

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

De aanpak van menopauze

Literatuuroverzicht:
syntheserapport

Consensusconferentie

30 mei 2024

Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)

Brussel

Dit literatuuroverzicht is uitgevoerd door BCFI

Onderzoekers

Abdelbari Baitar, MSc., PhD (BCFI) (coördinerend onderzoeker)

Barbara Bosier, PharmD, PhD (BCFI)

Natasja Mortier, MD (BCFI)

Inhoudsopgave

INHOUDSOPGAVE	1
1 AFKORTINGEN	4
2 METHODOLOGIE	5
2.1 INLEIDING	5
2.2 VRAGEN AAN DE JURY	5
2.3 ONDERZOEKSTAAK VAN DE LITERATUURGROEP	6
2.3.1 Richtlijnen	8
2.3.2 Types van studies	9
2.3.3 Specifieke zoekcriteria	11
2.4 ZOEKSTRATEGIE	14
2.4.1 Principes van het literatuur onderzoek	14
2.4.2 Brondocumenten	14
2.4.3 Details over de zoekstrategie	14
2.5 SELECTIEPROCEDURE	15
2.6 EVALUATIE VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE BEWIJZEN	15
2.7 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN	18
3 KRITISCHE BESPIEGELINGEN VAN DE LITERATUURGROEP	19
3.1 RICHTLIJNEN	19
3.2 LITERATUURSTUDIE	19
3.2.1 Behandeling van menopauzale symptomen	19
3.2.2 Primaire preventie van chronische aandoeningen	21
3.2.3 Secundaire preventie van chronische aandoeningen: cardiovasculaire aandoeningen	24
3.2.4 Beperkingen literatuuronderzoek	24
4 ALGEMENE INFORMATIE OVER DE GESELECTEERDE RICHTLIJNEN	25
4.1 GESELECTEERDE RICHTLIJNEN	25
NHG-STANDAARD DE OVERGANG (M73) VERSIE 3.0, JUNE 2022	26
4.2 GRADEN VAN AANBEVELING	27
4.3 AGREE II-SCORE	32
4.4 OPGENOMEN POPULATIES – INTERVENTIES – BELANGRIJKSTE UITKOMSTEN	32
4.5 LEDEN VAN DE WERKGROEP – DOELPUBLIEK	32
5 GEGEVENS EN AANBEVELINGEN UIT DE RICHTLIJNEN	33
5.1 DE VERSCHILLENDE HORMOONTHERAPIEËN, DOSERINGEN EN TOEDIENINGSSCHEMA'S	33
5.2 BEHANDELING VAN MENOPAUAZALE SYMPTOMEN	37
5.3 OPSTART, STOPZETTING EN CONTROLE VAN HST	40
5.4 BIJWERKINGEN OP KORTE TERMIJN	43
5.5 CHRONISCHE AANDOENINGEN	44
5.6 EFFECTEN OP DE SKELETSPIEREN	45
5.7 NEUROLOGISCHE EN PSYCHISCHE EFFECTEN	47
5.8 CARDIOVASCULAIRE RISICO'S	48
5.9 RISICO'S OP KANKER	52

5.10	METABOLE EFFECTEN	58
5.11	FYTOTHERAPIE EN NIET-FARMACOLOGISCHE BEHANDELINGEN.....	59
6	HORMOONTHERAPIE VOOR DE BEHANDELING VAN MENOPAUZALE SYMPTOMEN. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUUROVERZICHT	64
6.1	OESTROGEEN VS. PLACEBO VOOR VASOMOTORISCHE SYMPTOMEN	64
6.2	OESTROGEEN VS. PLACEBO VOOR DE LEVENSKWALITEIT	67
6.3	OESTROGEEN VS. PLACEBO VOOR ALGEMEEN PSYCHISCH WELZIJN.....	70
6.4	OESTROGEEN VS. PLACEBO VOOR DEPRESSIEVE SYMPTOMEN	72
6.5	OESTROGEEN VS. PLACEBO VOOR DE BEHANDELING VAN DEPRESSIE BIJ PERIMENOPAUZALE VROUWEN.....	73
6.6	OESTROGEEN VS. PLACEBO VOOR DE BEHANDELING VAN DEPRESSIE BIJ POSTMENOPAUZALE VROUWEN.....	74
6.7	OESTROGEEN VS. PLACEBO VOOR UROGENITALE ATROFIE.....	76
6.8	OESTROGEEN VS. PLACEBO VOOR DYSpareunie	79
6.9	OESTROGEEN VS. PLACEBO OF GEEN INTERVENTIE VOOR DE SEKSUELE FUNCTIE.....	81
6.10	OESTROGEEN PLUS PROGESTAGEEN VS. PLACEBO OF GEEN INTERVENTIE VOOR DE SEKSUELE FUNCTIE.....	83
6.11	INTRAVAGINAAL DHEA VS. PLACEBO BIJ POSTMENOPAUZALE VROUWEN MET SYMPTOMEN VAN VULVOVAGINALE ATROFIE	85
6.12	VERSCHILLENDE TOEDIENINGSWIJZEN VAN OESTROGENEN VOOR DE BEHANDELING VAN MENOPAUZALE SYMPTOMEN ...	87
6.13	TIBOLON VS. PLACEBO BIJ POSTMENOPAUZALE VROUWEN.....	89
6.14	TIBOLON VS. OESTROGENEN BIJ POSTMENOPAUZALE VROUWEN	94
6.15	TIBOLON VS. OESTROGEEN/PROGESTAGEEN (EPT) BIJ POSTMENOPAUZALE VROUWEN	95
7	NIET-FARMACOLOGISCHE MAATREGELEN VOOR DE BEHANDELING VAN MENOPAUZALE SYMPTOMEN. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUUROVERZICHT	100
7.1	ZWARTE ZILVERKAARS VERSUS PLACEBO VOOR DE BEHANDELING VAN MENOPAUZALE SYMPTOMEN BIJ PERI- EN POSTMENOPAUZALE VROUWEN	100
7.2	ZWARTE ZILVERKAARS VERSUS HST VOOR DE BEHANDELING VAN MENOPAUZALE SYMPTOMEN BIJ PERI- EN POSTMENOPAUZALE VROUWEN	103
8	HORMOONTHERAPIE VOOR DE PRIMAIRE PREVENTIE VAN CHRONISCHE AANDOENINGEN. SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUUROVERZICHT	106
8.1	PRIMAIRE PREVENTIE VAN CHRONISCHE AANDOENINGEN: ALLEEN OESTROGEEN VERSUS PLACEBO.	106
8.1.1	<i>Kanker</i>	<i>106</i>
8.1.2	<i>Cardiovasculaire aandoeningen</i>	<i>114</i>
8.1.3	<i>Cognitie en dementie.....</i>	<i>120</i>
8.1.4	<i>Fracturen</i>	<i>124</i>
8.1.5	<i>Diabetes.....</i>	<i>126</i>
8.1.6	<i>Aandoeningen aan de galblaas</i>	<i>127</i>
8.1.7	<i>Urine-incontinentie.....</i>	<i>128</i>
8.1.8	<i>Levenskwaliteit.....</i>	<i>129</i>
8.1.9	<i>Astma</i>	<i>130</i>
8.1.10	<i>COPD</i>	<i>131</i>
8.1.11	<i>Algemene mortaliteit</i>	<i>132</i>
8.2	PRIMAIRE PREVENTIE VAN CHRONISCHE AANDOENINGEN: OESTROGEEN PLUS PROGESTAGEEN VERSUS PLACEBO.	134
8.2.1	<i>Kanker</i>	<i>134</i>
8.2.2	<i>Cardiovasculaire aandoeningen</i>	<i>144</i>
8.2.3	<i>Cognitie en dementie.....</i>	<i>151</i>
8.2.4	<i>Fracturen</i>	<i>156</i>
8.2.5	<i>Diabetes.....</i>	<i>158</i>
8.2.6	<i>Aandoeningen aan de galblaas</i>	<i>160</i>

