

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 7 (modulaire richtlijn Management rondom Menopauze)

Wat is de effectiviteit van niet-hormonale behandelingen op aantal en ernst van de opvliegers, vermindering van nachtzweeten en kwaliteit van leven bij patiënten met overgangsklachten, die geen hormonen mogen of willen gebruiken?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. *Wat is de effectiviteit van leefstijl interventies op kwaliteit van leven bij patiënten met overgangsklachten?*
2. *Wat is de effectiviteit van fysieke activiteit op kwaliteit van leven bij patiënten met overgangsklachten?*
3. *Wat is de effectiviteit van acupunctuur op kwaliteit van leven bij patiënten met overgangsklachten?*

Inleiding

Er is een toenemende vraag van vrouwen met overgangsklachten naar informatie over het effect van niet-hormonale behandelingen, zodat in de spreekkamer er een weloverwogen keuze gemaakt kan worden door de vrouw in samenspraak met de arts (shared decision). In de NICE guideline is gekeken naar kruiden en alternatieven (NICE , hoofdstuk 8), maar nergens wordt aandacht besteed aan voeding of leefstijl. Daarom heeft de werkgroep ervoor gekozen om daar een uitgebreide literatuursearch naar te doen. Aangezien dit heel veel artikelen (6.475) opleverde heeft de werkgroep besloten dit onder te verdelen in drie aparte PICO's om hetgeen overzichtelijker te maken.

Kruiden zijn buiten beschouwing gelaten omdat er een hele goede Systematic Review en Meta-analyse is geschreven in JAMA: Use of plant-based therapies and menopausal symptoms, Oscar Franco et al JAMA. 2016;315(23):2554-2563. doi:10.1001/jama.2016.8012. In de review werd gevonden dat fyto-oestrogenen een lichte verbetering geven van de frequentie van opvliegers en een licht gunstig effect hebben op vaginale droogheid. Er werd geen verbetering van fyto-oestrogenen op nachtelijke transpiratie gevonden. Chinese kruiden en andere plantaardige producten gaven geen verbetering van klachten. De sterkte van de bewijskracht was laag, mede door een suboptimale kwaliteit en heterogene aard van de studies.

Verder is acupunctuur een niet-hormonale behandeling waar door vrouwen regelmatig naar gevraagd wordt Acupunctuur bleek een aantal goede RCT's op te leveren en aangezien deze gepubliceerd zijn na de uitkomst van de NICE guideline zijn deze apart bekeken bij wijze van update van de NICE guideline.

Aanbevelingen

Overweeg leefstijlinterventies bij vrouwen met borstkanker die geen hormoontherapie mogen en/of willen.

Wijs vrouwen met overgangsklachten erop dat verbetering van leefstijl, zoals een gezond voedingspatroon, mogelijk een gunstig effect heeft op nachtzweeten en kwaliteit van leven.

Wijs vrouwen met overgangsklachten erop dat meer beweging mogelijk een gunstig effect heeft op kwaliteit van leven.

Informeel vrouwen dat traditionele acupunctuur een behandeloptie is, met name als voeding en leefstijlaanpassingen onvoldoende vermindering van overgangsklachten geven.

Zoeken en selecteren

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

PICO 1

- P Patiënten met overgangsklachten die GEEN hormonen mogen of willen
- I Leefstijl interventies
- C Geen behandeling/placebo
- O Effectiviteit: aantal opvliegers, vermindering van nachtzweeten, kwaliteit van leven

PICO 2

- P Patiënten met overgangsklachten die GEEN hormonen mogen of willen
- I Physical activity
- C Geen behandeling/placebo
- O Effectiviteit: aantal opvliegers, vermindering van nachtzweeten, kwaliteit van leven

PICO 3

- P Patiënten met overgangsklachten die GEEN hormonen mogen of willen
- I Acupunctuur
- C Geen behandeling/placebo
- O Effectiviteit: aantal opvliegers, vermindering van nachtzweeten, kwaliteit van leven

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte aantal en ernst opvliegers (bijvoorbeeld ervaren last is mild, matig, ernstig), vermindering van nachtzweeten en kwaliteit van leven voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De manier waarop deze uitkomstmaten gemeten worden zijn zeer divers. Denk hierbij aan dagboekjes waarin vrouwen bijhouden hoe vaak ze opvliegers hebben, of hoe de ernst van de opvliegers is, maar ook aan gevalideerde vragenlijsten zoals de Greene Climacteric Scale. Wat alle meetmethoden met elkaar gemeen hebben is dat ze uitgaan van de beleving van vrouwen; het zijn dus subjectieve meetinstrumenten. De veelheid aan verschillende subjectieve meetinstrumenten die voor dit type onderzoek gebruikt worden heeft de werkgroep ertoe doen besluiten vooraf geen definitie voor klinisch relevant verschil aan te merken.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline, Embase en Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar studies waarbij peri- en postmenopauzale vrouwen werden behandeld met non-hormonale therapieën. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De eerste literatuurzoekactie leverde 593 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews, RCT en cohortstudies waarbij peri- en

postmenopauzale vrouwen met vasomotore symptomen en die niet in aanmerking kwamen voor HST werden behandeld met non-hormonale therapieën (leefstijl, fysieke activiteit en acupunctuur).

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 22 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 15 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en zeven studies definitief geselecteerd.

Zeven onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken 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

PICO 1 Leefstijl interventies

Beschrijving studies

Er is één studie gevonden die deze PICO beantwoordt, namelijk Anderson, 2015. Deze studie is uitgevoerd bij vrouwen met borstkanker. Er zijn geen studies gevonden over leefstijl interventies bij vrouwen zonder borstkanker.

Anderson, 2015, beschreef een RCT waarbij de effectiviteit van een leefstijl programma ("Pink Women Wellness Program") op menopauzale symptomen en kwaliteit van leven werd onderzocht bij vrouwen met borstkanker. De leefstijlinterventie bestond uit een 12 weken durend stappenplan waarin vrouwen onder leiding van een zorgprofessional gestimuleerd werden om blijvende gunstige veranderingen in hun leefstijl aan te brengen, waaronder lichaamsbeweging en voedingspatroon. Vrouwen in de leeftijd van 45 tot 60 jaar gediagnosticeerd met borstkanker en met één of meerdere milde of ernstige menopauzale symptomen, vastgesteld door de Green Climatric Scale, werden geïncludeerd in de studie. Ook vrouwen die tamoxifen en endocriene-behandelingen gebruikten werden geïncludeerd. Exclusiecriteria staan vermeld in de evidencetabel. Vijfenvijftig vrouwen voldeden aan de inclusiecriteria en werden gerandomiseerd in twee groepen: interventiegroep (n=26) en de controlegroep (n=25). De interventiegroep bestond uit het volgen van het leefstijl programma en de controlegroep werd behandeld met de standaardzorg en ontving daarnaast informatie over borstkanker en de vroege menopauze.

De follow-up duur was 12 weken, waarbij vrouwen in de interventiegroep werden gecontacteerd op baseline, 6 en 12 weken en de controlegroep alleen op 12 weken. De vrouwen vulden bij aanvang en aan het einde van de studie een vragenlijst in met sociaal demografische, zelf gerapporteerde menopauze en biofysische items. De primaire uitkomstmaat was menopauzale symptomen gemeten aan de hand van de Green Climatric Scale. Deze scale is ingedeeld in vier domeinen, namelijk vasomotore symptomen, somatische symptomen, psychosociale symptomen (angst en depressie) en seksueel functioneren. De secundaire uitkomstmaat was kwaliteit van leven, gemeten aan de hand van de SF-36 en de Functional Assessment of Cancer – Therapy - Breast (FACT-B) vragenlijst. Loss to follow-up was 7% in de interventiegroep en 8% in de controlegroep.

Resultaten

1. Aantal opvliegers

Anderson, 2015, rapporteerde geen resultaten over het aantal opvliegers.

2. *Ernst van de opvliegers*

Anderson, 2015, rapporteerde geen resultaten over de ernst van de opvliegers.

3. *Verminderen van nachtzweeten*

Anderson, 2015, liet significante reductie zien van menopauzale symptomen bij vrouwen in de interventiegroep, namelijk in somatische symptomen ($d=0,52$), vasomotore symptomen ($d=0,55$), seksueel functioneren ($d=0,65$) en algemene menopauzale symptomen ($d=0,54$) in vergelijking met de controlegroep ($d=0,03$, $d=0,24$, $d=0,18$ en $d=0,05$, respectievelijk).

4. *Kwaliteit van leven*

Anderson, 2015, rapporteerde dat de in de interventiegroep de domeinen fysiek welzijn ($d=0,54$), functioneel welzijn ($d=0,50$) en de algemene kwaliteit van leven ($d=0,48$) uit de FACT-B vragenlijst verbetering liet zien ten opzichte van de controlegroep ($d=0,22$, $d=0,11$ en $d=0,05$ respectievelijk).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat *verminderen van nachtzweeten* is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (niet-geblindeerde deelnemers en onderzoekers, risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat *kwaliteit van leven* is met twee niveaus verlaagd naar laag, gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (niet-geblindeerde deelnemers en onderzoekers, risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Laag GRADE	Het is waarschijnlijk dat leefstijlinterventie het nachtzweeten vermindert bij vrouwen met borstkanker. Bron: Anderson, 2015
Laag GRADE	Het is waarschijnlijk dat leefstijlinterventie een gunstig effect heeft op kwaliteit van leven bij vrouwen met borstkanker. Bron: Anderson, 2015

PICO 2 Fysieke activiteit

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies - algemeen

Er zijn vijf studies gevonden die de PICO beantwoorden. Hiervan beschreven twee studies de uitkomstmaat (ernst en aantal) opvliegers en drie studies de uitkomstmaat kwaliteit van leven. Eén studie bevatte vrouwen met borstkanker behandeling gerelateerde postmenopauze.

