel in vergelijking met geen behandeling op een eerste VTE?

Beschrijving studies

Drie studies onderzochten het risico van transdermaal estradiolgebruik bij vrouwen met verhoogd risico op een VTE (Sweetland, 2012, Canonico 2006, Straczek, 2005). Het aantal geïncludeerde vrouwen dat transdermaal estradiol gebruikte varieerde in deze studies van 235 tot 51.853. Geen van de studies was gerandomiseerd; Sweetland, 2012 betreft een prospectieve cohortstudie, Canonico, 2006, en Straczek, 2005, beschreven beiden dezelfde case-controle populatie. Deelnemers werden niet specifiek geselecteerd op basis van de indicatie voor hormoontherapie. De studies van Canonico, 2006 en Straczek, 2005 zijn gedeeltelijk gefinancierd door farmaceutische bedrijven.

Canonico, 2006, onderzocht in een multicenter case-controle onderzoek de invloed van transdermaal estrogeengebruik op de relatie tussen overgewicht ($25 < \text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$) en obesitas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) en het risico op een eerste idiopathische VTE. In totaal participeerden 253 vrouwen met een eerste VTE (191 ziekenhuispatiënten en 62 poliklinische patiënten; = cases) en 597 gematchte vrouwen zonder VTE (416 ziekenhuispatiënten en 181 vrouwen uit het register met stemgerechtigden; = controles) in de studie. Van de 253 cases hadden 117 een diepe veneuze trombose en 136 een pulmonale embolie doorgemaakt. Vrouwen met VTE in de voorgeschiedenis, een contra-indicatie voor gebruik van hormoontherapie en/of met een predisponerende factor voor een VTE (bijvoorbeeld recente chirurgische interventie, trauma met immobilisatie voor >8 dagen) werden geëxcludeerd. De poliklinische patiënten en de bijbehorende controles werden ook geëxcludeerd wanneer zij doorverwezen waren voor advies omtrent estradiol na een VTE of in het geval van een bekende protrombine mutatie. De diagnose VTE werd gesteld met behulp van beeldvorming (longembolie: spiraal-CT of VQ scan resp. echo-doppler). De analyses werden gecorrigeerd voor de variabelen: 'belaste familiegeschiedenis voor VTE' en 'geschiedenis van spataderen'.

Straczek, 2005, betreft een tweede publicatie van deze multicenter case-control studie. Ditmaal werd de invloed van transdermaal estrogeengebruik op de relatie tussen de aanwezigheid van een protrombine mutatie (Factor V Leiden en/of Prothrombine G20210A mutatie) en het risico op een eerste VTE onderzocht. Het aantal geïncludeerde vrouwen in deze studie week echter licht af: 235 vrouwen met een eerste VTE (179 ziekenhuispatiënten en 56 poliklinische patiënten; = cases) en 554 vergelijkbare vrouwen zonder VTE (362 ziekenhuispatiënten en 192 vrouwen uit het register met stemgerechtigden; = controles) participeerden in deze studie. Het verschil in het aantal ziekenhuispatiënten kan mogelijk verklaard worden door het verschil in looptijd van de studie (inclusieperiode Straczek, 2005: 1999-2004; Canonico, 2006: 1999-2005), het verschil in het aantal poliklinische patiënten wordt niet verder verklaard (hiervan betrof de inclusieperiode Straczek, 2005: 1999-2002, Canonico, 2006: 1999-2002). Van de 235

cases hadden er 107 een diepe veneuze trombose en 128 een pulmonale embolie doorgemaakt. De analyses werden gecorrigeerd voor leeftijd, centrum en BMI.

Sweetland, 2012 was een studie waarin de prospectief verzamelde data uit *The Million Women study* werden gelinkt aan de data uit de kankerregistratie en gegevens over overlijden, emigratie en ziekenhuisopnamen. Het doel van de studie was de relatie tussen het type hormoontherapie en de incidentie van VTE in kaart te brengen. Er was in deze studie sprake van een VTE wanneer de diagnose longembolie (ICD-10: I26) of diepe veneuze trombose (ICD-10: I80-I82) als reden voor een ziekenhuis-/dag-opname was opgegeven of als onderliggende doodsoorzaak werd vermeld. In totaal werden 1.058.259 postmenopauzale vrouwen zonder VTE in de voorgeschiedenis gemiddeld 3,1 jaar gevolgd. In deze studie werd onder andere de veiligheid van transdermaal estradiol-gebruik bij vrouwen met overgewicht en obesitas bepaald.