8.2.7	Urine-incontinentie.....	161
8.2.8	Levenskwaliteit.....	162
8.2.9	Astma	163
8.2.10	COPD	164
8.2.11	Algemene mortaliteit.....	166
8.3	NIET-ORALE HORMOONTHERAPIE.....	168
8.3.1	Niet-orale HT versus controle: veneuze trombo-embolie.....	168
8.3.2	Niet-orale HT versus orale HT: veneuze trombo-embolie.....	169
8.4	INTRA-UTERIEN SYSTEEM DAT LEVONORGESTREL AFGEEFT VS. CONTROLE	171
8.5	TIBOLON VS. PLACEBO BIJ POSTMENOPAUZALE VROUWEN.....	172
8.6	TIBOLON VS. OESTROGEEN/PROGESTAGEEN (EPT) BIJ POSTMENOPAUZALE VROUWEN	173
9	HORMOONTHERAPIE VOOR DE SECUNDAIRE PREVENTIE VAN CARDIOVASCULAIRE ZIEKTE.	
	SAMENVATTING EN CONCLUSIES VAN HET LITERATUUROVERZICHT	174
10	AANVULLENDE VEILIGHEIDSINFORMATIE UIT ANDERE BRONNEN	177
10.1	OESTROGENEN.....	177
10.1.1	Contra-indicaties.....	177
10.1.2	Bijwerkingen	177
10.1.3	Interacties	178
10.1.4	Bijzondere voorzorgen	178
10.2	COMBINATIES VAN OESTROGEEN EN PROGESTAGEEN	180
10.2.1	Contra-indicaties.....	180
10.2.2	Bijwerkingen	180
10.2.3	Interacties	181
10.2.4	Bijzondere voorzorgen	182
10.3	COMBINATIE VAN BAZEDOXIFEEN + GECONJUGEERD OESTROGEEN	183
10.3.1	Bazedoxifeen.....	183
10.3.2	Geconjugeerde oestrogenen	183
10.4	TIBOLON	184
10.4.1	Contra-indicaties.....	184
10.4.2	Bijwerkingen	184
10.4.3	Interacties	184
10.4.4	Bijzondere voorzorgen	185
10.5	LEVONORGESTREL BEVATTEND IUD.....	186
10.5.1	Contra-indicaties.....	186
10.5.2	Bijwerkingen	186
10.5.3	Interacties	186
10.5.4	Bijzondere voorzorgen	186
10.6	VAGINAAL PRASTERON (DHEA)	187
10.6.1	Contra-indicaties.....	187
10.6.2	Bijwerkingen	187
10.6.3	Bijzondere voorzorgen	187
10.7	FYTOTHERAPIE (CIMICIFUGA RACEMOSA, ZWARTE ZILVERKAARS).....	188
10.7.1	Contra-indicaties.....	188
10.7.2	Bijwerkingen	188
10.7.3	Interacties	188
11	REFERENTIES.....	189

1 Afkortingen

CEE: geconjugeerde paardenoestrogenen
CHD: coronaire hartziekte
BI: betrouwbaarheidsinterval
CMK: Chinese medicinale kruiden
CO: cross-over RCT
CVA: beroerte (cerebrovasculair accident)
CVD: cardiovasculaire aandoeningen
DB: dubbelblind
E1: oestron
E2: oestradiol
E3: oestriol
EPT: oestro-progestatieve behandeling
ET: oestrogeentherapie
USM: urogenitale symptomen van de menopauze (droge vagina, ongemak en pijn tijdens seksueel contact)
HR: hazard ratio
HST: hormonale substitutietherapie
ITT: analyse met intentie tot behandelen
MA: meta-analyse
MHS: meest hinderlijke symptoom
MCID: minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MD: gemiddeld verschil
MI: myocardinfarct
MPA: medroxyprogesteronacetaat
n: aantal patiënten
N: aantal studies
NVT: niet van toepassing
NETA: norethisteronacetaat
NR: niet gerapporteerd
NS: niet statistisch significant
NT: geen statistische test
OL: open
PG: parallelle groepen
PO: primaire evaluatiecriteria
QoL: levenskwaliteit
SB: enkelblind
SD: standaarddeviatie
SMD: gestandaardiseerd gemiddeld verschil
SR: systematische review
SS: statistisch significant
T2DM: type 2-diabetes
TD: transdermaal
VMS: vasomotorische symptomen
VTE: veneuze trombo-embolie

2 Methodologie

2.1 Inleiding

Dit systematisch literatuuroverzicht werd uitgevoerd ter voorbereiding op de consensusconferentie “De aanpak van menopauze”, dat op 30 mei 2024 zal plaatsvinden.

2.2 Vragen aan de jury

De vragen aan de jury, zoals ze geformuleerd werden door de organiserende commissie van het RIZIV, zijn als volgt:

1. Beschrijving klinisch beeld en diagnose
 - a. Hoe wordt ‘menopauze’ gedefinieerd?
 - b. Hoe wordt de diagnose gesteld?
 - c. Welke zijn mogelijke klinische uitingen van de menopauze (verschillende klachtenpatronen?) en wat is het epidemiologisch patroon ervan?
 - d. Heeft een differentiatie tussen menopauze en menopauzale klachten belang? Wat is het verschil in duur tussen de menopauze en de menopauzale klachten?
 - e. Hoe wordt de menopauze best opgevolgd?
2. Farmacologische behandelingen
 - a. Welke zijn de verschillende farmacologische behandelingsmogelijkheden?
 - b. Welke beschikbare toedieningsvormen kunnen gebruikt worden (voor- en nadelen)?
 - c. Welke zijn hun ongewenste effecten?
 - d. Wat zijn indicaties voor het opstarten van HST, bij vrouwen met en zonder klachten?
 - e. Wanneer en hoe kan er overgegaan worden van hormonale contraceptie naar HST?
 - f. Wanneer en hoe kan/moet er gestopt worden met HST?
3. Wat is de invloed van HST op het bewegingsstelsel (osteoporose, spieraandoeningen, artralgie, ...)?
 - a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
 - b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risico-factoren
4. Wat is de invloed van HST op neurologische en psychologische aandoeningen/symptomen (zoals Alzheimer, depressie, brain fog, ...)?
 - a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
 - b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risico-factoren
5. Wat is de invloed van HST op cardiovasculaire aandoeningen (ischemische hart- en vaatziekten, veneuze trombo-embolie, ...)?
 - a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
 - b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risico-factoren
6. Wat is de invloed van HST op het risico op kanker?
 - a. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder klachten
 - b. Bij vrouwen mét en vrouwen zonder risico-factoren

7. Welke zijn de risicopopulaties voor HST?
 - a. Hoe ermee omgaan?
 - b. Wat zijn de relatieve en absolute contra-indicaties voor HST in dergelijke populaties?
8. Welke zijn bestaande niet-hormonale behandelingen in het kader van de menopauze?
 - a. Wat is hun wetenschappelijk aangetoond/bewezen effect?
 - b. Wat zijn hun ongewenste effecten en risico's?