Dabrowska, 2016, beschreef een RCT over de effectiviteit van een bewegingsprogramma op de kwaliteit van leven bij vrouwen in de menopauzale leeftijd. Vrouwen in de leeftijd van 40 – 65 jaar met een gebrek aan lichaamsbeweging, gebrek aan contra-indicaties bij het beoefenen van lichaamsbeweging en informed consent werden geïncludeerd.

Tachtig fysiek inactieve vrouwen werden random ingedeeld in een interventiegroep (n=40) of een controlegroep (n=40). De interventie bestond uit driewekelijkse trainingssessies van 60 minuten met diverse oefeningen zoals warming-up, uitrekken, wandelen, krachtoefeningen en cooling down. De controlegroep werd gevraagd om hen gebruikelijke niveau van fysieke activiteit te behouden. Follow-up van de studie was 12 weken. De SF-36 vragenlijst werd uitgevraagd bij beide groepen bij aanvang en aan het einde van de studie om de uitkomstmaat kwaliteit van leven te meten.

Daley, 2014, is een Cochrane review over de effectiviteit van diverse bewegingsinterventies op vasomotore symptomen bij symptomatische peri- en postmenopauzale vrouwen. De review heeft op RCT's gezocht tot maart 2014. In deze review zijn studies opgenomen waarbij elk type van beweging werd vergeleken met een controle/geen behandeling of andere behandelingen als behandeling van vasomotore symptomen. Studies met vrouwen die een chirurgische of spontane menopauze hadden, in de peri- of postmenopauzale periode, en vasomotore symptomen ervaarden werden geïncludeerd. Perimenopauzale vrouwen waren gedefinieerd als vrouwen met spontane menopauze die voor langer dan 12 maanden irregulair menstruatie ervaarden; postmenopauzale vrouwen waren gedefinieerd als vrouwen met chirurgische of spontane menopauze en amenorroe voor een periode langer dan 12 maanden. Vrouwen die vasomotore symptomen ervaarden veroorzaakt door borstkanker en vrouwen die werden behandeld met hormoontherapie werden niet meegenomen in de review. Beweging was gedefinieerd als gestructureerde beweging en/of fysieke activiteit behaald door actief leven. De primaire uitkomstmaat van de review was effectiviteit omschreven als de frequentie en intensiteit van vasomotore symptomen. Vasomotore symptomen waren opvliegers en/of nachtzweten.

Gezien de PICO werd alleen de vergelijking tussen beweging en inactieve controle meegenomen, waardoor drie studies in aanmerking kwamen (Elavsky, 2007; Luoto 2012; Sternfeld 2014). De studie van Elavsky 2007 betrof een vergelijking tussen wandelen en geen actieve controle. Hierbij werden de vasomotore symptomen gemeten aan de hand van de Green Climatic Scale. De studie van Luoto 2012 vergeleek aerobics en geen actieve controle, waarbij beide groepen tevens een cursus over algemene gezondheid en fysieke activiteit volgden. De vasomotore symptomen werden gemeten aan de hand van de 'Women Health Questionnaire'. Opvliegers en nachtzweten werden bijgehouden aan de hand van een dagboek. Sternfeld, 2014, rapporteerde een vergelijking tussen cardiovasculaire fitness en controle (standaardbeweging). De frequentie van vasomotore symptomen werd in deze studie gemeten aan de hand van dagelijkse dagboeken.

Daley, 2014, beschreef een RCT over de effectiviteit van diverse bewegingsinterventies op opvliegers en nachtzweeten bij peri- en postmenopauzale vrouwen. Vrouwen in de leeftijd 48-57 jaar waren geschikt voor de studie indien ze ≥ 5 opvliegers/nachtzweeten per dag ervaarden en inactief waren. Er werden 261 vrouwen geïncludeerd in de studie. Vrouwen die orale of injecteerbare hormonale middelen, tamoxifen, tibolon en reloxifene gedurende drie maanden voor aanvang van de studie gebruikten, werden niet meegenomen.

De vrouwen werden gerandomiseerd in één van de drie groepen: beweging – DVD (n=87) met als doel gemiddelde bewegingsactiviteit, beweging – sociale support (n=87) met als doel gemiddelde bewegingsactiviteit en een controlegroep (n=87). Gemiddelde bewegingsactiviteit was gedefinieerd indien de deelnemers een verhoogde ademhaling, verhoogde hartslag en stijging in lichaamstemperatuur ondervonden gedurende de interventie drie tot vijf dagen per week. Follow-up duur was 6 maanden. 83,4 % (N=219/261) van de vrouwen voltooidde de studie op zes maanden en 85,1 % (n=222/261) na 12 maanden. De primaire uitkomstmaat was de frequentie opvliegers/nachtzweeten gemeten aan de hand van 'hot flushes rating scale' na zes maanden.

Reed, 2014, beschreef een RCT om de effectiviteit van drie niet-hormonale interventies op menopauzale gerelateerde kwaliteit van leven te onderzoeken bij peri- en postmenopauzale vrouwen met vasomotore symptomen. Vrouwen werden ingedeeld bij 1) wekelijkse yoga van 90 minuten (n=107), 2) individu gebaseerde aerobics drie keer per week (n=106) of 3) gebruikelijke activiteit (n=142) en zij ontvingen daarnaast ingedeeld in omega (n=177) of placebo (n=178). De primaire uitkomstmaat waren de domeinen (vasomotore symptomen, fysiek, psychosociaal en seksueel functioneren) van de 'Menopausal Quality of Life' vragenlijst. Follow-up duur was 12 weken. Alleen de effecten van interventie twee en drie zullen worden beschreven ter beantwoording van de uitgangsvraag.

Vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis

Duijts 2012, beschreef een multigecentreerde RCT om het effect van cognitieve gedragstherapie, fysieke activiteit en een combinatie hiervan te onderzoeken bij vrouwen met borstkankerbehandeling gerelateerde postmenopauze. De beschrijving zal zich alleen richten op het effect van fysieke activiteit ter beantwoording van de uitgangsvraag.

Inclusiecriteria waren: vrouwen met primaire borstkanker, jonger dan 50 jaar en premenopauzaal op moment van diagnose, behandeld met chemotherapie of hormoontherapie, ziektevrij bij aanvang van de studie en ervaring van ten minste minimumniveau van menopauzale symptomen. De deelnemers werden gerandomiseerd in één van de vier groepen (cognitieve gedragstherapie, fysieke activiteit, combinatie cognitieve gedragstherapie/fysieke activiteit en controle). 104 vrouwen werden gerandomiseerd in de fysieke activiteitgroep, waarvan 87 vrouwen de follow-up voltooiden na 12 weken en 79 vrouwen na 6 maanden. De fysieke activiteit bestond uit een programma gedurende 12 weken met beweging op maat (zwemmen, hardlopen, fietsen) voor 2,5 tot 3 uur per week. Primaire uitkomstmaten waren de endocriene symptomen, het aantal opvliegers en het nachtzweeten, gemeten aan de hand van 'hot flushing rating scale'.

Resultaten

1. Aantal opvliegers

Dabrowska, 2016, rapporteerde geen data over het aantal opvliegers als uitkomstmaat.

Daley, 2014, rapporteerde geen data over aantal opvliegers als uitkomstmaat.

Daley 2014, rapporteerde dat geen van de bewegingsinterventies effect had op het aantal opvliegers per week in vergelijking met de controlegroep na 6 maanden follow-up (beweging-DVD versus controle: mean difference = - 8,9; 95 % BI - 20,0 – 2,2 en beweging- sociale support versus controle mean difference = -5,2; 95 % BI -16,7 – 6,3 respectievelijk).

Reed, 2014, rapporteerde dat beweging geen verbetering liet zien op de vasomotore symptomen vergeleken met de controlegroep (mean difference=0 (95 % BI -0,4 – 0,5)

2. Ernst van de opvliegers

Dabrowska, 2016, rapporteerde geen data over de ernst van de opvliegers als uitkomstmaat.

Daley, 2014, rapporteerde geen data over de ernst van de opvliegers als uitkomstmaat.

Daley, 2014, rapporteerde geen data over de ernst van de opvliegers als uitkomstmaat.

3. Verminderen van nachtzweeten

Daley, 2014, includeerde drie studies waarin de vergelijking tussen diverse soorten bewegingsinterventies (wandelen, aerobics, cardiovasculaire fitness) werd vergeleken met geen interventie. Er werd geen significant verschil gerapporteerd op vasomotore symptomen tussen beweging en controle wanneer de studies werden gepoold (SDM = - 0,10; 95% BI -0,33 – 0,13, 454 deelnemers, I² = 30%) (Elavsky, 2007; Luoto, 2012; Sternfeld, 2014).