Resultaten

Canonico, 2006, rapporteerde dat patiënten met VTE een hoger BMI hadden (26,8 versus 24,5 kg/m², p<0,01), waarbij overgewicht (25≤BMI<30) en obesitas (BMI≥30) ook meer voorkwam in deze groep. Tevens hadden patiënten met VTE vaker een familielid met een VTE in de voorgeschiedenis (30,8 versus 20,7%, p<0,01) en spataderen (55,3 versus 45,0%, p<0,01). Van alle deelnemers hadden 169 (59 cases en 110 controles) niet-gebruiksters overgewicht en 89 (35 cases en 54 controles) niet-gebruiksters obesitas versus 65 (23 cases en 42) gebruiksters van transdermaal estradiol overgewicht en 26 (10 cases en 16 controles) gebruiksters van transdermaal estradiol obesitas. Er werd geen verschil gevonden in het risico op een VTE voor gebruiksters van transdermaal estradiol met overgewicht en niet-gebruiksters met overgewicht (voor de variabelen 'belaste familiegeschiedenis voor VTE' en 'geschiedenis van spataderen' gecorrigeerde OR=1,1, 95%BI=0,5 tot 2,1) en voor obese transdermaal estradiol-gebruiksters en obese niet-gebruiksters (voor de variabelen 'belaste familiegeschiedenis voor VTE' en 'geschiedenis van spataderen' gecorrigeerde OR=1,4, 95%BI=0,5 tot 3,5).

Straczek, 2005, rapporteerde dat patiënten met VTE een hoger BMI (26,7 versus 24,6, p<0,01) en vaker spataderen (54,9% versus 45,5%, p=0,02) hadden. Bij 56 niet-gebruiksters (31 cases en 25 controles) en 27 transdermaal estradiolgebruiksters (14 cases en 13 controles) werd een protrombine mutatie vastgesteld. Er werd geen verschil in risico op een VTE tussen gebruiksters van transdermaal estrogeen met een mutatie en niet-gebruiksters met een mutatie gevonden (voor leeftijd, plaats van inclusie en BMI gecorrigeerde OR=1,1, 95%BI=0,4 tot 2,8).

Sweetland, 2012, rapporteerde dat van de deelnemers, 66 vrouwen die transdermaal estradiol hebben gebruikt en 965 vrouwen die geen hormoontherapie hebben gebruikt een VTE hebben gehad. Ten opzichte van vrouwen met overgewicht of obesitas die geen hormoontherapie hebben gebruikt was het relatieve risico niet verhoogd voor respectievelijk gebruiksters van transdermaal estradiol met overgewicht (RR=0,80, 95%BI=0,51 tot 1,25) of met obesitas (RR=0,81, 95%BI=0,52 tot 1,26).

Gezien het kleine aantal geïncludeerde studies kon er geen subgroepanalyse of meta-analyse worden uitgevoerd.

Bewijskracht van de literatuur

Bij GRADE beginnen observationele studies op een laag niveau van bewijskracht. Gezien de beperkingen in studieopzet met betrekking tot de geïncludeerde studiepopulatie in de studie van Canonico, 2006, de lost to follow-up in de studie van Sweetland, 2012, (risk of bias) en de aanwezige imprecisie (<300 cases) is de bewijskracht voor de

uitkomstmaat VTE bij vrouwen met overgewicht of obesitas en transdermaal estradiol gebruikt ten opzichte van vrouwen met overgewicht of obesitas die geen hormoontherapie gebruikte met één niveau verlaagd tot zeer laag.

Gezien de beperkingen in de studieopzet met betrekking tot de geïncludeerde studiepopulatie (risk of bias) en de aanwezige imprecisie (<300 cases) is de bewijskracht voor de uitkomstmaat VTE in vrouwen met een protrombine mutatie en transdermaal estradiol gebruikten ten opzichte van vrouwen met een protrombine mutatie die geen hormoontherapie gebruikte met één niveau verlaagd tot zeer laag.