2.3 Onderzoekstaak van de literatuurgroep

De organiserende commissie heeft de onderzoekstaak voor het literatuuroverzicht als volgt omschreven:

- **Geselecteerde richtlijnen** bespreken.
 - Zie 2.3.1 voor selectiecriteria van de richtlijnen.
- Een literatuuroverzicht uitvoeren.
 - Relevante **RCT's of systematische reviews/meta-analyses van RCT's**, en voor bepaalde vragen **observationale studies**, opzoeken en rapporteren om bepaalde onderzoeksvragen te beantwoorden.
 - Zie 2.3.2 voor informatie over de inclusiecriteria voor studietypes en 2.3.3 voor details over zoekopdrachten.
 - Gegevens van **aanvullende bronnen** voor informatie over veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgen en monitoring bespreken.
- Zie rubriek "10 Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen".

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de onderzoekstaak van de literatuurgroep per vraag van de jury. Hier staat ook aangegeven in welk hoofdstuk de antwoorden te vinden zijn. Aangezien de juryvragen echter meerdere keren na de start van de analyse zijn gewijzigd geweest, kunnen er enkele discrepanties bestaan tussen de juryvragen en de informatie in dit document.

Question 1 – General (diagnosis, definition, etc.)
This question will be answered by an expert-speaker.
Question 2 – pharmacological treatments
• The task of literature group for this question is limited to the treatment of postmenopausal symptoms. • The literature group will discuss the selected guidelines. Recommendations can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs for the treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. The results of the literature search can be found in chapter 6 and details in appendix 11. • Additional sources (see 2.3.2) will also be consulted for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.

Question 3 – Osteoporosis
• The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs. The results of the literature search can be found in chapter 8 (fractures) and appendix 13. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 4 – Neurological and psychological outcomes
• The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs. The results of the literature search can be found in chapter 6 (depressive symptoms) and chapter 8 (cognition and dementia) and appendix 13 and appendix 16. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 5 – Cardiovascular disease
• The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs. The results of the literature search can be found in chapter 8 (primary prevention), chapter 9 (secondary prevention), chapter 14 (non-oral HT vs oral HT for VTE) and in appendix 13, appendix 16 and appendix 14. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 6 – Cancer
• The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs. The results of the literature search can be found in chapter 8 and in appendix 13 and appendix 15. • The literature group will provide additional information from additional sources (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10. • An expert speaker will provide comments and additional information.
Question 7 – Populations at risk
This question will be answered by an expert-speaker.
Question 8 – Non-pharmacological treatments
• The literature group will discuss the selected guidelines. This discussion can be found in chapter 5. • The literature group will perform a literature search of RCTs or systematic reviews/meta-analyses of RCTs for black cohosh only. The results of the literature search can be found in chapter 7 and appendix 12.

- The literature group will provide additional information from **additional sources** (see 2.3.2) for safety outcomes. The results of additional sources can be found in chapter 10.
- An expert speaker will provide comments and additional information.

2.3.1 Richtlijnen

De richtlijnen zullen in samenspraak met de organiserende commissie geselecteerd en goedgekeurd worden op basis van de relevantie voor de Belgische situatie en bepaalde kwaliteitscriteria:

- Publicatiedatum: er zullen alleen richtlijnen van 2017 of recenter geselecteerd worden. Hierop kan een uitzondering gemaakt worden als voor bepaalde onderwerpen alleen oudere richtlijnen beschikbaar zijn.
- Beoordeling van de kwaliteit: Er zullen alleen richtlijnen geselecteerd worden die het niveau van bewijs/aanbeveling vermelden.
- Systematische review: de richtlijn moet gebaseerd zijn op een goede systematische zoekopdracht en studie van de literatuur

Om de striktheid waarmee de richtlijnen ontwikkeld zijn te beoordelen, zullen de richtlijnen een score krijgen op basis van de Agree II-score voor het domein “Striktheid van ontwikkeling”. Meer informatie daarover vindt u op <http://www.agreetrust.org/>.¹

Volgende tabel geeft een overzicht van de punten die in dit domein beoordeeld worden op basis van de Agree II-score.¹

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tabel: Punten beoordeeld in het domein “Striktheid van ontwikkeling” van de Agree II-score.

De domeinscores worden berekend door alle scores van de individuele punten in een domein op te tellen en het totaal weer te geven als een percentage van de maximaal haalbare score op dat domein. De domeinscore “Striktheid van ontwikkeling” kan gebruikt worden om het proces te beoordelen dat gebruikt werd om de bewijzen te verzamelen en samen te vatten, evenals de methoden waarmee de aanbevelingen geformuleerd werden, en die bij te werken. Voorzichtigheid is echter geboden bij de interpretatie, en die score is ook subjectief en de resulterende scores kunnen dus betwistbaar zijn. In het hoofdstuk over de richtlijnen worden voor elke richtlijn de domeinscores vermeld die door de literatuurgroep beoordeeld werden.

De literatuurgroep zal ook vermelden of de richtlijnen samen ontwikkeld werden met andere belanghebbenden (andere gezondheidswerkers: apothekers, verpleegkundigen enz., of patiëntenvertegenwoordigers) en of deze richtlijnen ook op die groepen gericht zijn. Overeenkomsten en verschillen tussen richtlijnen moeten gerapporteerd worden.

2.3.2 Types van studies

We zullen meta-analyses, systematische reviews, RCT's en observationele (cohort)studies evalueren. De geselecteerde studies zullen alleen opgenomen worden in ons overzicht als ze voldoen aan bepaalde criteria.

Meta-analyses en systematische reviews

- De onderzoeksvraag komt overeen met de onderzoeksvraag van dit literatuuroverzicht
- Systematische zoekopdracht in meerdere gegevensbanken
- Systematische rapportering van de resultaten
- Inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
- Rapportering van klinisch relevante uitkomstmaten (die overeenkomen met de door ons geselecteerde uitkomstmaten)
- Alleen rechtstreeks vergelijkende studies (geen netwerk-meta-analyses)

Als sommige van de in een meta-analyse opgenomen studies niet voldoen aan alle inclusiecriteria voor ons literatuuroverzicht voor de consensusconferentie (bv. er zijn studies opgenomen met een kleine steekproef, of studies met geneesmiddelen die in België niet op de markt zijn), dan mag deze meta-analyse in ons overzicht opgenomen worden als ze voldoende relevant geacht wordt. In dat geval zullen de discrepanties met onze inclusiecriteria duidelijk vermeld worden.