Study or Subgroup	Exercise			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Elavsky 2007 (1)	-0.65	1.49	41	-0.07	1.29	23	17.2%	-0.40 [-0.92, 0.11]	
Luoto 2012 (2)	-0.1	0.37	74	-0.05	0.25	80	36.2%	-0.16 [-0.48, 0.16]	
Sternfeld 2014 (3)	-2.4	3.32	101	-2.6	3.54	135	46.7%	0.06 [-0.20, 0.32]	
Total (95% CI)			216			238	100.0%	-0.10 [-0.33, 0.13]	

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 2.84, df = 2 (P = 0.24); I² = 30%
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)

(1) Controls received no active treatment

(2) Both arms attended a course of lectures. Controls had no other active intervention.

(3) Control was usual activity. Week 12 compared to baseline.

Figuur 1. Effect van beweging op verandering in nachtzweeten.

Daley 2014, beschreef dat beide bewegingsinterventies geen effect hadden op het verminderen van nachtzweeten in vergelijking met de controlegroep (bewegings-dvd versus controle: -0,8 (95 % BI -5,0 – 3,4) en beweging-sociale support versus controle: -2,2 (95 % BI -6,4 – 2,1) respectievelijk).

4. Kwaliteit van leven

Dabrowska, 2016, rapporteerde dat kwaliteit van leven een positief niet-significante verandering liet zien in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep. De domeinen vitaliteit en mentale gezondheid waren significant beter in de interventiegroep dan in de controlegroep (mean difference=-0,71; p=0,0046 en mean difference=0,49, p=0,0052 respectievelijk).

Daley, 2014, rapporteerde geen data over kwaliteit van leven als uitkomstmaat.

Daley, 2014, beschreef dat de beweging-sociale support interventie resulteerde in significant minder slaapproblemen na 6 en 12 maanden vergeleken met de controlegroep, dat indirect effect kan hebben op kwaliteit van leven (mean difference= -0,11 (95 % BI -2,0 – 0,02).

Reed, 2014 rapporteerde dat beweging het fysieke domein van de “Menopausal Quality of Life” vragenlijst verbeterde in vergelijking met de controlegroep (-0,2; 95 % BI -0,5 – 0, p=0,02).

Vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis
Resultaten

1. *Aantal opvliegers*

Duijts, 2012, rapporteerde dat fysieke activiteit geen significante daling liet zien in vergelijking met de controlegroep op het aantal opvliegers.

2. *Ernst van de opvliegers*

Duijts, 2012, rapporteerde geen data over ernst van de opvliegers als uitkomstmaat.

3. *Verminderen van nachtzweeten*

Duijts, 2012, rapporteerde geen data over het verminderen van nachtzweeten als uitkomstmaat.

4. *Kwaliteit van leven*

Duijts, 2012, rapporteerde geen data over kwaliteit van leven als uitkomstmaat.

Bewijskracht van de literatuur

Er kon geen meta-analyse worden uitgevoerd gezien de verschillend gebruikte instrumenten en subjectiviteit van de definities van de uitkomstmaten.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat het *aantal en de ernst van de opvliegers* is beoordeeld met laag, gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (niet-geblindeerde deelnemers en onderzoekers, risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat het *verminderen van nachtzweeten* is beoordeeld met zeer laag, gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (niet-geblindeerde deelnemers en onderzoekers, risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat *kwaliteit van leven* is beoordeeld met zeer laag, gezien beperkingen in de onderzoeksofzet (niet-geblindeerde deelnemers en onderzoekers, risk of bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Conclusies

Laag GRADE	Het is onduidelijk of beweging een effect heeft op het aantal en de ernst van de opvliegers bij postmenopauzale vrouwen die geen hormonen gebruiken. <i>Bronnen: (Dabrowksa, 2016; Daley, 2014, Daley 2014; Reed 2012)</i>
Zeer laag GRADE	Beweging heeft geen effect op het verminderen van nachtzweeten bij postmenopauzale vrouwen die geen hormonen gebruiken. <i>Bronnen: (Daley 2014, Daley 2014)</i>
Zeer laag GRADE	Het is waarschijnlijk dat beweging een gunstig effect heeft op kwaliteit van leven bij postmenopauzale vrouwen die geen hormonen gebruiken. <i>Bronnen: (Dabrowska 2016; Daley 2014; Reed 2014)</i>

PICO 3 - acupunctuur

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies – algemeen

Er is één systematische review gevonden, die de PICO beantwoordt.

Dodin, 2013, is een Cochrane review waarin de effectiviteit van acupunctuur bij perimenopauzale, menopauzale en postmenopauzale vrouwen werd onderzocht. De search is uitgevoerd in januari 2013. In deze review zijn alleen RCT's opgenomen waarin een vergelijking is gemaakt tussen acupunctuur (traditioneel Chinees, electroacupunctuur, acupressure, laser acupunctuur, ooraacupunctuur, moxibustie en acupunctuur op de hoofdhuid) en een wachtlijstcontrolegroep, placebo acupunctuur (naald die de huid niet penetreert, maar wel gebruikmakend van de zelfde acupunctuurpunten), sham acupunctuur (naald die de huid penetreert, maar niet op een acupunctuurpunt), hormoonbehandeling of een andere actieve behandeling.

Gezien onze PICO worden slechts vier van de 16 in de review geïnccludeerde studies hier in deze literatuursamenvatting opgenomen. In deze vier studies werd een vergelijking gemaakt tussen traditionele Chinese acupunctuur en geen of uitgestelde behandeling (wachtlijst controlegroep; Bokmand, 2013, Borud, 2009, Kim, 2010, Painovich, 2012). In de RCT van Bokmand, 2013, participeerden alleen vrouwen die waren behandeld voor borstkanker. In het tweede gedeelte van deze literatuursamenvatting wordt deze studie verder beschreven en de resultaten gepresenteerd.

Vrouwen zonder borstkanker in de anamnese

Beschrijving studies

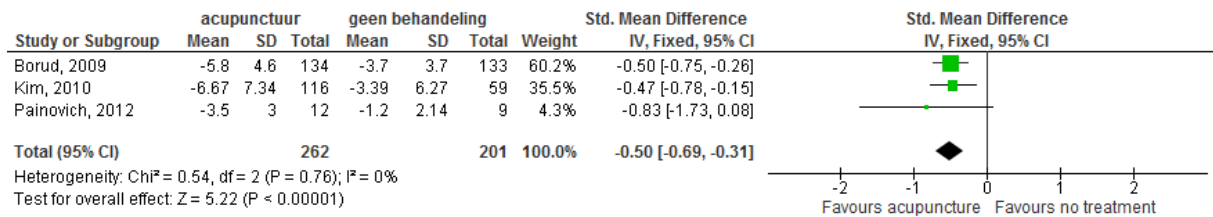
Drie van de studies geïnccludeerd in Dodin, 2013, bestudeerde het effect van traditionele acupunctuur versus geen behandeling, uitgestelde of placebobehandeling in vrouwen zonder borstkanker in de anamnese (Borus, 2009, Kim, 2010, Painovich, 2012). Aan deze drie studies namen in totaal 463 vrouwen deel, de grootte van de studiepopulaties varieerde tussen de 21 (Painovich, 2012) en 267 vrouwen (Borud, 2009). Er waren redelijk grote verschillen tussen de studies wat betreft de behandelperiode (vier weken bij Kim, 2010 en drie maanden bij Painovich, 2012) en het aantal voorgeschreven sessies (6 bij Borud, 2009 en 36 bij Painovich, 2012). De controleconditie bestond uit zelfzorgadvies (ook gegeven aan de interventiegroep; Borud, 2009), standaard zorg (Kim, 2010) of een geen behandeling (wachtlijstcontrolegroep; Painovich, 2012). De resultaten van de geïnccludeerde studies zijn opgenomen in de meta-analyses (Borud, 2009, Kim, 2010 en Painovich, 2012). Het gestandaardiseerde gemiddelde verschil werd bepaald wanneer de uitkomstmaat overeenkomt, maar niet op eenzelfde schaal is bepaald.

Het risico op bias kon niet ingeschat worden voor de blinding van de toewijzing van interventie in twee van de drie studies (allocation concealment; Kim, 2010, Painovich 2012). De deelnemers aan de studies waren over het algemeen niet geblindeerd.

Resultaten

1. Aantal opvliegers

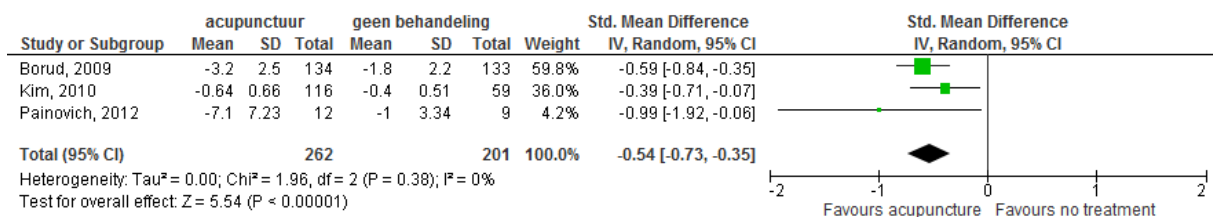
Drie studies geïnccludeerd in Dodin, 2013, hebben het effect van acupunctuur ten opzichte van geen of een uitgestelde behandeling op het aantal opvliegers onderzocht bij vrouwen zonder borstkanker in de anamnese (Borud, 2009, Kim, 2010, Painovich, 2012). De frequentie van de opvliegers was meer afgenomen bij de groep vrouwen die behandeld waren met traditionele acupunctuur (gestandaardiseerd gemiddeld verschil: -0,50, 95%BI: -0,69 tot -0,31, n=463 vrouwen, $I^2=0$, figuur 1).