Conclusies

zeer laag GRADE	Het gebruik van transdermaal estradiol lijkt geen verhoogd risico te geven op een eerste veneuze trombo-embolie bij vrouwen met overgewicht of obesitas vergeleken met vrouwen met overgewicht of obesitas die geen hormoontherapie gebruiken. Canonico 2006, Sweetland, 2012
----------------------------	--

zeer laag GRADE	Het gebruik van transdermaal estradiol lijkt geen verhoogd risico te geven op een eerste veneuze trombo-embolie bij vrouwen met protrombine mutatie vergeleken met vrouwen met een protrombine mutatie die geen hormoontherapie gebruiken. Straczek, 2005
----------------------------	--

Overwegingen

Bij gebruik van oraal oestradiol in HST is het VTE-risico verhoogd, met name in het eerste jaar van gebruik. Dit geldt niet voor vrouwen die al goed zijn ingesteld op antistolling. Na het stoppen van antistolling wordt gebruik van oraal estradiol afgeraden. Bij transdermaal oestradiol lijkt er geen verhoogd risico te zijn op VTE. Dit kan worden verklaard doordat er bij transdermale toediening geen first-pass effect in de lever is (Richtlijn Antitrombotisch beleid 2016).

De bewijskracht voor de conclusies ten aanzien van de veiligheid van transdermaal estradiol bij hoog risico op VTE is zeer laag, omdat tot op heden studies met grotere aantallen ontbreken.

Er zijn aanwijzingen dat bepaalde progestagenen bijdragen aan een hoger VTE-risico (in de Million Women Study medroxyprogesteronacetaat en Franse studies norpregnanen (progestagenen met anti-oestrogeen effect)). Zie voor de resultaten uitgangsvraag 1.

Gemicroniseerd progesteron lijkt neutraal op VTE-risico (zie ook uitgangsvraag 1). In de Million Women Study zijn diverse soorten progestagenen gebruikt, ook de gecombineerd transdermaal estradiol en norethisteronacetaat. De huidige studies geven niet precies weer welke progestagenen aan transdermaal estradiol worden toegevoegd.

De werkgroep acht het belangrijk om de richtlijn Antitrombotisch_beleid 2016/ hormonale suppletie therapie en VTE te raadplegen indien HST wordt overwogen bij postmenopauzale vrouwen met overgangsklachten en een hoog VTE-risico vanwege sterke familiäre belasting of trombofilie. Transdermaal estradiol kan worden overwogen

bij aanhoudende ernstige overgangsklachten die niet verbeteren met een niet-hormonale behandeling.

De werkgroep is van mening dat het belangrijk is, bij vrouwen die HST overwegen, te wijzen op de risicofactoren voor VTE (leeftijd, verhoogd BMI, roken, trombofilie, positieve familie-anamnese) en waar mogelijk deze te beïnvloeden.

Aanbevelingen

Overweeg bij vrouwen met BMI >30 transdermaal estradiol (met progestageen) in plaats van oraal estradiol voor de behandeling van overgangsklachten.

Overweeg bij vrouwen met prothrombine mutatie transdermaal estradiol (met progestageen of met een levonorgestrel IUD) in plaats van oraal estradiol met orale gestagenen voor de behandeling van overgangsklachten.

Literatuur

NICE guideline [NG23] Menopause: diagnosis and management Published date: November 2015 page 134-135 / <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations#long-term-benefits-and-risks-of-hormone-replacement-therapy>

Canonico M, Canonico M. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. Journal of Thrombosis & Haemostasis. 2006;4(6):1259-65

Olie V, Plu B. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. Menopause. 2011;18(5):488-93.

Richtlijndatabase › antitrombotisch beleid 2016 › Hormonale suppletie therapie en VTE https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antitrombotisch_beleid/hormonale_suppletie_therapie_en_vte.html#overwegingen

Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005;112(22):3495-500.

Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK, on behalf of the Million Women Study Collaboration. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of Thrombosis & Haemostasis*. 2012;10(11):2277-86

BIJLAGEN

Kennislacunes

De bewijskracht voor de conclusies ten aanzien van de veiligheid van transdermaal estradiol bij hoog risico op VTE is zeer laag, omdat tot op heden studies met grotere aantallen ontbreken. Dit is een kennislacune.

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
Overweeg bij vrouwen met BMI>30 transdermaal estradiol (met progestageen) in plaats van oraal estradiol voor de behandeling van overgangsklachten.	1 jaar	Positief		Kennisachterstand	Scholing	DMS/ NVOG	
Overweeg bij vrouwen met prothrombinaire mutatie transdermaal estradiol (met progestageen of met een levonorgestrel IUD) in plaats van oraal estradiol met orale gestagenen voor de	1 jaar	Positief		Kennisachterstand	Scholing	DMS/ NVOG	

behandeling van overgangsklachten							
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--