RCT's

- De onderzoeksvraag komt overeen met de onderzoeksvraag van dit literatuuroverzicht
- Minimaal aantal deelnemers: 40 per studiegroep. Voor studies met meerdere behandelingsgroepen zullen we kijken naar het aantal deelnemers in vergelijkingen die relevant zijn voor onze zoekopdracht.
- Fase III-studies (geen fase II-studies)
- Post-hoc (subgroep)analyses worden uitgesloten.

Observationele studies

- Prospectieve of retrospectieve cohortstudies met een controlegroep
- Minimale steekproef van 1000
- Observationele studies worden doorzocht als er uitkomsten op lange termijn (follow-up van minstens een jaar) zijn en als er voor de betreffende uitkomst geen geschikte RCT's gevonden werden

Andere bronnen voor informatie over veiligheid, contra-indicaties, specifieke subgroepen, voorzorgen en monitoring

- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI)
 - *Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium*

- *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale: The complete drug reference, 40th edition

Sommige publicaties zullen om praktische redenen uitgesloten worden:

- Publicaties die niet beschikbaar zijn in Belgische bibliotheken
- Publicaties in andere talen dan het Nederlands, Frans, Duits of Engels
- Ongepubliceerde studies

2.3.3 Specifieke zoekcriteria

2.3.3.1 Behandeling van menopauzale symptomen

Population	menopausal women with symptoms • Vasomotor symptoms • Genitourinary symptoms • sexual problems • depressive symptoms Exclusion: • Patients with active cancer, cancer in medical history or known BRCA mutation carriers. • Trials consisting of only or mainly patients with other serious comorbidity such as HIV, hepatitis, rheumatological disease etc.	
Intervention	• estrogens only • oestroprogestagens • estrogen + bazedoxifene • tibolone • Intravaginal prasteron (DHEA, dehydro-epiandrosterone) • levonorgestrel containing IUD • cimicifuga racemosa Exclusion: • Compounded bioidentical hormone therapy (individualized preparations by pharmacist)	Exclusion of studies comparing different doses of estrogen or different doses of progesterone. RCT's for levonorgestrel containing IUD were only searched after the search date of the source document Grant 2015.
Comparison	• Placebo • Each other	
Outcome	Outcomes included: Efficacy of treatment • QoL • Change in menopausal symptom scores • Vasomotor symptoms • Vulvovaginal atrophy symptoms • sexual problems/ dyspareunia • mood/ depression / burnout Safety • Total adverse events • Serious adverse events • Cardiovascular adverse events • Other hard endpoints	
Study design	RCTs Minimum 40 participants per treatment arm Minimum treatment duration of 12 weeks	

2.3.3.2 Langetermijnrisico's en voordelen van hormonale substitutietherapie voor menopauzale symptomen

Population	- menopausal women - menopausal women with cardiovascular disease history Exclusion: - Patients with active cancer, cancer in medical history or known BRCA mutation carriers. - Trials consisting of only or mainly patients with other serious comorbidity such as HIV, hepatitis, rheumatological disease etc.	
Intervention	- oestroprogestagens - estrogens only - tibolone - levonorgestrel containing IUD	For tibolone, we only searched for breast cancer, endometrial cancer, venous thromboembolic events, and mortality.
Comparison	- Placebo - Tibolone vs other hormone therapy	
Outcome	(risk of) (can be either positive or negative) Outcomes included: - Mortality (all cause; cardiovascular; cancer) - Fractures - Muscle mass/strength - Dementia (+ Alzheimer disease +mild cognitive impairment) - Cardiovascular events (AMI, CVA, VTE, cardiovascular mortality) - Diabetes - Cancer diagnosis (breast, endometrium, other) - Other hard endpoints (safety)	Hard endpoints only For the outcome muscle mass/strength (which is not a hard endpoint), RCT's were searched from 2014.
Study design	RCTs (minimum 40 participants/treatment arm) Minimum duration follow-up: 1 year For the primary prevention of chronic conditions, we allowed the inclusion of large observational cohort studies (n>1000) for outcomes where there was no evidence available from RCTs. For the comparison non-oral hormone therapy versus oral hormone therapy, we exceptionally allowed the inclusion of large case-control studies besides large cohort studies.	

	For the evaluation of levonorgestrel containing IUD, RCTs and large cohort studies (n>1000) were allowed.	
--	---	--

2.4 Zoekstrategie

2.4.1 Principes van het literatuur onderzoek

Er werd met een stapsgewijze benadering gezocht naar *relevante RCTs, meta-analyses en systematische reviews*.

Om te beginnen hebben we gezocht naar grote systematische reviews van betrouwbare EBM-leveranciers (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, systematische reviews voor opgenomen richtlijnen) die antwoord geven op enkele of alle van onze onderzoeksvragen. We hebben een of meer systematische reviews geselecteerd als basisbron. Op basis van die bronnen werden alle referenties naar relevante publicaties manueel gescreend.

Als tweede stap hebben we een systematische zoekopdracht uitgevoerd in de elektronische gegevensbank Medline (PubMed) naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses, systematische reviews die gepubliceerd zijn na de zoekdatum (03/07/2023) van de systematische reviews die we geselecteerd hadden.

Richtlijnen werden opgezocht op de website van de CEBAM Digital Library for Health (www.cdlh.be). Die bevatten links naar de nationale en vaakst geraadpleegde internationale richtlijnen. Er werd ook gezocht via zoekmachines voor richtlijnen zoals G-I-N, TRIP-database en Dynamed.

Vanwege het uitstel van de consensusconferentie, die oorspronkelijk gepland stond voor december 2023, werd een aanvullende literatuursearch uitgevoerd. Studies gepubliceerd na de oorspronkelijke zoekdatum van 3 juli 2023 werden meegenomen tot 1 december 2023.

Er werd ook gezocht naar nieuwe richtlijnen. Er werden geen nieuwe richtlijnen gevonden.

2.4.2 Brondocumenten

De volgende systematische reviews werden geselecteerd als brondocumenten en startpunten om relevante publicaties te vinden voor ons literatuuroverzicht:

Topic	Source document
Hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms	Grant 2015(1)
Hormone therapy for primary prevention of chronic disease	Gartlehner 2022(2)
Hormone therapy for secondary prevention of cardiovascular disease	Boardman 2015(3)
Black cohosh (<i>Cimicifuga</i> spp.) for menopausal symptoms	Leach 2012(4)

Voor al deze onderzoeksvragen werd een zoekreeks samengesteld om Medline te doorzoeken via Pubmed vanaf de onderzoeksdatum van het geselecteerde brondocument tot 1 juli 2023.

2.4.3 Details over de zoekstrategie

De volledige zoekstrategie wordt weergegeven in de bijlage hoofdstuk 17.

2.5 Selectieprocedure

Er werd een eerste selectie van de referenties uitgevoerd op basis van de titel en het abstract. Als de titel en het abstract niet volstonden om tot een besluit te komen, werd het volledige artikel opgevraagd om te kunnen beslissen of we het al dan niet opnamen. Als het onduidelijk was of het artikel in aanmerking kwam voor opname, werd dat opgelost door overleg met een tweede onderzoeker.