Figuur 2. Effect van acupunctuur op de verandering in het aantal opvliegers.

2. De ernst van de opvliegers

De drie studies geïncludeerd in Dodin, 2013 hebben het effect van acupunctuur op de (verandering in) ernst van de opvliegers vergeleken met het effect van geen of een uitgestelde behandeling. Traditionele acupunctuur zorgde voor een significante afname van de ernst van de klachten (gestandaardiseerde gemiddeld verschil: -0.54, 95%BI: -0.73 tot -0.35).



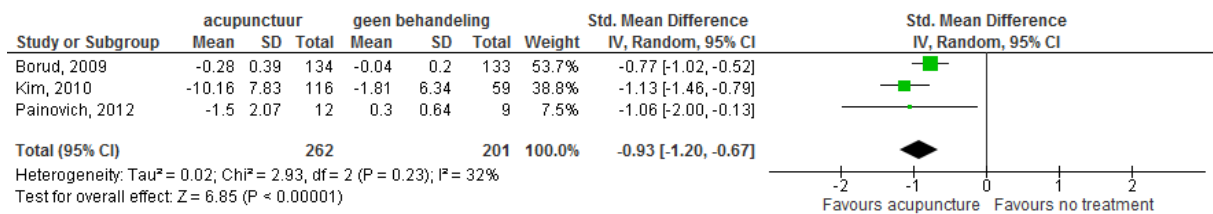
Figuur 3. Effect van acupunctuur op de verandering in ernst van de opvliegers

3. Verminderen van nachtzweeten

Dodin, 2013 heeft geen data over het verminderen van nachtzweeten gerapporteerd.

4. Kwaliteit van leven

De drie studies geïncludeerd in Dodin, 2013, hebben het effect van acupunctuur op de kwaliteit van leven onderzocht (Borud, 2009, Kim, 2010, Painovich, 2012 en Park, 2009). Traditionele acupunctuur verbeterde de kwaliteit van leven meer dan geen behandeling (gestandaardiseerd gemiddeld verschil: -0,93, 95%BI=-1,20 tot -0,67, n=463 vrouwen, I²=32%, figuur 2).



Figuur 4. Effect van acupunctuur op de kwaliteit van leven.

Bewijskracht van de literatuur

Traditionele acupunctuur versus geen behandeling, uitgestelde behandeling of een placebobehandeling

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vermindering van nachtzweeten kan niet worden gegradeerd in verband met het ontbreken van de data.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat aantal opvliegers is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (geen blinding, ontbrekende informatie over de methode van blinding van de toewijzing van interventie in twee studies, risk of bias, -2). Het uiteindelijk niveau is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernst van de opvliegers is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (geen blinding, ontbrekende informatie over de methode van blinding van de toewijzing van interventie in twee studies, risk of bias, -2). Het uiteindelijk niveau is laag.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat kwaliteit van leven is met twee niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (geen blinding, ontbrekende informatie over de methode van blinding van de toewijzing van interventie in twee studies, risk of bias, -2). Het uiteindelijk niveau is laag.

Geen GRADE	Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken over het verschil in effect van traditionele acupunctuur versus geen behandeling op de vermindering van nachtzweeten in verband met het ontbreken van de data. Dodin, 2013
Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat traditionele acupunctuur het aantal opvliegers meer doet verminderen dan geen behandeling. Dodin, 2013 (Borud, 2009, Kim, 2010, Painovich, 2012)
Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat traditionele acupunctuur de ernst van de opvliegers meer vermindert dan geen behandeling. Dodin, 2013 (Borud, 2009, Kim, 2010, Painovich, 2012)
Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat traditionele acupunctuur de kwaliteit van leven meer verbetert dan geen behandeling. Dodin, 2013 (Borud, 2009, Kim, 2010, Painovich, 2012)

Vrouwen met borstkanker in de anamnese

Beschrijving studies

In één van de studies geïnccludeerd door Dodin, 2013, is een vergelijking gemaakt tussen acupunctuur en geen behandeling bij vrouwen met borstkanker in de anamnese (Bokmand, 2013). In totaal participeerde 94 vrouwen in deze studie; 31 vrouwen participeerde in vijf acupunctuursessies (interventiegroep) en 34 vrouwen kregen geen acupunctuur aangeboden (controlegroep). De overige patiënten waren geloot naar sham acupunctuur, maar gezien de PICO wordt deze groep hier buiten beschouwing gelaten. Een aantal vrouwen heeft tijdens de studie deelgenomen aan andere behandelingen. De randomisatiemethode en methode van blinding van de toewijzing van interventie (allocation concealment) zijn onduidelijk.

Resultaten

1. Aantal opvliegers

Eén van de studies geïnccludeerd in Dodin, 2013, heeft een vergelijking gemaakt tussen acupunctuur en geen behandeling (Bokmand, 2013). Er zijn geen data over het aantal opvliegers gerapporteerd.

2. Ernst van de opvliegers

Eén van de studies geïncludeerd in Dodin, 2013, heeft het verschil in de eindscore voor de ernst van opvliegers van beide groepen (acupunctuur versus geen behandeling) bepaald. Acupunctuur bleek de ernst van opvliegers verder te doen afnemen dan geen behandeling (gemiddelde (SD) acupunctuur: 4 (2,2); gemiddelde (SD) geen behandeling: 6,9 (2,29); gestandaardiseerd gemiddeld verschil: -1,27, 95%BI: -1.81 tot -0.74), berekende gemiddeld verschil: -2,9, 95%BI: -3,97 tot -1.83).

3. Verminderen van nachtzweeten

Eén van de studies geïncludeerd in Dodin, 2013, heeft een vergelijking gemaakt tussen acupunctuur en geen behandeling (Bokmand, 2013). Er zijn geen data over het verminderen van nachtzweeten gerapporteerd.

4. Kwaliteit van leven

Eén van de studies geïncludeerd in Dodin, 2013, heeft een vergelijking gemaakt tussen acupunctuur en geen behandeling (Bokmand, 2013). Er zijn geen data over kwaliteit van leven gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten het aantal opvliegers, de vermindering van nachtzweeten en de kwaliteit van leven kan niet worden gegradeerd in verband met het ontbreken van de data.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ernst van de opvliegers is met drie niveaus verlaagd gezien de beperkingen in de onderzoeksopzet (onduidelijkheid over de randomiseren, geen blinding, en de mogelijke bias doordat vrouwen ook andere behandelingen hebben ontvangen, -2); en het geringe aantal patiënten dat deelgenomen heeft aan de studie (imprecisie, -1). Het uiteindelijke niveau is zeer laag.

Conclusies

Geen GRADE	Het is niet mogelijk om een conclusie te trekken over het effect van acupunctuur op het aantal opvliegers, de vermindering van nachtzweeten en de kwaliteit van leven in verband met het ontbreken van de data. Dodin, 2013
Zeer Laag GRADE	Het is onduidelijk of acupunctuur de ernst van de opvliegers meer of minder vermindert dan geen behandeling bij vrouwen met borstkanker in de anamnese. Dodin, 2013 (Bokmand, 2013)

Overwegingen

Alle onderzochte interventies zijn veilig om te doen en de kans op bijwerkingen en risico's is zeer klein. Vanuit het perspectief van peri- en postmenopauzale vrouwen is er behoefte aan niet-hormonale behandelingen en adequate informatie daarover. Dit geldt ook voor vrouwen zonder contra-indicatie voor hormonale behandeling. Alleen het verstrekken van informatie is vaak al voldoende. Vaak zijn vrouwen wel gemotiveerd om beweging te gebruiken om af te vallen en

niet als manier om symptomen te bestrijden. Bewegen heeft ook een gunstig effect op het risico op hart- en vaatziekten en osteoporose en kan dus altijd worden geadviseerd. In het bepalen van verbetering van kwaliteit van leven zit mogelijk een bias: vrouwen die meer bewegen zijn bewuster bezig met hun gezondheid en daardoor mogelijk minder bezig met klachten.

De beschikbaarheid en kwaliteit van acupunctuur is lastig in te schatten. Acupuncturisten zijn een niet beschermde beroepsgroep. Dit maakt het moeilijk om de kwaliteit en expertise van de geleverde zorg op waarde te schatten. Daarnaast wordt acupunctuur niet door zorgverzekeraars vergoed, gemaakte kosten zijn voor rekening van de vrouw zelf.