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

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

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴ (unlikely/likely/unclear)
Olié, 2011	Unlikely	Likely, Follow-up was longer for the HT users	Unclear, (partly) based on self-report and documentation provided by the patient.	Unclear, it remains unclear whether the analyses were adjusted for thrombophilia
Canonico, 2006	Likely, not clear how outpatient cases were identified, were all cases included? Furthermore, inclusion of hospital controls. BMI was based on self-report, and matching not completely successful.	Not applicable	Unlikely	Unclear, the characteristics are not specified by HT. No adjustment for thrombophilia or cardiovascular risk factors.
Straczek, 2005	Likely, not clear how outpatient cases were identified, and outpatients with known prothrombotic mutations were excluded. Furthermore, inclusion of hospital controls.	Not applicable	Unlikely	Unclear, the characteristics are not specified by HT. No adjustment for family history of VTE and varicose veins.
Sweetland, 2012	Unlikely	Likely, follow-up questionnaire had a response rate of ~65%, but no reasons for the loss of follow-up provided.	Unlikely	Unclear, known risk factors as family history and thrombophilia were not recorded.

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

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
Canonico, 2006	<p>Type of study: Multicenter case-control</p> <p>Setting: 8 hospitals, 3 outpatient hematology clinics and hospital and community controls.</p> <p>Country: France</p> <p>Source of funding: commercial and non-commercial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All:</p> <ul style="list-style-type: none"> Postmenopausal (amenorrhea for more than 12 months, bilateral ovariectomy or hysterectomy and age>52 years) aged 45-70 years. <p>Hospital and outpatient cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> first documented episode of idiopathic VTE <p>Hospital controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> admitted to same hospital with diagnosis unrelated to estrogen use. cases were matched on age and admission date. <p>Community</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Use of transdermal estrogen at any time in the 3 months prior admission date</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Past (>3months) or never usage of HT.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Not applicable</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Not applicable Control: Not applicable</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: None reported Control: None reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>The odds ratio (95%CI) for documented VTE in overweight and obese women in women using transdermal estrogen, with overweight and obese non-users as reference, respectively, and adjusted for family history of VTE and varicose veins:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overweight: OR=1.1, 95%CI=0.5;2.1. Obese: OR=1.4, 95%CI=1.4 (0.5;3.5) 	<p>Never users and past-users were merged as there was no association between past use of HT and VTE risk.</p> <p>The results of the users of oral HT are omitted here.</p> <p>BMI and other cardiovascular risk factors were based on self-report.</p> <p>Most current users received 17B-estradiol, in a dose of 50 µg/day.</p>

		<p>controls: selected from electoral rolls and matched by age and residence. Patients with vascular risk factors were matched with control with also a vascular risk factor.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> All cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> • personal history of VTE • contra-indication for HT • predisposing factor for VTE <p>Outpatient cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> • referral for estrogen advice after a VTE or known thrombophilia. <p>Controls: same criteria as cases.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 61 cases and 178 controls; Control: 136 cases and 372 controls.</p> <p>Of the non-users, 59 cases and 110 controls were overweight, while 35 cases and 54 controls were obese.</p>				
--	--	--	--	--	--	--

		<p>Of the transdermal estrogen users, 23 cases and 42 controls were overweight, while 10 cases and 16 controls were obese.</p> <p><u>Important prognostic factors</u>² These are only provided for all cases and controls together, not specified to HT use.</p> <p><i>Age (SD):</i> cases: 61.6 (6.7) control: 61.4 (6.6)</p> <p><i>BMI (SD):</i> Cases: 26.8 (5.4) Control: 24.5 (4.8)</p> <p><i>Family history of VTE, n(%):</i> Cases: 78 (30.8) Control: 124 (20.7)</p> <p><i>History of varicose veins, n(%):</i> Cases: 140 (55.3) Control: 269 (45.0)</p> <p><i>Hypertension, obesity and/or diabetes, n(%):</i> Cases: 79 (31.4) Control: 149 (25)</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		Groups comparable at baseline? There are differences between cases and controls.					
Olié, 2006	<p>Type of study: retrospective cohort</p> <p>Setting: hemostasis unit of a hospital</p> <p>Country: France</p> <p>Source of funding: Study was partially sponsored by Pierre Fabre Santé.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Postmenopausal (≥ 12 months without menstrual periods (unless due to hysterectomy) or after bilateral oophorectomy or had used HT) between 45-70 years diagnosed with a first VTE, established using a imaging procedure. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Superficial vein thrombosis, DVT of the upper extremity or central retinal vein obstruction. <p><u>N:</u> Total in study: 1023 Intervention: 103 Control: 893</p> <p><u>Important prognostic factors²</u></p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Use of transdermal estrogen at any time during the three months before the recurrent VTE.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>No use of HT during the three months before the recurrent VTE.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> on average 79 months (6667 person-years)</p> <p>Follow-up period: from the discontinuation of anticoagulation therapy to the (first) documented recurrent VTE or the follow-up questionnaire.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Unknown Control: Unknown</p> <p>Nine women were not included in the Cox models because of ongoing anticoagulant therapy or because of missing data, more specified information about these women was not provided.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>There were 6 documented recurrent VTEs in 458 person-years in the intervention group.</p> <p>There were 68 documented recurrent VTE's in 6064 person-year in the control group.</p> <p>When the control condition (non-users) was taken as reference, the use of transdermal estrogen did not lead to a significant difference in risk on recurrent VTE: HR=0.9, 95%CI=0.4;2.1 When adjusted for age, idiopathic first VTE event, overweight and obesity: HR=1.0, 95%CI=0.4;2.4</p> <p>No significant interaction was found between transdermal estrogen use and age at first event, obesity, idiopathic first VTE, and localisation of the first VTE on the risk on recurrent</p>	<p>The results of the users of oral HT are omitted here.</p> <p>A VTE was considered idiopathic when certain transient risk factors (surgery, trauma, plaster, prolonged immobilization (>10d), oral contraceptive or HT use, pregnancy, venous sclerosis or air travel) for a VTE were absent in the month preceding the VTE</p> <p>Women filled out a follow-up questionnaire, in which they were asked on potential recurrent events, diseases, treatments and hormone use.</p>