De in- en exclusiecriteria voor de verschillende types van studies zijn te vinden in “2.4.3. Specifieke zoekcriteria”, met de relevante populaties, interventies, evaluatie- en studiecriteriën.

Welke geneesmiddelen en supplementen onderzocht werden, werd bepaald na gesprekken met experts van de organiserende commissie.

In hoofdstuk 18 staat een lijst met artikels die uitgesloten werden nadat we de volledige tekst gelezen hadden.

2.6 Evaluatie van de kwaliteit van de beschikbare bewijzen

De kwaliteit van de beschikbare bewijzen werd geëvalueerd aan de hand van het GRADE-systeem. In andere systemen die ‘niveau van bewijzen’ gebruiken, wordt een meta-analyse vaak als het hoogste bewijsniveau beschouwd. In het GRADE-systeem wordt echter alleen de kwaliteit van de oorspronkelijke studies geëvalueerd. Of de oorspronkelijke studies al dan niet samengevoegd werden in een meta-analyse heeft geen invloed op de kwaliteit van het bewijs.

In het GRADE-systeem staat de uitkomst centraal. Dat betekent dat de kwaliteit van het bewijs voor elk evaluatiecriterium geëvalueerd wordt, over de verschillende studies heen.

Met het GRADE-systeem worden de volgende punten geëvalueerd:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency		- 1	Important inconsistency
Directness		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence

	1	VERY LOW quality of evidence
--	---	------------------------------

Tabel: Punten geëvalueerd met het GRADE-systeem

In dit literatuuroverzicht is het criterium 'publicatiebias' niet geëvalueerd.

Bij het evalueren van de volgende criteria hebben we de volgende regels toegepast:

Opzet van de studie

In dit literatuuroverzicht worden RCT's en observatiestudies opgenomen. Bij RCT's wordt vertrokken van een hoge kwaliteit van bewijs (4 punten) en bij observatiestudies van een lage kwaliteit van bewijs (2 punten). Er kunnen punten afgetrokken worden voor factoren waarvoor geoordeeld wordt dat er een groot risico op vertekening bestaat.

Kwaliteit van de studie

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te evalueren, hebben we rekening gehouden met de volgende criteria:

- **Randomisering:** Als de methode waarmee de randomiseringsvolgorde bepaald werd beschreven werd, was die dan toereikend (tabel met willekeurige nummers, met de computer gegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of ontoereikend (afwisselend, geboortedatum, nummer van het ziekenhuis enz.)?
- **Verhulling van de toewijzing:** Als de wijze van toewijzing beschreven werd, was die dan afdoende verblind (centrale toewijzing enz.) of niet afdoende verblind (open schema, niet-verzegelde enveloppen enz.)?
- **Blinding:** Wie was er geblindeerd? Deelnemers/studiepersoneel/evaluators. Als de methode van blinding beschreven werd, was die dan toereikend (identieke placebo, actieve placebo enz.) of ontoereikend (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel-dummy)?
- **Ontbrekende uitkomstgegevens:** follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT
- **Selectieve rapportering van uitkomsten**

Als er een meta-analyse of systematische review gebruikt werd, werd de kwaliteit van de opgenomen studies beoordeeld. Er werd voor de GRADE-evaluatie geen rekening gehouden met de kwaliteit van de meta-analyse of van de systematische review, maar enkel met de kwaliteit van de RCT's die opgenomen werden in de meta-analyse/systematische review.

Toepassing in GRADE:

Er werden punten afgetrokken als een van de bovenstaande criteria beschouwd werd als een hoog risico op vertekening van een specifiek evaluatiecriterium.

Bijvoorbeeld:

Niet-blinding van de deelnemers heeft geen invloed op de validiteit van de resultaten voor het evaluatiecriterium 'mortaliteit', maar verlaagt de validiteit bij subjectieve evaluatiecriteria zoals pijn. Voor het evaluatiecriterium pijn zal daarom een punt afgetrokken worden.

Als er geen ITT-analyse uitgevoerd wordt, zal een beperkte follow-up het risico op vertekening verhogen. In dat geval wordt er daarom een punt afgetrokken.

Consistentie

Een goede consistentie betekent dat de resultaten van meerdere studies vergelijkbaar of consistent zijn. Als er slechts één studie beschikbaar is, kan de consistentie niet beoordeeld worden. Dat zal in het samenvattende rapport vermeld worden als 'NVT' (niet van toepassing).

De consistentie wordt door de literatuurgroep beoordeeld op basis van het totale aantal beschikbare studies, rekening houdend met:

- de statistische significantie
- de richting van het effect als geen statistische significantie bereikt wordt. Als er bv. in 3 studies een statistisch significant effect bereikt werd en in 2 andere niet, maar het niet-significante resultaat ging wel in dezelfde richting als in de andere studies, dan worden deze resultaten als consistent beschouwd.
- Klinische relevantie: als in 3 studies een niet-significant resultaat gevonden werd, en in een 4e studie een statistisch significant resultaat dat niet klinisch relevant is, worden die resultaten als consistent beschouwd.
- Voor meta-analyses: Statistische heterogeniteit.

Directheid

De directheid verwijst naar de mate waarin we de gegevens van een studie kunnen veralgemenen naar een echte populatie (externe validiteit). Als de studiegroep, de onderzochte interventie en de controlegroep of het bestudeerde evaluatiecriterium niet relevant zijn, kunnen daar punten voor worden afgetrokken. Als er indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt eveneens een punt afgetrokken.

Onnauwkeurigheid

Er kan een punt afgetrokken worden voor onnauwkeurigheid als het 95%-betrouwbaarheidsinterval zowel het punt van waarneembare schade als het punt van waarneembaar voordeel omvat (bv. RR 95% BI $\leq 0,5$ tot $\geq 1,5$).

Aanvullende overwegingen voor observationele studies

Als er bij observationele studies geen punten afgetrokken worden voor risico op vertekening in een van bovenstaande categorieën, kan er een punt toegevoegd worden als het effect groot is (hoge *odds ratio*), als er aanwijzingen zijn voor een dosis-responsrelatie of (zeer zelden) als alle mogelijke vertekende factoren of andere vertekeningen ons vertrouwen in het geschatte effect verhogen.

Toepassing van GRADE als er veel studies bestaan voor 1 evaluatiecriterium:

Er worden alleen punten afgetrokken als de methodologische problemen het resultaat aanzienlijk beïnvloeden. Als 1 kleine studie van slechte kwaliteit de resultaten van 2 grote studies van goede kwaliteit bevestigt, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website van de GRADE Working Group:

<http://www.gradeworkinggroup.org>

2.7 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledige rapport omvat:

- Een (uitgebreide) samenvatting van de geselecteerde richtlijnen.
- Tabellen met bewijzen (Engels) van systematische reviews of RCT's waarop de antwoorden op de studievragen gebaseerd zijn.
- Een korte samenvatting, bestaande uit een samenvattende tabel en een tekst, met een evaluatie van de kwaliteit op basis van een aangepaste versie van het GRADE-systeem (Engels).

