

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 UV 8 (modulaire richtlijn Management rondom Menopauze)

Verdient HST (hormoonsubstitutie) de voorkeur boven OAC (orale anticonceptie) bij vrouwen met overgangsklachten boven de 45 jaar wat betreft veiligheid en effectiviteit?

Inleiding

Bij vrouwen met overgangsklachten boven de 45 jaar wordt geregeld de orale anticonceptiepil voorgeschreven (Picavet 2012) (12.9% Van de vrouwen tussen de 40 en 49 jaar), mede vanwege het bijkomende beschermende effect tegen zwangerschap. Zwangerschap op oudere leeftijd is vaak niet meer gewenst en kan gepaard gaan met extra risico's vanwege vaker voorkomende comorbiditeit. Een ongewenste zwangerschap heeft bovendien een grote psychische impact in deze leeftijdscategorie. De kans op zwangerschap boven de 45 jaar is klein, maar niet nul (0.8 per 1000) (Martin 2015).

De rationale achter deze uitgangsvraag is de hypothese dat HST veiliger is voor de gezondheid dan OAC vanwege de geringere hormonale belasting. Indien er geen anticonceptiewens is dan zou dat een extra argument zijn om vrouwen boven de 45 jaar met overgangsklachten over te laten gaan van OAC naar HST. HST is geregistreerd voor overgangsklachten terwijl overgangsklachten buiten het indicatiegebied van OAC vallen.

Aanbeveling

Maak bij vrouwen met overgangsklachten boven de 45 jaar de keuze voor OAC of HST in samenspraak met de vrouw, rekening houdend met de kans op zwangerschap en bespreek voor- en nadelen van beide methoden.

Zoeken en selecteren

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

- P vrouwen > 45 jaar met overgangsklachten onder OAC
- I switch naar HST
- C OAC continueren
- O Kwaliteit van leven (overgangsklachten), VTE, effectiviteit (bloedingspatroon/cyclusregulatie), (secundaire) zwangerschap/anticonceptie, vasomotore symptomen

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het risico op veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) en bloedingspatroon/cyclusregulatie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. De uitkomstmaten zwangerschap (effectiviteit van anticonceptie) en overgangsklachten (opvliegers) werden voor de besluitvorming belangrijk geacht.

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

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline, Embase en Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde studies en ander vergelijkend onderzoek die de effectiviteit en veiligheid van (perimenopauzaal) OAC vergeleken met HST dan wel het overstappen van OAC gebruik naar HST. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 228 treffers op.

Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Systematische reviews, RCT's en ander vergelijkend onderzoek vanaf 2000;
- Vrouwen ouder de 45 jaar met overgangsklachten;
- De beschreven interventie: (peri-menopauzaal) OAC en HST;
- Uitkomstmaten zwangerschap, kwaliteit van leven, overgangsklachten en VTE.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 12 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) omdat er geen vergelijking werd gemaakt tussen een OAC continueren en een switch naar HST bij vrouwen > 45 jaar.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn geen studies gevonden die antwoord geven op de uitgangsvraag.

Overwegingen

De literatuuranalyse leverde geen direct vergelijkende studies op tussen OAC en HST over de in deze uitgangsvraag gedefinieerde uitkomstmaten. Dit is mogelijk te verklaren door het feit dat HST geen anticonceptieve werking heeft en een ander indicatiegebied bestrijkt dan OAC.