		<p><i>These are not specified separately for women using transdermal HT. (Intervention: Oral + transdermal HT)</i></p> <p><i>Age in years at inclusion (SD):</i> I: 55.4 (5.5) C: 58,3 (5.4)</p> <p><i>Age in years at time first VTE (SD):</i> I: 49.4 (10.1) C: 54.7 (9.2)</p> <p><i>BMI (SD):</i> I: 23.7 (4.1) C: 25.2 (4.5)</p> <p><i>Duration of follow-up (SD) in months:</i> I: 105 (104.7) C: 75.2 (78.6)</p> <p><i>Idiopathic first event n (%):</i> I: 15 (11.7) C: 212 (24.0)</p> <p><i>Proximal DVT or and PE (first event), n(%):</i> I: 36 (27.7) C: 405 (45.6)</p> <p><i>Thrombophilia n(%):</i> I: 20 (15,4) C: 246 (27,6)</p>				VTE.	
--	--	---	--	--	--	------	--

		Groups comparable at baseline? No, in general the intervention group has less known risk factors for VTE.					
Straczek, 2005	<p>Type of study: multicentre case-control</p> <p>Setting: 8 hospitals, 3 outpatient clinics and community controls.</p> <p>Country: France</p> <p>Source of funding: commercial and non-commercial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All:</p> <ul style="list-style-type: none"> Postmenopausal (amenorrhea for more than 12 months, bilateral ovariectomy or hysterectomy and age>52 years) women aged 45-70 years. <p>Hospital and outpatient cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> first documented episode of idiopathic VTE <p>Hospital controls:</p> <ul style="list-style-type: none"> Submitted to same hospital with diagnosis unrelated to estrogen use. <p>Controls were matched on age and admission date.</p> <p>Community controls were selected from electoral rolls.</p> <p>Patients with</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Use of transdermal estrogen at any time in the 3 months prior admission date</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Past (>3 months) or never usage of HT.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Not applicable</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Not applicable</p> <p>Control: Not applicable</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> For 9% of the participants data was missing, not further specification provided.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>The odds ratio (95%CI) for transdermal estrogen users with a prothrombotic mutation, with non-users with a prothrombotic mutation as reference and adjusted for age, center and BMI: OR=1.1 95%CI=0.4;2.8.</p> <p>Further adjustment for confounding factors and stratified analyses made little difference.</p>	<p>Never users and past-users were merged as there was no association between past use of HT and VTE risk.</p> <p>The results of the users of oral HT are omitted here.</p> <p>Cardiovascular risk factors were based on self-report.</p> <p>Most users received 17B-estradiol, with a dose of ≤50µg</p>

		<p>vascular risk factors were matched with control with also a vascular risk factor.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> All cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> • personal history of VTE • contra-indication for HT • predisposing factor for VTE. <p>Outpatient cases:</p> <ul style="list-style-type: none"> • referral for estrogen advice known prothrombotic mutations. <p>Controls: same criteria as cases.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 60 cases and 169 controls; Control: 124 cases and 341 controls.</p> <p>Of the non-users 31 cases and 25 controls had a prothrombotic mutation. Of the transdermal estrogen users this was 14 and 13 respectively.</p> <p><u>Important prognostic factors²</u></p>				
--	--	--	--	--	--	--