Het samenvattende rapport omvat:

- Een (korte) samenvatting van de geselecteerde richtlijnen.
- Een korte samenvatting, bestaande uit een samenvattende tabel en een tekst, met een evaluatie van de kwaliteit op basis van een aangepaste versie van het GRADE-systeem.

De conclusies van dit rapport zijn besproken en aangepast op basis van gesprekken tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en de leescommissie van de literatuurgroep.

3 Kritische bespiegelingen van de literatuurgroep

3.1 Richtlijnen

We hebben een zoekopdracht uitgevoerd naar richtlijnen die de voorbije 5 jaar gepubliceerd zijn over hormoontherapie bij postmenopauzale vrouwen. We willen er graag op wijzen dat we alleen richtlijnen geselecteerd hebben die niveaus van bewijzen vermelden in hun aanbevelingen en die gebaseerd zijn op een goede systematische zoekopdracht en studie van de literatuur. Er werden alleen algemene richtlijnen over de menopauze geselecteerd; richtlijnen over specifieke onderwerpen zoals osteoporose en kanker werden niet geselecteerd.

De focus in dit rapport ligt op de eerstelijnszorg. Patiënten met ernstige comorbiditeiten, patiënten met een voorgeschiedenis van kanker of patiënten met een verhoogd risico op borstkanker werden niet opgenomen in de vragen aan de jury. Voor de geïnteresseerde lezer werden verklaringen en aanbevelingen in de geselecteerde richtlijnen echter vermeld in de samenvatting van de richtlijnen.

De organiserende commissie heeft niet aan de literatuurgroep gevraagd om specifiek aandacht te besteden aan aanbevelingen over de verschillende hormonale behandelingen, over het opstarten, de duur en de follow-up van de behandeling of over de bijwerkingen op korte termijn. Om meer context te geven, hebben we die gegevens echter opgenomen in het rapport.

3.2 Literatuurstudie

3.2.1 Behandeling van menopauzale symptomen

3.2.1.1 Populatie

Een eerste moeilijkheid bestaat erin om de te bestuderen populatie te definiëren: vrouwen die peri- of postmenopauzaal zijn en die symptomen hebben die toe te schrijven zijn aan de overgang naar de menopauze.

Die periode kan heel wat jaren overspannen, en verschillende studies gebruiken verschillende definities en inclusie- en exclusiecriteria om hun populaties te selecteren. De studiepopulaties verschillen op het vlak van leeftijd, menopauzale status (perimenopauzaal, vroeg postmenopauzaal, laat postmenopauzaal), baarmoederstatus enz. In de systematische review die we als bronmateriaal gebruikt hebben(1), werden al die studies samengevoegd.

Het is ook niet altijd eenvoudig om menopauzale symptomen te definiëren. Ze omvatten typische klachten als vasomotorische symptomen (warmteopwellingen) en symptomen die samenhangen met atrofie van de vulva. Die symptomen zijn vrij goed bestudeerd, en HST lijkt duidelijk werkzaam te zijn als behandeling van die symptomen. Ook de levenskwaliteit is vrij goed onderzocht, en HST lijkt die te verbeteren. De richtlijnen zijn het erover eens dat HST aanbevolen kan worden bij vrouwen met vasomotorische symptomen of symptomen van vulvovaginale atrofie die hun levenskwaliteit aantasten.

De effecten van HST op andere, complexere symptomen die eveneens met de menopauze samenhangen, zijn echter minder duidelijk. Die symptomen omvatten onder meer een sombere stemming, slaapproblemen, 'brain fog', een gestoorde seksuele functie, burn-out en andere. Ze kunnen multifactorieel zijn en beïnvloed worden door hormonale, psychische, sociale en

maatschappelijke factoren. Hoewel uit sommige studies blijkt dat HST die symptomen verbetert, zijn ze minder goed bestudeerd en lijkt HST hierop minder of zelfs geen effect te hebben. De risico-batenverhouding is hier minder duidelijk.

3.2.1.2 Interventies

Onze taak bestond erin de werkzaamheid van HST te evalueren. Hormonale behandelingen verschillen op het vlak van het gebruikte preparaat, het type en de wijze van toediening. Veel van de studies zijn vrij oud, en sommige formuleringen die in de studies gebruikt worden zijn niet of niet meer verkrijgbaar in België. Het is niet duidelijk in welke mate de verschillende formuleringen van oestrogenen (en van progestagenen als die toegevoegd zijn) van elkaar verschillen op het vlak van werkzaamheid en veiligheid.

In de systematische review van het AHRQ(1) werden alle verschillende oestrogenen (+/progestagenen) samengevoegd. De werkzaamheid en/of veiligheid van de verschillende vormen kunnen wel degelijk verschillen.

Voor zover ons bekend, zijn er zeer weinig RCT's uitgevoerd waarin de verschillende formuleringen van oestrogenen rechtstreeks met elkaar vergeleken zijn. In de paar studies waarin verschillende wijzen van toediening (transdermaal versus oraal) rechtstreeks met elkaar vergeleken werden, waren er geen verschillen wat de werkzaamheid betreft.

Er bestaan tal van supplementen en verschillende formuleringen van supplementen, maar die zijn niet allemaal beschikbaar in België. Het was voor dit rapport niet mogelijk om een systematische review van de supplementen uit te voeren. We hebben ons literatuuronderzoek beperkt tot zwarte zilverkaars, aangezien dat het enige in België geregistreerde supplement voor menopauzale symptomen is. Aanbevelingen over het gebruik van andere supplementen zijn te vinden in de samenvatting van de richtlijnen.

3.2.1.3 Uitkomstmaten

Met het oog op de haalbaarheid, werd een beperkt aantal te rapporteren uitkomstmaten geselecteerd (zie 2.3.3). Voor sommige uitkomstmaten hebben we geen studies gevonden waarin die geëvalueerd werden.

In studies naar menopauzale symptomen worden voor de meeste uitkomstmaten symptoomschalen gebruikt. In de meta-analyses die we gerapporteerd hebben, werden verschillende schalen samengevoegd, waardoor de resultaten uitgedrukt moesten worden in SMD.

Een SMD-waarde van 0,2 wordt als klein beschouwd, een waarde van 0,5 als matig en van 0,8 als groot. Dit is echter een erg ruwe manier om de grootte van een effect uit te drukken, en dat maakt het moeilijk om de echte klinische relevantie van de resultaten te evalueren.

Bijwerkingen op korte termijn werden niet gerapporteerd op basis van de studies, maar worden beschreven in hoofdstuk 10.