VTE

Er zijn wel studies gepubliceerd die het risico op trombose voor zowel het gebruik van OAC als HST ten opzichte van de gewone populatie beschrijven. Daarbij lijkt het trombose risico met HST in elk geval niet hoger te zijn dan met OAC en mogelijk zelfs lager (Romero 2005; Roach 2012). Daarbij is het van belang dat men zich realiseert, dat de kans op veneuze trombose sterk toeneemt met de leeftijd, zodat een hoger relatief risico bij oudere vrouwen een sterk verhoogd absoluut risico inhoudt. De incidentie stijgt van 0.25 per 1.000 vrouwen van 30-34 jaar naar 0.93 per 1.000 vrouwen van 60-64 jaar (Naess 2007). Ook is bekend dat de oudere, hoog oestrogeen gedoseerde pillen een hoger tromboserisico geven. Verder verhoogt een belaste familie-anamnese het risico op trombose nog verder (OR 1,6 (BI 1,3-2,0), met HST OR 2,3 (BI 1,3-3,9) en met OAC OR 14,2 (BI 6,8-29,8) (Roach 2012)). Het relatief risico op trombose bij OAC ten opzichte van geen gebruik ligt rond de zes, maar varieert in de literatuur, afhankelijk van het type progestageen, waarbij de zogeheten derde generatie progestagenen (desogestrel, gestodeen) een duidelijk hoger risico op trombose geven dan progestagenen van de tweede generatie (levonorgestrel): RR 1,7 (95% BI 1,4-2) (Kemmeren 2001) en RR 1,9 (95% BI 1,3-2,8) (Jick 2000). In een grote case-control studie van Roach, 2012, die vrouwen boven de 50 jaar onderzocht, was de odds ratio voor veneuze trombose 6,3 (95% BI 4,6-9,8) ten opzichte van niet hormoongebruiksters. Deze varieerde van 5,4 (95% BI 3,3-8,9) voor levonorgestrel bevattende preparaten tot 10,2 (95% BI 4,8 - 21,7) voor desogestrel. Het relatief risico bij HST ten opzichte van geen gebruik ligt in deze leeftijdsgroep rond de 4: OR 4,0 (95% BI 1,8-8,2) (Roach 2012). Transdermale toediening van oestradiol lijkt in het geheel geen verhoogd tromboserisico met zich mee te brengen: OR 1,1 (95% BI 0,6-1,8) (Roach 2012 en NICE guideline Menopause 2015), in tegenstelling tot de transdermale anticonceptie die in Nederland op de markt is.

Op grond van deze gegevens raadt de werkgroep aan om vrouwen met overgangsklachten boven de 45 jaar zonder anticonceptiewens bij voorkeur HST in plaats van OAC voor te schrijven in verband met de kans op VTE. Indien er tevens een duidelijke anticonceptiebehoefte is, zou de voorkeur aan transdermaal oestradiol gegeven moeten worden boven OAC. Dit zou dan gecombineerd kunnen worden met het levonorgestrel bevattende IUD, waarvan de anticonceptieve werking zeer goed is en waarvan ook geen tromboogeen effect verwacht hoeft te worden (Van Hylckama Vlieg 2010, Lidegaard 2011). Indien toch gekozen wordt voor OAC lijkt het raadzaam te kiezen voor progestativa van de 2^e generatie en (laag gedoseerde) oestradiol bevattende preparaten boven ethinylestradiol bevattende preparaten, omdat ze minder impact hebben op het levermetabolisme en dientengevolge de haemostatische parameters (Wiegratz 2004). Een grote, prospectieve, non-interventie cohortstudie met ruim 50.000 vrouwen en een follow-up van 5,5 jaar (Dinger 2016) laat zien dat de hazard ratio voor het krijgen van een trombo-embolisch proces 0,4 is (95% BI 0,2-0,98) voor een vierfasen preparaat met dienogest en estradiolvaleraat ten opzichte van andere (ethinylestradiol bevattende) orale anticonceptiva. Een open label gerandomiseerde trial met ditzelfde estradiolvaleraat bevattende anticonceptivum liet een vergelijkbaar trombose risicoprofiel zien met een levonorgestrel (2^e generatie progestativum) bevattende anticonceptiepill, gemeten aan de hand van SHBG en APC-resistentie (Raps 2013).