		<p>These are only provided for all cases and controls together, not specified to HT use.</p> <p><i>Age (SD):</i> cases: 61.8 (6.8) control: 61.3 (6.6)</p> <p><i>BMI (SD):</i> Cases: 26.7 (5.4) Control: 24.6 (4.7)</p> <p><i>History of varicose veins, n(%):</i> Cases: 129 (54.9) Control: 252 (45.5)</p> <p><i>Hypertension, obesity and/or diabetes, n(%):</i> Cases: 72 (30.8) Control: 141 (25.5)</p> <p>Groups comparable at baseline? No, there are differences between cases and controls.</p>					
Sweetland, 2012	<p>Type of study: prospective cohort</p> <p>Setting: population based</p> <p>Country:</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Aged 50-64 participation to the The Million Women Study. <p><u>Exclusion criteria:</u> Throughout the study:</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Current uses of transdermal HT</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Past of never users of HT</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Women were followed from recruitment or from first record of being postmenopausal to the date of a hospital admission for VTE, date of first cancer registration, date of death, date of emigration, date of</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>RR (95%CI) on the diagnosis of a VTE (pulmonary embolism or deep vein thrombosis) as cause of death or inpatient or day-</p>	<p>The data of The Million Women Study was linked to data of the cancer registration, and information on deaths, emigration and NHS hospital admission.</p> <p>Analyses were stratified by</p>

	<p>England and Scotland</p> <p>Source of funding: non-commercial</p>	<ul style="list-style-type: none"> • being premenopausal or perimenopausal. <p>At the study recruitment:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a history of cancer, history of blood clots or treatment for clotting problems • hospital record of VTE • surgery in the 12 weeks before recruitment • unknown HT use. <p><u>N total at baseline:</u> All: 1,058,259 Intervention: 51,853 Control: 678,226</p> <p>965 never-users and 66 current users of transdermal estrogen were diagnosed with a VTE during the follow-up period. Of the estrogen users, 20 cases had a BMI<25kg/m², 21 cases a BMI between 25 and 29kg/m² and 21 cases a BMI>30kg/m².</p> <p><u>Important</u></p>			<p>their first inpatient/day-case operation, or last day of the defined follow-up period (31 December 2002 or 48 months after the last recording of HT use). Totally, women were followed for 3.3 million person-years, on average 3.1 year per women.</p> <p><u>Loss-to-follow-up/Incomplete outcome data:</u> The follow-up questionnaire at 3 years was filled out by 65% of the women.</p>	<p>case hospital admission in overweight or obese current transdermal estrogen-only users at time of last contact compared with never users: - BMI >25 &<29: RR=0.80, 95%CI=0.51;1.25. - BMI>30: RR=0.81, 95%CI=0.52;1.26.</p>	<p>geographical region of residence socioeconomic status and BMI.</p> <p>HT classification was done using data from recruitment and the second study questionnaire (3 years after recruitment).</p>
--	--	--	--	--	--	---	---

		<p><u>prognostic factors</u>²: <i>These are not specified separately for women using transdermal HT</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Unknown.</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

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Canonico, 2015	Review, not systematic
Douketis, 2011	No transdermal group described
Farquhar, 2009	No transdermal groups included
Gompel, 2008	No transdermal therapy included
Goodman, 2012	Not specifically increased VTE risk, review not systematic
Laliberte, 2011	No women with increased risk included (patients previously diagnosed with a VTE before the index date were excluded). Furthermore transdermal oestradiol was compared with oral oestradiol (different comparison)
Le Gal, 2010	No transdermal therapy included
MacLennan, 2009	Search strategy not clear, general population, not increased risk group, review not systematic
Mueck, 2006	No studies on women with increased VTE risk, review not systematic
Olie, 2010	Update of a review. The included cohort study has only be published as an abstract (congress).
Peverill, 2003	For women with increased VT risk only description on HRT in general, not specified to transdermal
Roach, 2013	No specific analysis for non-oral HT users with increased VTE risk.
Wu, 2005	Risk for transdermal only described for healthy population, high risk women only effects of oral HRT described, review not systematic