Een andere belangrijke overweging is dat leefstijlaanpassingen een intensieve begeleiding van hulpverleners vraagt. Alleen advies om leefstijlaanpassingen te doen, blijkt niet voldoende. Ondanks dat mensen vaak gemotiveerd om te starten, blijkt volhouden lastiger. Intensieve begeleiding is dus wel nodig voor een blijvend goed resultaat. In een kliniek kan dit gedaan worden door een verpleegkundige of nurse practitioner, en eventueel is ook een psycholoog nodig voor follow-up. De werklust/-druk van een afdeling kan daardoor toenemen. Dit maakt de zorg relatief duurder. De leefstijlaanpassingen die worden geadviseerd, hoeven niet per definitie duur te zijn. In plaats van een relatief duur sportschoolabonnement, zou als alternatief ook regelmatig wandelen of fietsen kunnen worden geadviseerd.

Verbetering van klachten en een ervaren toename van kwaliteit van leven zijn subjectieve uitkomstmaten. In de studies werd dit gemeten middels het bijhouden van ervaringen in dagboeken. Er zou veel variatie kunnen zijn in de wijze waarop vrouwen een dergelijk dagboek bijhouden. Desondanks voegt het includeren van subjectieve uitkomstmaten een belangrijk perspectief toe, aan de meer gangbare objectieve uitkomstmaten.

Er is behoefte aan follow-up op langere termijn. De geïncludeerde studies hadden vaak korte follow-up periodes, variërend van 3-12 maanden. Overgangsklachten duren gemiddeld 4 – 10 jaar, dus vrouwen zijn niet na drie maanden van hun klachten af. Follow-up van ten minste drie jaar, liefst vijf tot tien jaar is nodig om definitieve verbetering van kwaliteit van leven betrouwbaar te kunnen meten.

Aanbevelingen

Overweeg leefstijlinterventies bij vrouwen met borstkanker die geen hormoontherapie mogen en/of willen.

Wijs vrouwen met overgangsklachten erop dat verbetering van leefstijl, zoals een gezond voedingspatroon, mogelijk een gunstig effect heeft op nachtzweeten en kwaliteit van leven.

Wijs vrouwen met overgangsklachten erop dat meer beweging mogelijk een gunstig effect heeft op kwaliteit van leven.

Informeer vrouwen dat traditionele acupunctuur een behandeloptie is, met name als voeding en leefstijlaanpassingen onvoldoende vermindering van overgangsklachten geven.

Literatuur

Anderson et al. Facilitating leefstijl changes to manage menopausal women with breast cancer: a randomized controlled pilot trial of The Pink Women's Wellness Program. *Menopause*. Vol: 22 No 9, pp 937 – 945

Dabrowksa et al. Twelve-week exercise training and the quality of life in menopausal women – clinical trial. *Menopause Rev* 2016; 15; 20-25

Daley et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 11: Art No: CD006108

Daley et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG* 2015; 122: 566-575.

Duijts et al. Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy and Physical Exercise in Alleviating Treatment- Induced Menopausal Symptoms in Patients with Breast Cancer: Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *J Clin Oncol* 30: 4124 – 4133.

NICE guideline: Menopause: diagnosis and management 2015

Reed et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise and omega-3 supplements. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 244.e1-11.

Zhang et al. Effects of physical exercise on health-related quality of life and blood lipids in perimenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause* Vol 21. No 12 pp 1269 – 1276.

BIJLAGEN

Kennislacunes

Niet-hormonale behandeling van overgangsklachten bij vrouwen in de menopauze van 45 jaar en ouder is onvoldoende onderzocht.

Ook is er behoefte aan langere termijn uitkomsten. Studies hadden vaak een korte follow-up periode, variërend van 3-12 maanden.

Overgangsklachten duren gemiddeld vier tot tien jaar, dus vrouwen zijn niet van hun klachten af na drie maanden. Follow-up van ten minste drie jaar, liefst vijf tot tien jaar is nodig om definitieve verbetering van kwaliteit van leven betrouwbaar te kunnen meten.

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 leefstijlinterventies bij vrouwen met borstkanker die geen hormoontherapie mogen en/of willen.	1 jaar	Positief	Huisartsen zijn overtuigd van noodzaak	Kennisachterstand	Scholing	DMS/ NVOG	
Wijs vrouwen met overgangsklachten erop dat verbetering van leefstijl, zoals een gezond voedingspatroon, mogelijk een gunstig effect heeft op nachtzweeten en kwaliteit van leven.	1 jaar	Positief	Huisartsen zijn overtuigd van noodzaak	Kennisachterstand	Scholing	DMS/ NVOG	
Wijs vrouwen met	1 jaar	Positief	Huisartsen zijn	Kennisachterstand	Scholing	DMS/ NVOG	

overgangsklachten erop dat meer beweging mogelijk een gunstig effect heeft op kwaliteit van leven.			overtuigd van noodzaak				
Informeel vrouwen dat traditionele acupunctuur een behandeloptie is, met name als voeding en leefstijlaanpassingen onvoldoende vermindering van overgangsklachten geven.	1 jaar	Positief		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

PICO 1.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

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 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)
Anderson, 2015	Computer-generated sequence	Likely	Likely	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely

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 process 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.

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
Anderson, 2015	<p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p><u>Setting:</u> Onecenter, outpatients</p> <p><u>Country:</u> Australia</p> <p><u>Source of funding:</u> Non-commercial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> -Women diagnosed with breast cancer who had completed short-term treatment (e.g. surgical operation, radiotherapy, and/or chemotherapy) within the previous 12 months -who had reported at least one target menopausal symptom of moderate to severe intensity on the Green</p>	<p>Baseline measurements were taken such as biophysical measurement (height, weight, waist-to-hip-ratio and BMI) and at end of the study (week 12). Also a questionnaire was completed which included measures of sociodemographic factors, self-reported menopause status</p> <p>Women randomized in the intervention</p>	<p>Baseline measurements were taken such as biophysical measurement (height, weight, waist-to-hip-ratio and BMI) and at end of the study (week 12)</p> <p>Standard care group They received general information about breast cancer and early menopause continued usual</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N =2 Reasons: -unable to attend appointment (n=1) -declined final appointment (n=1)</p> <p>Control: N=2 Reason: unable to contact</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>Menopausal symptoms</u> Women in the intervention group reported significant reductions in menopausal symptoms, such as somatic symptoms (d=0.52), vasomotor symptoms(d=0.55), sexual dysfunction (d=0.65) and overall menopausal symptoms (d=0.54) at 12 weeks compared with the control group (d=0.03, d=0.24, d=0.18, and</p>	<p><u>Conclusion</u> The authors conclude that the Pink Women’s Wellness Program is effective in decreasing menopausal symptoms and improving HRQoL.</p> <p><u>Limits</u> small sample size, lack of blinding of participants and researchers, self-report nature of CGS</p>

		<p>Climacteric Scale - Also women on single-modality tamoxifen and other endocrine treatments that alter the estrogen milieu were included</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -women with limited English-language skills -metastatic breast cancer and inoperable or active locoregional disease -clinical contraindications to participation in the program -cognitive impairment, untreated current symptoms of psychiatric illness</p>	<p>group received a lifestyle intervention (Pink Women's Wellness Program) which included clinical consultations and a health education program for 12-weeks under supervision of a health-care professional.</p> <p>Measurement of menopausal symptoms (Greene Climacteric Scale), HRQoL (SF-12 and Functional Assessment of Cancer-Therapy – Breast) and leefstijl factors were taken at baseline and 12 weeks.</p> <p>Participants were</p>	<p>breast care from breast care nurse of treating health professional.</p>		<p>d=0.05, respectively)</p> <p><u>HRQoL</u> Women in the intervention group reported improvements in physical well-being (d=0.54), functional well-being (d=0.50) and total scores of Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (d=0.48) compared with the control group (d=0.22, d=0.11 and d=0.05, respectively, not significant)</p>	
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>-serious long-term conditions that could impair quality-of-life assessment</p> <p>contacted at baseline, 6 weeks and 12 weeks.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 26 Control: 29</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Age ± SD: 49.2 ± 6.2</i></p> <p><i>Mean (SD) time from diagnosis: 3.1 (2.3)</i></p> <p><i>Women with estrogen receptor-positive breast cancer (%): 49.1%</i></p> <p><i>Women with estrogen – and progesterone receptor – positive breast</i></p>				
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

		<i>cancer: 39.6 %</i> <i>Sex:</i> <i>100 % Female</i> <u>Groups</u> <u>comparable at</u> <u>baseline?</u> Yes					
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--

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

PICO 2

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

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/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Daley, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes.	Yes

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)

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.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

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 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)
Dabrowska, 2016	Random number generation between 0 and 1.	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unclear
Daley, 2014	Mixed blocked randomisation	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear
Reed, 2014	Web-base database, unclear	Likely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Likely	Unclear
Duijts, 2012	Computerized block randomisation	Unlikely	Unlikely	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely	Unclear

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 process 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.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Daley, 2014	(Cochrane) SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to</i>	<u>Inclusion criteria SR:</u> -Studies with surgical or spontaneous menopause in peri or	A: low to moderate supervised walking program 3 times per week for 1 hour during 4 months	A: No active treatment B: No active treatment and course of lectures C: Usual activity	<u>End-point of follow-up:</u> A: 2 years B: 6 months C: 3 months	<u>Outcome measure-1 Effectiveness</u> Defined as frequency or intensity of vasomotor menopausal	<u>Conclusion</u> Evidence was insufficient to show whether exercise is an effective treatment for vasomotor