Bloedingspatronen / cyclusregulatie

Van bloedingspatronen weten we dat ze een zeer belangrijke rol spelen in het al of niet continueren van een hormonale methode. Wanneer eenmaal samen met de vrouw gekozen is voor OAC dan wel HST is het dan ook aan te raden rekening te houden met de kans op irregulair bloedverlies of doorbraakbloeding. HST is niet in staat om het cycluspatroon te reguleren bij nog menstruerende vrouwen, omdat het onvoldoende antigonadotroop effect heeft. Wat OAC betreft weten we uit de praktijk, maar ook onderbouwd door literatuur, dat er bij de lichter gedoseerde pillen (<20 µg ethinylestradiol) meer kans is op verstoring van het bloedingspatroon, in de zin van onverwacht bloedverlies en doorbraakbloedingen (Gallo 2005). Bij HST lijkt eerder het omgekeerde te gelden: bij postmenopauzale vrouwen is de incidentie van vaginaal bloedverlies en spotten hoger bij de hogere doseringen (Symons 2000). Voor het verschil tussen een continu en een sequentieel regime wordt verwezen naar de betreffende uitgangsvraag van deze modulaire richtlijn, waarbij het erop neer komt dat ongewenst en irregulair bloedverlies bij beide regimes voorkomt. Tot slot verdient elk irregulair bloedverlies dat optreedt na, of dat langer aanhoudt dan drie maanden OAC- of HST-gebruik, de reguliere work-up van diagnostiek voor de peri-menopauzale vrouw (zie ook de NVOG-richtlijn postmenopauzaal bloedverlies 2015). Wanneer het irregulair bloedverlies duidelijk geassocieerd is met het hormoongebruik, kan, afhankelijk van de klinische inschatting van de arts of bijvoorbeeld o.b.v. risicofactoren en echografisch onderzoek, er ook voor gekozen worden eerst de dosering aan te passen (bij voorbeeld naar een lagere dosering oestrogenen) of te switchen naar een ander preparaat met bijvoorbeeld een potenter progestativum (Stanczyk 2013).

Vasomotore symptomen

Omdat er geen studies zijn die de anticonceptieve werking en de effecten op opvliegers van OAC en HST met elkaar vergelijken, is het aan de clinicus, wanneer deze het veilig en zinvol acht om over te stappen van OAC naar HST. Op theoretische gronden is er overigens geen reden om aan te nemen dat HST effectiever is voor opvliegers dan OAC of omgekeerd. Het is verder nog goed om zich te realiseren, dat bij OAC-gebruik met stopweek er opvliegers in de stopweek kunnen ontstaan, terwijl dit bij HST-gebruik niet optreedt doordat de regimes in principe continu gedoseerd zijn.

Zwangerschap

HST werkt niet anticonceptief, vanwege de niet-ovulatie remmende doseringen van de betreffende steroïden, terwijl OAC wel helpt bij overgangsklachten. De werkgroep raadt OAC bij vrouwen boven de 52 jaar echter af voor de behandeling van overgangsklachten in verband met het tromboserisico. Het risico op mammacarcinoom lijkt slechts licht, maar significant verhoogd (OR, 1.08; (CI, 1.00-1.17) (Gierisch 2013). Er zijn alternatieven zoals transdermaal oestradiol, bijvoorbeeld in combinatie met het levonorgestrel houdend IUD. Daarbij kan het voor komen dat de menopauze onopgemerkt blijft door amenorroe.

De keuze voor OAC dan wel HST in de peri-menopauze zal door de vrouw in samenspraak met de clinicus gemaakt moeten worden, alle voor- en nadelen tegen elkaar afwegend, om zo samen tot een advies op maat te komen. Daarbij moet rekening gehouden worden met o.a.:

- anticonceptiewens c.q. angst voor zwangerschap;
- menopauze leeftijd moeder en zussen;
- eerdere ervaringen of bijwerkingen;
- voorgeschiedenis van of familiale belasting met trombose;
- Roken;
- Overgewicht;
- te verwachten bloedingsproblematiek;
- het beschermende effect van OAC op ovarium- en endometriumcarcinoom en benigne borstaandoeningen;
- het verhoogde risico op endometriumcarcinoom bij langdurig oestradiol met natuurlijk progesteron.

Hierbij kunnen ook andere aspecten aan de orde komen, zoals het van niet-hormonale middelen, bijvoorbeeld bij vrouwen met borstkanker, zie hiervoor de desbetreffende module.