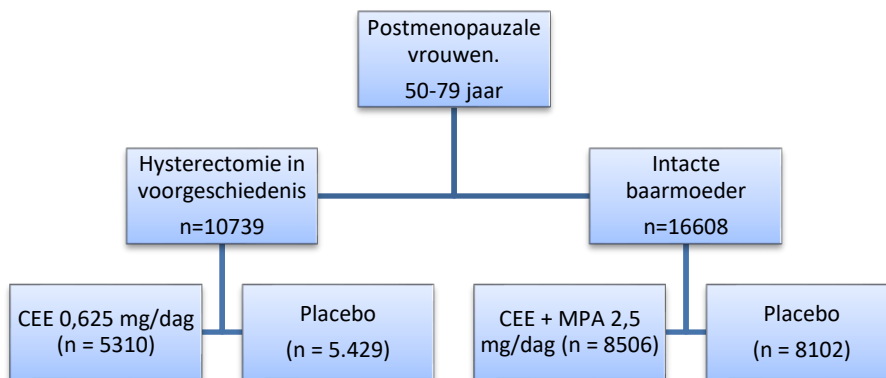
De risico's op lange termijn worden beschreven in hoofdstuk 8. Die risico's zijn echter vooral berekend op basis van studies bij postmenopauzale vrouwen bij wie menopauzale symptomen niet de hoofdreden waren waarom HST opgestart werd. Er kan niet uitgesloten worden dat de risico's op lange termijn anders zijn bij vrouwen die langdurig HST nemen wegens menopauzale symptomen.

3.2.2 Primaire preventie van chronische aandoeningen

Om de voor- en nadelen van hormoontherapie als primaire preventie van chronische aandoeningen te evalueren, hebben we de systematische review en meta-analyse van Gartlehner 2022(5) geselecteerd, die door de US Preventive Services Task Force gebruikt wordt voor zijn aanbevelingen. Het AHRQ-report van Gartlehner 2022 was gebaseerd op een zoekopdracht naar RCT's. Voor uitkomsten waarvoor geen bewijzen gevonden werden, werden grote cohortstudies opgenomen. Er werden nagenoeg geen gegevens gevonden voor de hormoonschema's die vandaag bij menopauzale vrouwen gebruikt worden in België. Bijna alle bewijzen zijn gebaseerd op de veelbesproken Women' Health initiative (WHI)-studies, waarin CEE en MPA geëvalueerd werden bij vrouwen (gemiddelde leeftijd 63 jaar) die ongeveer 10 jaar ouder waren dan de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen de menopauze doormaken. Gezien het gebrek aan RCT's met de huidige hormoonpreparaten hebben we de resultaten van de WHI-studies opgenomen in dit rapport.

3.2.2.1 De WHI-studies naar hormoontherapie

De "WHI" bestond uit twee gerandomiseerde studie in de VS.



Bij het evalueren van deze studie (studieopzet, uitkomsten, etc.) moet rekening worden gehouden met de periode waarin deze studie werd gestart, omdat nu andere onderzoeksvragen (zie bijvoorbeeld de timinghypothese verderop in de tekst) moeten worden beantwoord dan die welke in de WHI-studie aan de orde kwamen. De WHI-studie werd uitgevoerd in een tijd waarin hormoontherapie in de VS op grote schaal werd gebruikt bij vrouwen in de menopauze (niet alleen voor menopauzale symptomen). Toen werd op basis van observationele gegevens aangenomen dat hormoontherapie gunstige cardiovasculaire effecten had. Het WHI-onderzoek concludeerde echter dat hormoontherapie niet zou moeten worden gestart voor de primaire preventie van coronaire hartziekten (CHD). Gezien de resultaten van de WHI-studie wordt soms naar deze studie verwezen als voorbeeld voor de noodzaak om resultaten op basis van observationele gegevens te bevestigen met gerandomiseerde gecontroleerde studies.

De primaire eindpunten voor werkzaamheid en veiligheid in die twee studies waren respectievelijk coronaire hartziekte (CHD) en invasieve borstkanker. De behandeling met CEE + MPA werd in juli 2002 **vroegtijdig stopgezet** na een (mediane) interventie van 5,6 jaar omdat er een stijging van de incidentie van borstkanker en gezondheidsrisico's waargenomen werd die de gezondheidsvoordelen teniet deed, terwijl ook de behandeling met CEE in februari 2004 **vroegtijdig stopgezet** werd na een (mediane) interventie van 7,2 jaar, gedeeltelijk wegens een stijging van het risico op beroerte van een vergelijkbare grootteorde als wat met CEE + MPA gezien werd. De postinterventie follow-up loopt al 20 jaar.

De **percentages uitval** in de WHI-studie naar oestrogeen + progesteron en de WHI-studie naar oestrogeen alleen waren laag, respectievelijk 3,5% en 5,2%. Na stopzetting van de studie-interventies en opheffing van de blinding van de toegewezen behandelingen, bleek minder dan 4% van de deelnemers na de interventie systemische hormonen te gebruiken voor de menopauze.

3.2.2.2 *Beperkingen Gartlehner 2022*

In Gartlehner 2022(5) worden meerdere beperkingen van hun review besproken. Voor sommige uitkomsten, zoals ovariumkanker, cervixkanker en endometriumkanker, waren de **event rates laag** in de WHI-studie naar oestrogeen plus progestageen, waardoor de betrouwbaarheid van de resultaten beperkt is. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van die resultaten. Zo wordt voor ovariumkanker in veel epidemiologische studies een hoger risico op ovariumkanker waargenomen bij vrouwen die hormoontherapie gebruikt hebben, in tegenstelling tot wat in de WHI-studie naar oestrogeen plus progestageen het geval was.

Sommige uitkomsten die gebaseerd waren op **zelfrapportering** (bv. diabetes en urine-incontinentie) kunnen beïnvloed zijn door mogelijke vertekeningen of beperkt door een uiteenlopende mate van naleving (bv. cognitieve functie) (WHIMS: respectievelijk 61,4% vs. 32,3% for placebo vs. oestrogeen plus progestageen). In de studies werden vaak verschillende uitkomstmaten gebruikt, wat vergelijkingen tussen de studies beperkt. Voor de cognitieve functie was WHIMS bijvoorbeeld de enige studie waarin een grondige evaluatieprocedure uitgevoerd werd naar waarschijnlijke dementie en lichte cognitieve achteruitgang, terwijl in andere studies een reeks cognitieve tests gebruikt werd.

De meeste studies hadden een **hoog uitvalpercentage** of een **lage therapietrouw** voor de geneesmiddelen. Dat gold zelfs voor de WHI, waarin 40 tot 50 percent van de deelnemers in de loop van de studie met de medicatie stopte. Toch waren secundaire analyses van de WHI die beperkt waren tot vrouwen die de behandeling goed volgden over het algemeen vergelijkbaar met de resultaten van de analyse met intentie-tot-behandelen, maar met uitgesprokener resultaten.

De auteurs wijzen erop dat **de gemiddelde leeftijd** van de vrouwen in de opgenomen studies varieerde tussen 50 en 79 jaar, wat ouder is dan de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen de menopauze doormaken (51 jaar). In de WHI bijvoorbeeld, was de gemiddelde leeftijd van de vrouwen 64 jaar, was ongeveer 30 procent van de vrouwen tussen 50 en 59 jaar oud bij inclusie, en was 12,5 procent tussen 50 en 54 jaar oud, de leeftijdsklasse waarin de meeste vrouwen wellicht een hormoontherapie zullen overwegen als behandeling voor hun menopauzale symptomen.