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	8 Menopause/ (24879)	184
	9 menopaus*.tw. (38742)	
	10 menopaus*.kf. (2488)	
1980-feb. 2016	11 Female/ (7155482)	
	12 exp aged/ or middle aged/ (4117031)	
	13 11 and 12 (3134716)	
	14 8 or 9 or 10 or 13 (3156021)	
	15 exp Contraceptives, Oral/ (42777)	
	16 (oral adj3 contraceptiv*).tw. (22423)	
	17 (oral adj3 contraceptiv*).kf. (6729)	
	18 hormone replacement therapy/ or estrogen replacement therapy/ (21991)	
	19 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).tw. (11826)	
	20 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).kf. (205)	
	21 or/15-20 (74629)	
	22 or/15-17 (50482)	
	23 or/18-20 (26701)	
	24 (menopaus* adj3 hormon* adj3 replace*).tw. (688)	
	25 hrt.kf. (100)	
	26 18 or 19 or 20 or 24 or 25 (26823)	
	27 14 and 22 and 26 (1875)	
	28 ae.fs. (1440817)	
	29 exp risk/ (914776)	
	30 risk.tw. (1419757)	
	31 risk.kf. (25462)	
	32 Women's Health/ (23495)	
	33 (wom?n? adj3 health).tw. (23285)	
	34 (wom?n? adj3 health).kf. (1056)	
	35 risk?.tw. (1507788)	
	36 or/28-35 (3028445)	
	37 27 and 36 (1195)	

<p>38 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0) 39 randomized controlled trial.pt. (406810) 40 controlled clinical trial.pt. (90107) 41 (randomized or randomised).ab. (401346) 42 placebo.ab. (166328) 43 drug therapy.fs. (1819122) 44 randomly.ab. (242221) 45 trial.ab. (347038) 46 groups.ab. (1515463) 47 or/39-46 (3666040) 48 47 not (exp animals/ not humans/) (3153556) 49 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0) 50 "filter systematic reviews".ti. (0) 51 meta analysis.pt. (61482) 52 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (109047) 53 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5511) 54 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (85866) 55 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7364) 56 medline.tw. and review.pt. (50587) 57 (pooled adj3 analy*).tw. (10524) 58 or/51-57 (196938) 59 "filter systematic reviews".ti. (0) 60 "cochrane\$".fc_jour. (11827) 61 58 or 60 (198264) 62 (dutch or german or french or english).la. (22358250) 63 exp Estrogens/ (148743) 64 Estradiol/ (76142) 65 exp contraceptives, oral/ or contraceptives, oral, hormonal/ (42777) 66 Levonorgestrel/ (3651) 67 exp Progestins/ (63406) 68 (estrogen? or oestrogen? or estradiol?).tw. (168633) 69 (estrogen? or oestrogen? or estradiol?).kf. (15963) 70 63 or 64 or 68 or 69 (226291) 71 65 or 66 or 67 (99210) 72 14 and 70 (44766) 73 drug administration routes/ or administration, cutaneous/ (22413) 74 Transdermal Patch/ (643) 75 ((transdermal adj3 patch*) or (administrat* adj3 cutaneous)).tw. (2144) 76 ((transdermal adj3 patch*) or (administrat* adj3 cutaneous)).kf. (65) 77 non-oral.tw. (460) 78 non-oral.kf. (3) 79 or/73-78 (24088) 80 72 and 79 (1219) 81 80 and 7 (4) 82 7 not 81 (2) 83 hormone replacement therapy/ae or estrogen replacement therapy/ae (5554) 84 79 or 83 (29366) 85 venous thromboembolism/ or venous thrombosis/ (25715) 86 (VT? adj5 risk).tw. (3800) 87 (VT? adj5 risk).kf. (1) 88 (thromboembolism* or (venous adj3 thrombo*)).tw. (50032) 89 (thromboembolism* or (venous adj3 thrombo*)).kf. (4006) 90 risk/ or exp risk assessment/ or risk factors/ (856615) 91 85 or 86 or 87 or 88 or 89 (62287)</p>	
---	--