Aanbeveling

Maak bij vrouwen met overgangsklachten boven de 45 jaar de keuze voor OAC of HST in samenspraak met de vrouw, rekening houdend met de kans op zwangerschap en bespreek voor- en nadelen van beide methoden.

Literatuur

Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016 Oct;94(4):328-39.

Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. 20 mcg versus > 20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005

Gierisch JM¹, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Nov;22(11):1931-43. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298. Epub 2013 Sep 6.

Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2297-300

Jick H, Kaye JA et al. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case control analysis. *BMJ* 2000;321:1190-5.

Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.

Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423

Martin JA, Hamilton BE, Oosterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: Final data for 2013. *Nat. Vital Stat Rep* 2015;64:1-65

Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007;5:692-9.

NICE guideline Menopause

Published: 12 November 2015

nice.org.uk/guidance/ng23NICE guideline 2015

NVOG richtlijn postmenopauzaal bloedverlies 2015

C. Picavet. Zwangerschap en antionceptie in Nederland. *TvS* (2012) 36(2), 121-128

Raps M, Rosendaal F, Ballieux B, Rosing J, Thomassen S, Helmerhorst F, van Vliet H. Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2013 May;11(5):855-61.

Roach REJ, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter C, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2012; 11: 124-131

Romero A, Romero A, Alonso C, Rincon M, Medrano J, Santos J-M, et al. Risk of venous thromboembolic disease in women A qualitative systematic review. [Review] [53 refs]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 2005;121(1):8-17.

Stanczyk FZ1, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013 Apr;34(2):171-208. doi: 10.1210/er.2012-1008. Epub 2012 Dec 13.

Symons JK. Vaginal bleeding in postmenopausal women taking low-dose norethindrone acetate and ethinyl estradiol combinations. *Mechanisms of Development*. 2000;96(2):366-72.

Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, Winkler UH, Kuhl H. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception* 2004;70:97-06.

BIJLAGEN

Kennislacunes

Het is onvoldoende onderzocht of OAC in vergelijking tot HST meer kans op trombose geeft bij vrouwen met overgangsklachten boven de 45 jaar.

Het is onvoldoende onderzocht of OAC in vergelijking tot HST een gunstiger bloedingspatroon geeft bij vrouwen met overgangsklachten boven de 45 jaar.

Het is onvoldoende onderzocht of OAC in vergelijking tot HST minder flushes geeft bij vrouwen met overgangsklachten boven de 45 jaar.

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
Schrijf geen OAC voor > 52 jaar	1 jaar	Positief	Huisartsen zijn overtuigd van noodzaak	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.

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Bassuk, 2015	Geen antwoord op de UV
Hung, 2008	Niet de juiste uitkomstmaten
La Vecchia, 2013	Search niet strategisch beschreven
Rowan et al. 2006	Geen antwoord op de UV
Romero, 2006	Geen vergelijkende studie
Roosendaal, 2002	Expert opinion
Salobir et al.	Niet de juiste uitkomstmaten
Shapiro , 2008	Authors opinion
Symons, 2000	Geen vergelijkende studie
Simon, 2003	Geen vergelijkende studie
Tereachi, 2012	Niet de juiste uitkomstmaten
Wu, 2005	Niet de juiste populatie

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	5 Menopause/ (24393)	228
	6 menopaus*.tw. (39610)	
	7 menopaus*.kf. (2415)	
2000-jan. 2016	8 Female/ (7222773)	
	9 exp aged/ or middle aged/ (4224769)	
	10 8 and 9 (3223500)	
Engels,	11 5 or 6 or 7 or 10 (3244467)	
Nederlands,	12 exp Contraceptives, Oral/ (43928)	
Duits,	13 (oral adj3 contraceptiv*).tw. (23176)	
Frans	14 (oral adj3 contraceptiv*).kf. (6872)	
	15 hormone replacement therapy/ or estrogen replacement therapy/ (22314)	
	16 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).tw. (12099)	
	17 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).kf. (209)	