	<p><i>March 2014</i></p> <p>A: Elavsky 2007 B: Luoto 2012 C: Sternfield 2014</p> <p><u>Study design:</u> All studies were single center parallel RCT, except Sternfield 2014 [parallel]</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: One-center B: One-center C: Multicenter</p> <p><u>Source of funding:</u> Non-commercial</p>	<p>postmenopausal period*</p> <p>- experiencing any vasomotor symptoms at baseline -recruited from any setting or population-based sample</p> <p><u>Exclusion criteria SR:</u> -Women experiencing vasomotor symptoms due to breast cancer treatment and women taking any hormone therapy for any reason before time of study</p>	<p>B: Six-month unsupervised aerobic exercise 4 times per week for 50 minutes at moderate to hard intensity C: 12 weeks of 3 individualised cardiovascular training sessions per week 40 – 60 minutes per time from moderate to hard intensity</p>		<p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> No information on individual studies reported</p>	<p>symptoms</p> <p>Effect measure: mean difference [95% CI]: A: -0.40 [-0.92 – 0.11] B: -0.16 [-0.48 – 0.16] C: 0.06 [-0.20 – 0.32]</p> <p>Pooled effect (random effects model):SDM -0.10 [95% CI -0.33 to 0.13] Heterogeneity (I²): 30 %</p>	<p>symptoms</p> <p>Level of evidence: GRADE High</p> <p>*Perimenopausal women were defined as women with spontaneous menopause who had experienced irregular menstruation within the previous 12 months **Postmenopausal women were defined as women with surgical or spontaneous menopause and amenorrhea for longer than 12 months.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>entry</p> <p><i>3 studies included</i></p> <p><u>N total</u></p> <p>A: Intervention : 63 Control: 39</p> <p>B: Intervention : 74 Control: 80</p> <p>C: Intervention : 101 Control: 135</p> <p><u>Sex:</u> All 100 % Female</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>					
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--

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
Dabrowska, 2016	<p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p><u>Setting:</u> Outpatients, onecenter</p> <p><u>Country:</u> Poland</p> <p><u>Source of funding:</u> Non-commercial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> -women aged 40 – 65 -lack of regular physical exercises -lack of contraindications to perform physical exercises -ability to provide written consent</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -contraindication to physical activity - omitted of exercise</p>	<p>The intervention group consist of exercise-program in which women participated three times a week. Each 60-minute exercise consisted warming-up exercises, walking, stretching, strength exercises with an elastic band and cooling down exercises.</p> <p>SF 36 was used to assess the</p>	<p>The control group were asked to maintain their usual level of physical activity.</p> <p>SF 36 was used to assess the quality of life before and after 12 weeks.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> N (%): 5 % Reason: loss of interest</p>	<p><u>Quality of life</u> The mean scores of the domains vitality (4,96 vs – 0,71, p=0,0046) and mental health (0,98 vs 0,49, p=0,0052) were significantly higher compared in the exercise group compared to the control group after 12 weeks training.</p> <p>A positive non-significant change was reported in all SF-36 domains in the exercise-group.</p>	<p><u>Conclusion</u> The authors conclude that controlled and regular exercise is correlated with a positive change in vitality and mental health in menopausal women.</p> <p><u>Comments</u> The study was done in rural women.</p>

		<p>- incomplete questionnaires</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 40 Control: 40</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD (all participants):</i> 51 ± 3.82</p> <p><i>Sex:</i> 100 % Female</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Not reported</p>	quality of life before and after 12 weeks.				
Daley, 2014	<p><u>Type of study:</u> 3 group RCT</p> <p><u>Setting:</u> Outpatients, multi-center</p> <p><u>Country:</u> UK</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> -peri menopausal and postmenopausal women who were currently experiencing ≥ 5 hot flushes/night sweats each day of any severity</p>	<p>Participants were randomised to one of the two 6 months-exercise or control groups on 1:1:1 ratio.</p> <p>Group 1:</p>	<p>The control group were offered the opportunity to have an exercise consultation and were given a pedometer at the end of their involvement in</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 months and 12 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 6 months: Exercise-DVD: N=12 Exercise-social</p>	<p><u>Frequency of hot flushes/night sweats</u> 6 months</p> <p>Both exercise intervention groups reported not significantly less frequent hot flushes/night</p>	<p><u>Conclusion</u> The authors conclude that this trial indicates that exercise is not an effective treatment for hot flushes/night sweats.</p>

	<p><u>Source of funding:</u> Non-commercial</p>	<p>and had not used MHT in the previous 3 months to baseline -women who were inactive (not currently meeting the public health guidelines for physical activity)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -women using oral or injectable hormonal contraception, tamoxifen, tibolone and raloxifene in previous 3 months -women who were unable to provide written informed consent or who were unable to complete the research</p>	<p>Exercise-DVD intervention: two exercise consultations plus leaflets and DVD Group 2: Exercise consultation plus support groups.</p> <p>The goal of both interventions was to achieving 30 minutes of moderate intensity exercise on at least 3 days per week, of which moderate intensity was defined as an increase in breathing rate, heart rate level and increase in body temperature.</p> <p>Both</p>	<p>the study.</p>	<p>support: N=20 Control: N=10</p> <p>12months: Exercise-DVD: N=1 Exercise-social support: N=1 Control: N=1</p> <p>Reasons not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>sweats per week than controls (exercise – DVD versus control: -8.9 (95 % CI -20.0 – 2.2); exercise-social support vs control: -5.2 (95 % CI -16.7 – 6.3)</p>	
--	-----------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>questionnaire -women whom the GP considered unsuitable</p> <p><u>N total at baseline:</u> 261; Exercise-DVD: 87 Exercise-social support: 87 Control: 87</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>age ± SD (all participants):</i></p> <p><u>Sex:</u> 100 % Female</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	<p>interventions involved two one-to-one consultations which typically lasted 40 – 60 minutes. In addition, group 1 also got a DVD, a booklet and five study leaflets. Group 2 involved, in addition to the consultations, visiting 3 exercise support groups. Participants were given a pedometer as motivation.</p> <p>Participants in all groups were asked to complete prospective 7-day hot flush/night sweat diaries at week 7, 14 and</p>				
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

			21 recording both frequency and severity of their symptoms.				
--	--	--	-------------------------------------------------------------	--	--	--	--

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

PICO 3

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Dodin, 2013 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to January 2013</i> <i>This systematic review compared acupuncture to no intervention, placebo acupuncture, sham acupuncture, HT or any other active therapy. We only included</i>	Inclusion criteria SR: • Randomized controlled trials • Perimenopausal and postmenopausal women of any age who experiencing hot flushes at baseline recruited from any healthcare setting	Describe intervention: A: Acupuncture: 5-weeks, once a week 15-20 minutes, selected points. B: 12-weeks, individualized traditional Chinese acupuncture treatment, minimal of 6 sessions to be considered 'per protocol'. Patients also received self-care advice on an 1-page leaflet. C: Acupuncture: 4-weeks, 3 times	Describe control: A: No acupuncture B: Self-care advice on an 1-page leaflet only. C: Usual care D: Waiting list. Women could participate in 1 month of traditional	End-point of follow-up: A: 3 days after treatment. B: 12 months after the beginning of the study C: Weeks 6 and 8 after randomisation D: 12 weeks <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: No drop-outs B: the rate of missing data was 1.5%. Single	(Change in) <u>frequency of hot flushes</u> determined per/measured using: A: Not reported B: per 24h, using daily diary C: mean reduction in mean 24h hot flush score, using self-report diary D: 7-day diary Mean (SD) A: Not reported B: I=-5.8 (4.6), C=-3.7(3.7) C: I=-6.67 (7.34), C=-3.39 (6.27) D: I=-3.5 (3), -1.2 (2.14)	Remarks A: some women received other type of treatment during project period. B: Inclusion of a washout period for women who had already taken HT: 8 weeks for SSRIs/SNRIs, 4 weeks for local prescription. Risk of bias: low RoB except for: A: Random sequence generation, allocation concealment and other bias (unclear). However, patients