	<p>92 risk.tw. (1419757) 93 risk.kf. (25462) 94 90 or 92 or 93 (1765209) 95 91 and 94 (24935) 96 86 or 87 or 95 (24935) 97 72 and 84 and 96 (200) 98 97 and 61 (20)=systrev 99 97 and 48 (105)=rct 100 99 (105) 101 limit 100 to yr="1980 -Current" (105) 102 99 not 98 (93) 103 Comparative Study/ (1723688) 104 (97 and 103) not (61 or 48) (7) 105 from 98 keep 1-20 (20) 106 from 102 keep 1-93 (93) 107 from 104 keep 1-7 (7) 108 105 or 106 or 107 (120) 109 108 and 7 (1) 110 "filter medline observationele studies".ti. (0) 111 epidemiologic studies/ (6979) 112 exp case-control studies/ (754163) 113 exp cohort studies/ (1493305) 114 cross-sectional studies/ (206165) 115 (case adj3 control).af. (240721) 116 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (271999) 117 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (271999) 118 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (568397) 119 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1604509) 120 (observational adj5 (study or studies)).af. (86443) 121 or/111-120 (2276475) 122 "filter observationele studies einde".ti. (0) 123 97 and (121 or 103) (110)=observat of comp</p>	
Embase (OVID)	<p>8 estrogen/td (1575) 9 postmenopause/ (50255) 10 menopause/ (38164) 11 (menopause or postmenopause).tw. (31557) 12 (menopause or postmenopause).kw. (10303) 13 exp ethinylestradiol/td [Transdermal Drug Administration] (115) 14 estradiol/td [Transdermal Drug Administration] (2289) 15 estradiol derivative/td [Transdermal Drug Administration] (2) 16 8 or 13 or 14 or 15 (3469) 17 9 or 10 or 11 or 12 (91525) 18 hormone substitution/ or estrogen therapy/ (44634) 19 hormonal therapy/ (30188) 20 18 or 19 (73060) 21 venous thromboembolism/ or thromboembolism/ or deep vein thrombosis/ or lower extremity deep vein thrombosis/ or upper extremity deep vein thrombosis/ (112201) 22 risk/ or risk assessment/ or risk factor/ (1382196) 23 risk.tw. (1966056) 24 risk.kw. (121318) 25 (VT? adj5 risk).tw. (7269) 26 (VT? adj5 risk).kw. (14) 27 22 or 23 or 24 (2374080) 28 21 and 27 (43996)</p>	

<p>29 25 or 26 or 28 (45215) 30 9 and 20 and 16 and 29 (126) 31 30 and 7 (4) 32 9 and (20 or 16) and 29 (571) 33 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0) 34 meta analysis/ (104107) 35 "systematic review"/ (101484) 36 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (113892) 37 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (105797) 38 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3204) 39 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (295) 40 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (15830) 41 (pooled adj3 analy\$).tw. (15898) 42 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2483) 43 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1042648) 44 review.pt. (2109489) 45 43 and 44 (96912) 46 or/34-42,45 (312645) 47 "einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0) 48 "filter rct embase".ti. (0) 49 controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (532047) 50 randomization/ (69314) 51 Major Clinical Study/ (2080836) 52 random\$.tw. (1042414) 53 Double Blind Procedure/ (126057) 54 or/49-53 (3070860) 55 "einde filter rct embase".ti. (0) 56 "filter observationele studies embase".ti. (0) 57 Clinical study/ (74134) 58 Case control study/ (101328) 59 Family study/ (11134) 60 Longitudinal study/ (84459) 61 Retrospective study/ (446251) 62 Prospective study/ (321290) 63 Randomized controlled trials/ (90621) 64 62 not 63 (318730) 65 Cohort analysis/ (230479) 66 (Cohort adj (study or studies)).mp. (157454) 67 (Case control adj (study or studies)).tw. (90902) 68 (follow up adj (study or studies)).tw. (48731) 69 (observational adj (study or studies)).tw. (86562) 70 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (82004) 71 (cross sectional adj (study or studies)).tw. (113456) 72 or/56-61,64-70 (1366137) 73 "einde filter observationele studies embase volgens SIGN".ti. (0) 74 32 and 46 (76)=systrev 75 *estrogen/td (589) 76 *estradiol derivative/td (1) 77 75 or 76 or 8 or 13 (1680)= transdermale toediening estrogen focus 78 74 and 77 (17) 79 (32 and 54 and 77) not 46 (28) rct 80 (32 and 77 and 72) not (46 or 54) (4) observant</p>	
--	--

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	transdermal:ti,ab	
	#14	MeSH descriptor: [Transdermal Patch] explode all trees	
	#15	MeSH descriptor: [Administration, Cutaneous] explode all trees	
	#16	#13 or #14 or #15	
	#17	MeSH descriptor: [Estrogens] explode all trees	
	#18	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	
	#19	MeSH descriptor: [Thromboembolism] this term only	
	#20	(thromboembolism* or (venous near/3 thrombo*)):ti,ab	
	#21	VTE:ti,ab	
	#22	#18 or #19 or #20 or #21	
	#23	MeSH descriptor: [Risk] explode all trees	
	#24	risk:ti,ab	
	#25	#11 and #16 and #22 and (#23 or #24)	

© 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).