18	or/12-17 (76288)
19	or/12-14 (51774)
20	or/15-17 (27124)
21	(menopaus* adj3 hormon* adj3 replace*).tw. (707)
22	hrt.kf. (100)
23	15 or 16 or 17 or 21 or 22 (27243)
24	11 and 19 and 23 (1926)
25	ae.fs. (1481918)
26	exp risk/ (944270)
27	risk.tw. (1457543)
28	risk.kf. (25370)
29	Women's Health/ (24202)
30	(wom?n? adj3 health).tw. (24119)
31	(wom?n? adj3 health).kf. (1064)
32	risk?.tw. (1547244)
33	or/25-32 (3109567)
34	24 and 33 (1239)
35	exp Cardiovascular Diseases/ (2028829)
36	(cardiovascular adj3 diseas*).tw. (124407)
37	(heart adj3 disease*).tw. (143982)
38	exp Thromboembolism/ (47579)
39	thromboemboli*.tw. (44875)
40	(cardiovascular adj3 diseas*).kf. (8384)
41	(heart adj3 disease*).kf. (13425)
42	thromboemboli*.kf. (3427)
43	or/35-42 (2116970)
44	34 and 43 (392)
45	"sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
46	randomized controlled trial.pt. (422214)
47	controlled clinical trial.pt. (92607)
48	(randomized or randomised).ab. (413288)
49	placebo.ab. (171803)
50	drug therapy.fs. (1876737)
51	randomly.ab. (247929)
52	trial.ab. (359139)
53	groups.ab. (1540799)
54	or/46-53 (3757237)
55	54 not (exp animals/ not humans/) (3234413) rct filter
56	"filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
57	"filter systematic reviews".ti. (0)

	<p>58 meta analysis.pt. (64216) 59 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (112657) 60 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5610) 61 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (87155) 62 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7500) 63 medline.tw. and review.pt. (51897) 64 (pooled adj3 analy*).tw. (10946) 65 or/58-64 (201969) 66 "filter systematic reviews".ti. (0) 67 "cochrane\$".fc_jour. (12524) 68 65 or 67 (203325) systrev 69 (dutch or german or french or english).la. (22641217) 70 11 and 19 and 23 and 33 and 43 and 69 (374) 71 70 and 68 (17) 72 (70 and 55) not 68 (156) 73 72 (156) 74 limit 73 to yr="2000 -Current" (122) – 119 uniek 75 71 (17) 76 limit 75 to yr="2000 -Current" (14) – 14 uniek</p>	
Embase (OVID)	<p>5 menopause/ or "menopause and climacterium"/ (37983) 6 climacterium/ (7668) 7 (menopause or postmenopaus*).tw. (79149) 8 (menopause or postmenopaus*).kw. (14448) 9 climacterium.tw. (347) 10 climacterium.kw. (58) 11 or/5-10 (100154) 12 exp oral contraceptive agent/ (54104) 13 contraception/ or hormonal contraception/ or ovulation inhibition/ (43243) 14 oral contraceptive agent/ (38351) 15 (oral adj3 contraceptiv*).tw. (23004) 16 (oral adj3 contraceptiv*).kw. (3050) 17 or/12-16 (91599) 18 hormonal therapy/ (29987) 19 hormone substitution/ or estrogen therapy/ (44456) 20 menopausal hormone therapy.mp. (754) 21 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).tw. (15410) 22 ((hormone or e?stragen?) adj3 replace* adj3 therap*).kw. (3673) 23 (menopaus* adj3 hormon* adj3 replace*).tw. (926) 24 hrt.kw. (1071) 25 or/18-24 (75961)</p>	