<p><i>the study characteristics and results of the studies in which acupuncture was compared with no therapy or a placebo treatment.</i></p> <p>A: Bokmand, 2013 B: Borud, 2009 C: Kim, 2010 D: Painovich, 2012</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: Recruitment through advertisements at the</p>	<ul style="list-style-type: none"> Intervention: Any type of acupuncture Control: no intervention (e.g. wait list), placebo acupuncture (needle not penetrating the skin but placed over the same acupuncture points, sham acupuncture (needle located outside of acupuncture points or shallow needling), HT or any other 	<p>per selected weeks, acupuncture points and usual care.</p> <p>D: Acupuncture treatment: 3 months, 3 times per week for a max of 36 sessions, selected points.</p>	<p>acupuncture after exit testing.</p>	<p>imputation was used to handle missing data. C: Missing data was not balanced: I: 7%, C: 19%. Reasons differed. Missing data was replaced with the last observation value. D: 27 dropped out (probably not included in the study population?), 16 before the start of the treatment, 8 in the intervention and 11 in the control group. E: 10% of patients dropped out from the intervention groups, 0% in the waiting list control group.</p>	<p>Effect measure: std. mean difference [95% CI]: B: -0.50 [-0.75;-0.26] C: -0.47 [-0.78;-0.15] D: -0.83 [-1.73;0.08]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.50 [95% CI -0.69 to -0.31] favoring acupuncture Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>(Change in) severity of hot flushes:</u> Determined using: A: VAS (0-10), logbook 3 days after each treatment. B: daily diary and VAS (0-10 scale) C: Not reported D: 7-day diary (mean severity-weighted number of</p>	<p>in control group were not blinded, suggesting a high RoB. B: Blinding (high risk) C: Allocation concealment (unclear), blinding (high risk). D: Allocation concealment (unclear). Incomplete outcome data is judged by authors as low risk, but drop out is quite high, suggesting at least unclear RoB. Patients in control group were also not blinded, suggesting a high RoB.</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure) including reasons for down/upgrading</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>breast centre waiting room and outpatient clinics, Denmark.</p> <p>B: Recruitment using newspaper advertisements and media coverage, Norway</p> <p>C: Multicenter, recruitment through local newspaper advertisements, hospital postings and notivation in the community meeting, South Korea</p> <p>D: Cedars-Sinai Heart Instititute, Los Angeles,</p>	<p>active therapy.</p> <p>Exclusion criteria SR: Not reported</p> <p><i>5 of the 16 studies included.</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u></p> <p>A: 94 women, perimenopausal or postmenopausal, treated for breast cancer, 43-76 yrs.</p> <p>Patients allocated to sham acupuncture</p>				<p>vasomotor symptoms per day)</p> <p>Mean (SD)</p> <p>A: I=4 (2.2), C=6.9 (2.3)</p> <p>B: I=-3.2 (2.5), C=-1.8 (2.2)</p> <p>C: I=-0.6 (0.7), C=-0.4 (0.5)</p> <p>D: I= -7.1 (7.2), -1 (3.3)</p> <p>Effect measure: std. mean difference [95% CI]:</p> <p>B: -0.59 [-0.84;-0.35]</p> <p>C: -0.39 [-0.71;-0.07]</p> <p>D: -0.99 [-1.92;-0.06]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.54 [95% CI -0.73 to -0.35] favoring acupuncture</p> <p>Heterogeneity (I²): 0%</p>	<p>Change in frequency of hot flushes from baseline to end of study: Low GRADE</p> <p>Changes in hot flush severity from baseline to end of study: Low GRADE.</p> <p>Reasons for downgrading: RoB (methods of randomization unsatisfactory described; unblended)</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>CA, USA</p> <p><u>Source of funding:</u> [commercial / non-commercial / industrial co-authorship]</p> <p>A: “study funds have no role in the study”</p> <p>B: Non-commercial</p> <p>C: Korean Institute of Oriental Medicine</p> <p>D: Non-commercial</p>	<p>(n=29) were excluded here.</p> <p>B: 267 postmenopausal women, age not reported</p> <p>C: 175 peri and postmenopausal women, 45-60 yrs</p> <p>D: 21 patients, >40 yrs. 7 patients were allocated to sham acupuncture and excluded here.</p> <p><u>Number of hot flushes at baseline</u></p> <p>A: Not reported</p> <p>B: on average ≥ 7</p>				<p>Effect measure: mean difference [95% CI]:</p> <p>A: -1.27 [-1.81;0.74]</p> <p><u>Quality of life.</u></p> <p>Determined using:</p> <p>A: Not reported</p> <p>B: Women’s Health Questionnaire (0-1 scale)</p> <p>C: Menopause-related symptoms (MRS)</p> <p>D: Menopause Specific Quality of Life Questionnaire</p> <p>Mean (SD)</p> <p>A: Not reported</p> <p>B: I= -0.3 (0.4), C= -0.04 (0.2)</p> <p>C: I= -10.2 (7.8), C= -1.8 (6.4)</p> <p>D: I= -1.5 (2.1), 0.3 (0.6)</p> <p>Effect measure: std. mean difference [95% CI]:</p> <p>B: -0.8 [-1.0;-0.5]</p> <p>C: -1.1 [-1.5;-0.8]</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>flushes per 24h for 7 consecutive days within 2-week qualifying period</p> <p>C: mean daily hot flush scores (frequency x severity) ≥ 10 for 1 week before screening</p> <p>D: ≥ 7 hot flushes per day and 1 missed menstrual cycle or spontaneous or medically induced menopause</p> <p><u>Inclusion in case of history of cancer?</u></p> <p>A: yes</p> <p>B: No within</p>				<p>D: -1.1 [-2.0;-0.1]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.93 [95% CI -1.20 to -0.67] favoring acupuncture</p> <p>Heterogeneity (I^2): 32%</p>	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>past 5 years C: No D: Not reported</p> <p>Groups comparable at baseline? No “In all others, the study groups were well balanced and no significant differences in demographic characteristics were reported at baseline.”</p>					
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
<i>PICO 1</i>	
Elkins 2008	Geen antwoord op uitgangsvraag
<i>PICO 2</i>	
Moriyama 2008	zit niet in de SR; niet alleen symptomatische vrouwen
Daley 2011	Oude SR
Daley 2007	Oude SR
Sternfeld 2014	Inclusie in Daley 2014
Luoto 2012	Inclusie in Daley 2014
<i>PICO 3</i>	
Sunay 2011	Niet gerandomiseerd
Chiu 2015 - SR	Minder compleet dan Dodin 2013 en geen artikelen van na 2012 extra erin
Dodin 2008, SR	Oude SR
Lee 2009 breast ca	Oude SR
Lee 2009	Oude SR
Kim 2011	Inclusie in Dodin 2013
Kim 2010	Inclusie in Dodin 2013
Frisk 2012	Inclusie in Dodin 2013
Deng 2007	Inclusie in Dodin 2013

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) – maart 2016	1 Black cohosh.ti. (194) 2 "for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. (1) 3 "a systematic review of adverse events".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. (1) 4 "Effectiveness of yoga for menopausal symptoms".fc_titl. and "2012".fc_pubyr. (1) 5 "Exercise for vasomotor menopausal symptoms".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (1) 6 "Acupuncture for menopausal hot flashes".fc_titl. (1) 7 "Leefstijl interventions targeting body weight changes during the menopause transition".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (1) 8 "Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms".fc_titl. and "2006".fc_pubyr. (1) 9 "Effects of mind-body therapies on symptom clusters during the menopausal transition".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (1) 10 or/2-9 (8) 11 Hot Flashes/ (2577) 12 Climacteric/ (4813) 13 (menopausal adj3 symptom*).tw. (3266) 14 (menopausal adj3 symptom*).kf. (51) 15 (climacte* adj3 symptom*).tw. (1165)	593

<p>16 (climacte* adj3 symptom*).kf. (11) 17 (perimenopaus* adj5 sympto*).tw. (355) 18 (perimenopaus* adj5 sympto*).kf. (2) 19 (menopaus* adj3 (transition? or change?)).tw. (2002) 20 (menopaus* adj3 (transition? or change?)).kf. (18) 21 or/11-20 (11667) 22 exp Complementary Therapies/ (189843) 23 acupuncture therapy/ or mind-body therapies/ or phytotherapy/ (45831) 24 cognitive therapy/ or mindfulness/ (18665) 25 exp Plant Preparations/ (169199) 26 Phytoestrogens/ (2983) 27 Cimicifuga/ (473) 28 ((Mind-Body adj3 Therap*) or relaxat* or (Life adj2 Style) or exercise or acupunctu* or (cognitve adj3 therap*) or phytotherap* or mindfulnes*).tw. (317099) 29 ((Mind-Body adj3 Therap*) or relaxat* or (Life adj2 Style) or exercise or acupunctu* or (cognitve adj3 therap*) or phytotherap* or mindfulnes*).kf. (13614) 30 exp Life Style/ (70317) 31 Exercise/ (75341) 32 Exercise Therapy/ (29573) 33 th.fs. (1538293) 34 or/22-32 (736525) 35 33 or 34 (2182846) 36 21 and 35 (2412) 37 Alcohol Drinking/ (55261) 38 Smoking/ (127411) 39 (alcohol adj drink*).tw. (5164) 40 (alcohol adj drink*).kf. (513) 41 smoking.tw. (167016) 42 smoking.kf. (6926) 43 or/37-42 (258666) 44 21 and 43 (392) 45 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0) 46 randomized controlled trial.pt. (407846) 47 controlled clinical trial.pt. (90146) 48 (randomized or randomised).ab. (403008) 49 placebo.ab. (166709) 50 drug therapy.fs. (1823046) 51 randomly.ab. (243208) 52 trial.ab. (348434) 53 groups.ab. (1520557) 54 or/46-53 (3676361) 55 54 not (exp animals/ not humans/) (3162746) 56 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0) 57 "filter systematic reviews".ti. (0) 58 meta analysis.pt. (61918) 59 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (109884)</p>	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>60 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5539)</p> <p>61 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (86711)</p> <p>62 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7389)</p> <p>63 medline.tw. and review.pt. (50894)</p> <p>64 (pooled adj3 analy*).tw. (10619)</p> <p>65 or/58-64 (198321)</p> <p>66 "filter systematic reviews".ti. (0)</p> <p>67 "cochrane\$.fc_jour. (11759)</p> <p>68 65 or 67 (199601)</p> <p>69 21 and (33 or 34) and 10 (6)</p> <p>70 10 not 69 (2)</p> <p>71 70 and 21 (1)</p> <p>72 70 not 71 (1)</p> <p>73 (symptom? adj5 menopaus*).tw. (4237)</p> <p>74 (symptom? adj5 menopaus*).kf. (74)</p> <p>75 21 or 73 or 74 (12262)</p> <p>76 75 and (33 or 34 or 43) (2809)</p> <p>77 76 (2809)</p> <p>78 limit 77 to yr="2000 -Current" (2201)</p> <p>79 (dutch or english).la. (20915750)</p> <p>80 78 and 79 (2035)</p> <p>81 80 and 68 (138)=systrev</p> <p>82 80 and 55 (988)</p> <p>83 "Quality of Life"/ (133238)</p> <p>84 Self Report/ (13186)</p> <p>85 (green climact* adj3 scale*).tw. (9)</p> <p>86 "Severity of Illness Index"/ (185767)</p> <p>87 (climact* adj5 scal*).tw. (162)</p> <p>88 (climact* adj5 scal*).kf. (1)</p> <p>89 (severity adj3 index).tw. (8392)</p> <p>90 (severity adj3 index).kf. (201)</p> <p>91 (self adj3 report*).tw. (103189)</p> <p>92 (self adj3 report*).kf. (692)</p> <p>93 or/83-92 (409232)</p> <p>94 80 and 82 and 93 (263)</p> <p>95 94 not 81 (252)=rct</p> <p>= 390</p>	
Embase	<p>1 Black cohosh.ti. (280)</p> <p>2 "for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. (1)</p> <p>3 "a systematic review of adverse events".fc_titl. and "2008".fc_pubyr. (1)</p> <p>4 "Effectiveness of yoga for menopausal symptoms".fc_titl. and "2012".fc_pubyr. (1)</p> <p>5 "Exercise for vasomotor menopausal symptoms".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (0)</p> <p>6 "Acupuncture for menopausal hot flushes".fc_titl. (4)</p> <p>7 "Leefstijl interventions targeting body weight changes during the</p>	