26	(si or side effect).fs. (743839)
27	risk?.hw. (1855187)
28	risk?.tw. (2052038)
29	risk?.kw. (123072)
30	exp cardiovascular risk/ or risk/ (577556)
31	cardiovascular disease/ or exp heart disease/ or exp vascular disease/ (2822138)
32	(cardiovascular adj3 diseas*).tw. (168108)
33	(cardiovascular adj3 diseas*).kw. (25002)
34	(heart adj3 disease*).tw. (182985)
35	(heart adj3 disease*).kw. (26685)
36	thromboembolism/ or venous thromboembolism/ (78270)
37	thromboemboli*.tw. (62152)
38	thromboemboli*.kw. (9247)
39	or/26-38 (5248072)
40	11 and 17 and 25 and 39 (2324)
41	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)
42	meta analysis/ (102321)
43	"systematic review"/ (99726)
44	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (111424)
45	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (103422)
46	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (3138)
47	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (295)
48	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (15527)
49	(pooled adj3 analy\$).tw. (15557)
50	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2457)
51	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1032538)
52	review.pt. (2095474)
53	51 and 52 (95823)
54	or/42-50,53 (307682)
55	"einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0)
56	"filter rct embase".ti. (0)
57	controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ (527645)
58	randomization/ (68591)
59	Major Clinical Study/ (2066350)
60	random\$.tw. (1030113)
61	Double Blind Procedure/ (124913)
62	or/57-61 (3044584)
63	"einde filter rct embase".ti. (0)
64	(dutch or german or french or english).la. (24836620)
65	40 and 64 and 54 (173)

66	(40 and 64 and 62) not 54 (768)	
67	65 (173)	
68	limit 67 to yr="2000 -Current" (149)	
69	20 or 21 or 22 or 23 or 24 (17743)	
70	18 or 19 (72689)	
71	*hormonal therapy/ (7433)	
72	*hormone substitution/ or *estrogen therapy/ (14238)	
73	69 or 71 or 72 (31967)	
74	exp *oral contraceptive agent/ (26424)	
75	*contraception/ or *hormonal contraception/ or *ovulation inhibition/ (21911)	
76	*oral contraceptive agent/ (17587)	
77	16 or 74 or 75 or 76 (45717)	
78	11 and 73 and 77 and 64 and 54 (29)	
79	11 and 73 and 77 and 64 and (54 or 62) (422)	
80	79 (422)	
81	limit 80 to yr="2000 -Current" (246)	
82	39 and 81 (172)	
83	transdermal*.tw,kw. (16921)	
84	transdermal*.sh. (10781)	
85	83 or 84 (20880)	
86	82 and 85 (27)	
87	safety/ (203340)	
88	drug safety/ (264215)	
89	drug efficacy/ (674698)	
90	83 or 84 or 87 or 88 or 89 (990203)	
91	82 and 90 (57)	
92	from 91 keep 1-57 (57) - 51 uniek	
93	risk?.ti. (445862)	
94	exp *cardiovascular risk/ or *risk/ (77181)	
95	*cardiovascular disease/ or exp *heart disease/ or exp *vascular disease/ (1824933)	
96	(cardiovascular adj3 diseas*).ti. (33418)	
97	(heart adj3 disease*).ti. (63405)	
98	*thromboembolism/ or *venous thromboembolism/ (29316)	
99	thromboemboli*.ti. (22187)	
100	or/33,35,93-99 (2217057)	
101	81 and 100 (60)	
102	101 not 92 (50) 42 uniek	

Cochrane (Wiley)	ID	Search	
	#1	MeSH descriptor: [Menopause] explode all trees	
	#2	menopaus*:ti,ab	
	#3	MeSH descriptor: [Aged] explode all trees	
	#4	MeSH descriptor: [Middle Aged] explode all trees	
	#5	#1 or #2 or #3 or #4	
	#6	MeSH descriptor: [Contraceptives, Oral] explode all trees	
	#7	oral near/3 contracept*:ti,ab	
	#8	MeSH descriptor: [Hormone Replacement Therapy] explode all trees	
	#9	((hormone or e?stragen?) near/3 replace* near/3 therap*):ti,ab	
	#10	(menopaus* near/3 hormon* near/3 replace*):ti,ab	
	#11	#8 or #9 or #10	
#12	#5 and #11 and (#6 or #7) (2) – 2 uniek		

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

Disclaimer

NVOG-modules beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn/module wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is.

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