	<p>menopause transition".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (2)</p> <p>8 "Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms".fc_titl. and "2006".fc_pubyr. (1)</p> <p>9 "Effects of mind-body therapies on symptom clusters during the menopausal transition".fc_titl. and "2014".fc_pubyr. (1)</p> <p>10 or/2-9 (11)</p> <p>11 climacterium/ (7779)</p> <p>12 hot flush/ (12801)</p> <p>13 (menopausal adj3 symptom*).tw. (4586)</p> <p>14 (menopausal adj3 symptom*).kw. (344)</p> <p>15 (climacte* adj3 symptom*).tw. (1463)</p> <p>16 (climacte* adj3 symptom*).kw. (181)</p> <p>17 (perimenopaus* adj5 sympto*).tw. (488)</p> <p>18 (perimenopaus* adj5 sympto*).kw. (18)</p> <p>19 (menopaus* adj3 (transition? or change?)).tw. (2812)</p> <p>20 (menopaus* adj3 (transition? or change?)).kw. (190)</p> <p>21 (symptom? adj5 (postmenopaus* or menopaus*)).tw. (7098)</p> <p>22 (symptom? adj5 (postmenopaus* or menopaus*)).kw. (508)</p> <p>23 or/11-22 (26360)</p> <p>24 10 and 23 (11)</p> <p>25 exp alternative medicine/ (39296)</p> <p>26 exp acupuncture/ (36085)</p> <p>27 phytotherapy/ (16129)</p> <p>28 cognitive therapy/ (39850)</p> <p>29 mindfulness/ (1926)</p> <p>30 exp plant medicinal product/ (1123057)</p> <p>31 phytoestrogen/ (5200)</p> <p>32 Actaea/ (100)</p> <p>33 leefstijl/ (83820)</p> <p>34 exp exercise/ (241381)</p> <p>35 kinesiotherapy/ (25262)</p> <p>36 drinking behavior/ (39700)</p> <p>37 exp smoking/ (236872)</p> <p>38 ((Mind-Body adj3 Therap*) or relaxat* or (Life adj2 Style) or exercise or acupunctu* or (cognitve adj3 therap*) or phytotherap* or mindfulnes*).tw. (386282)</p> <p>39 ((Mind-Body adj3 Therap*) or relaxat* or (Life adj2 Style) or exercise or acupunctu* or (cognitve adj3 therap*) or phytotherap* or mindfulnes*).kw. (63680)</p> <p>40 (alcohol adj drink*).tw. (6991)</p> <p>41 smoking.tw. (224475)</p> <p>42 (alcohol adj drink*).kw. (1581)</p> <p>43 smoking.kw. (27844)</p> <p>44 (life adj2 style).tw. (13041)</p> <p>45 (life adj2 style).kw. (887)</p> <p>46 or/25-45 (2028696)</p> <p>47 (dutch or english).la. (23421137)</p> <p>48 23 and 46 and 47 (5451)</p> <p>49 limit 48 to yr="2000 -Current" (5089)</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

50	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)	
51	meta analysis/ (104935)	
52	"systematic review"/ (102448)	
53	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (115038)	
54	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (106879)	
55	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3217)	
56	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (297)	
57	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (15940)	
58	(pooled adj3 analy\$).tw. (16041)	
59	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2495)	
60	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1047929)	
61	review.pt. (2115877)	
62	60 and 61 (97456)	
63	or/51-59,62 (314956)	
64	"einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0)	
65	"filter rct embase".ti. (0)	
66	controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (533879)	
67	randomization/ (69483)	
68	Major Clinical Study/ (2089304)	
69	random\$.tw. (1047555)	
70	Double Blind Procedure/ (126518)	
71	or/66-70 (3083878)	
72	"einde filter rct embase".ti. (0)	
73	exp "quality of life"/ (329739)	
74	self report/ (80045)	
75	"severity of illness index"/ (11447)	
76	disease severity/ (417201)	
77	(climact* adj5 scal*).tw. (244)	
78	(climact* adj5 scal*).kw. (14)	
79	(severity adj3 index).tw. (13245)	
80	(severity adj3 index).kw. (1258)	
81	(self adj3 report*).tw. (131020)	
82	(self adj3 report*).kw. (3018)	
83	or/73-82 (869939)	
84	49 and 63 and 83 (114)=systrev	
85	(49 and 71 and 83) not 63 (562)	
86	major clinical study/ (2089304)	
87	85 and 86 (315)	
88	*climacterium/ (4212)	
89	*hot flush/ (2062)	
90	(menopausal adj3 symptom*).ti. (1157)	
91	(climacte* adj3 symptom*).ti. (352)	
92	(perimenopaus* adj5 sympto*).ti. (99)	
93	(menopaus* adj3 (transition? or change?)).ti. (771)	
94	(symptom? adj5 (postmenopaus* or menopaus*)).ti. (1885)	
95	14 or 16 or 18 or 20 or 22 (851)	
96	or/88-95 (8768)	

	<p>97 "P focus".ti. (0) 98 87 and 96 (173)=rct = 287</p>	
Cochrane	<p>ID Search #1 MeSH descriptor: [Hot Flashes] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Climacteric] explode all trees #3 (menopaus* near/3 symptom*):ti,ab #4 (climacte* near/3 symptom*):ti,ab #5 (perimenopaus* near/5 sympto*):ti,ab #6 (menopaus* near/3 (transition? or change?)):ti,ab #7 (symptom? near/5 postmenopaus*):ti,ab #8 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 #9 (climact* near/3 scale*):ti,ab #10 (climact* near/3 scale*):kw #11 self near/1 report*:ti,ab #12 self near/1 report*:kw #13 wellbeing:ti,ab #14 wellbeing:kw #15 Severity of Illness Index:kw #16 Severity of Illness Index:ti,ab #17 MeSH descriptor: [Severity of Illness Index] explode all trees #18 MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees #19 "Quality of Life":ti,ab #20 "Quality of Life":kw #21 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 #22 #8 and #21 #23 MeSH descriptor: [Complementary Therapies] explode all trees #24 MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] explode all trees #25 MeSH descriptor: [Mindfulness] explode all trees #26 MeSH descriptor: [Plant Preparations] explode all trees #27 MeSH descriptor: [Phytoestrogens] explode all trees #28 MeSH descriptor: [Cimicifuga] explode all trees #29 MeSH descriptor: [Life Style] explode all trees #30 MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees #31 MeSH descriptor: [Exercise Therapy] explode all trees #32 MeSH descriptor: [Alcohol Drinking] explode all trees #33 MeSH descriptor: [Smoking] explode all trees #34 ((Mind-Body near/3 Therap*) or relaxat* or (Life near/2 Style) or exercise or acupunctu* or (cognitve near/3 therap*) or phytotherap* or mindfulness*):ti,ab #35 (smoking or exercise or alcohol):ti,ab #36 #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 #37 #22 and #36 #38 #8 and #36 = 7</p>	

© 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 attendering 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).