De meeste resultaten waren afkomstig van de WHI-studie, waarin per studie slechts **een dosis, formulering, en wijze van toediening** van een hormoontherapie onderzocht werd. De PEPI-studie was de enige studie waarin verschillende formuleringen van combinaties van oestrogeen en progestageen rechtstreeks met elkaar vergeleken werden. **Tot dusver zijn er echter onvoldoende bewijzen over het effect van verschillende formuleringen, dosissen en afleveringswijzen op de voordelen en de risico's van hormoontherapie om duidelijke conclusies te trekken.**

3.2.2.3 *De timing-hypothese*

Gartlehner 2022 heeft ook analyses uitgevoerd naar de verschillen in behandel effecten tussen de verschillende subgroepen (leeftijd, ras en al dan niet post-ovariëctomie) en naar de verschillen in behandel effecten op basis van de timing van de interventie (de 'timing-hypothese'). De timing-hypothese stelt dat een behandeling met oestrogenen gunstigere effecten heeft bij jongere vrouwen

die de menopauze recenter doorgemaakt hebben dan bij oudere vrouwen, vooral wat de effecten op hartziekte betreft. Zo wordt gesteld dat een vroege hormoontherapie de mortaliteit verlaagt, het risico op dementie vermindert en de cognitie verbetert. De meeste van die claims zijn gebaseerd op observationele studies, en ook uit de post-hoc subgroepenanalyses van de WHI is gebleken dat een vroeg begin van de hormoontherapie voordelen had, al waren de meeste verschillen niet statistisch significant. De timing-hypothese was geen onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie. Meer details hierover vindt u in Gartlehner 2022.

3.2.2.4 Effect van dosis en afleveringswijze van hormoontherapie

Met uitzondering van de geïnccludeerde meta-analyse van Rovinski 2018 (zie verder) waarin niet-orale hormoontherapie werd vergeleken met orale hormoontherapie voor het risico op VTE, werden in dit rapport geen studies geïnccludeerd waarin het effect van de toedieningswijze van hormoontherapie werd geëvalueerd. In onze zoektocht naar studies over de behandeling van menopauzale symptomen werden studies uitgesloten waarin verschillende doses oestrogeen of verschillende doses progesteron werden vergeleken.

Een van de experts van het organisatiecomité wees erop dat verschillende observationele studies suggereren dat lagere doses oestrogeen geassocieerd zijn met lagere risico's op beroertes en dat lagere risico's (DVT, borstkanker, enz.) worden waargenomen met sommige progestativa. Aangezien Gartlehner 2022 een belangrijke bron was voor dit rapport, vermelden we hier informatie en conclusies over dit onderwerp die zij in hun publicatie hebben gegeven.

Tot dusver zijn er nog altijd **onvoldoende** bewijzen over het effect van de dosis en de afleveringswijze op de voordelen en de risico's van hormoontherapie om duidelijke conclusies te trekken (Gartlehner 2022(5)). De progestagenen en natuurlijke progesteronen die in behandelingsstudies gebruikt worden, verschillen op het vlak van hun metabole werking en hun risico op bijwerkingen op bloedvetten, gevoelige borsten en hoofdpijn. **Er blijft onduidelijkheid over de risico-batenprofielen van de verschillende types van progestagenen en progesteronen die gebruikt worden in hormoontherapie.** In de systematische review van Gartlehner 2022 was de PEPI-studie de enige in aanmerking komende studie waarin verschillende types (klassieke synthetische en gemicroniseerde progestagenen) en schema's van progestagenen (continue en sequentiële progestageenschema's) gebruikt werden in dezelfde studie. Uit de resultaten bleek dat de verschillende types en schema's niet tot verschillen in voordelen en bijwerkingen leidden. De steekproefgrootte van de PEPI-studie (n=875) was te klein om potentiële verschillen in uitkomsten waar te nemen die nuttig zijn voor de preventie van chronische ziekten. Alle andere studies die opgenomen werden in de review uit Gartlehner 2022 gebruikten continue progestageenschema's.

Hoewel observationele studies erop wijzen dat het risico op **veneuze trombo-embolie (VTE)** lager is met transdermaal dan met oraal oestrogeen, werden er in Gartlehner 2022 geen studies met transdermaal oestrogeen gevonden die in aanmerking kwamen. We hebben in dit rapport echter de systematische review en meta-analyse van Rovinski 2018 opgenomen. Daarin werd op basis van observationele gegevens (ook zij vonden geen RCT's die in aanmerking kwamen) geconcludeerd dat het risico op VTE lager was met **niet-orale hormoontherapie** dan met orale hormoontherapie. Er werd geen afzonderlijke analyse uitgevoerd voor pleisters of gels. De matige heterogeniteit ($I^2=58\%$) in de meta-analyse is volgens de auteurs mogelijk toe te schrijven aan verschillen in het type en de

dosis progestageen in de groep die de orale hormoontherapie kreeg. Verder werd in deze review geen verschil in risico op VTE gevonden tussen niet-orale vormen van oestrogeen alleen of oestrogeen in combinatie met progestageen en controles. De auteurs hebben in de review alleen studies opgenomen die uitgevoerd werden bij postmenopauzale vrouwen die geen aandoeningen hadden die hun risico op VTE konden verhogen.

3.2.3 Secundaire preventie van chronische aandoeningen: cardiovasculaire aandoeningen

In de Cochrane review van Boardman 2015(3) werden de effecten van hormoontherapie op de preventie van **cardiovasculaire aandoeningen** bij postmenopauzale vrouwen onderzocht. De auteurs zochten naar RCT's waarin **orale hormoontherapie** vergeleken werd met een placebo/controle en waarvoor de follow-up $\geq$ zes maanden bedroeg. In de review werden zowel analyses voor primaire preventie, secundaire preventie als voor beide opgenomen. In dit rapport hebben we alleen de gegevens van Boardman 2015 over secundaire preventie opgenomen. De preventie van cardiovasculaire aandoeningen en andere uitkomsten werd al besproken op basis van de AHRQ-review van Gartlehner 2022.

Op basis van meta-analyses werd geconcludeerd dat bij postmenopauzale vrouwen met een bevestigde cardiovasculaire aandoening het risico op **veneuze trombo-embolie** hoger was bij orale hormoontherapie dan met een placebo, maar dat er **geen verschillen waren voor andere uitkomstmaten** zoals mortaliteit, beroerte en longembolie. De meeste studies werden uitgevoerd met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE). Een beperking van de Boardman 2015-review is dat er geen stratificatie gebeurde tussen hormoontherapie met alleen oestrogeen en een combinatietherapie.

In Boardman 2015 werd ook de timing-hypothese geëvalueerd. De resultaten van de subgroepanalyse (begin van de behandeling <10 of ≥ 10 jaar na de menopauze) leken de timing-hypothese enigszins te ondersteunen. Dat was het geval voor de uitkomsten algemene sterfte en coronaire hartziekte, maar niet voor de uitkomsten beroerte en veneuze trombo-embolie. In deze subgroepanalyse werden zowel studies naar primaire als naar secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte opgenomen. De timing-hypothese was geen onderzoeksvraag voor deze literatuurstudie. Meer details hierover vindt u in Boardman 2015.

3.2.4 Beperkingen literatuuronderzoek

Vanwege de beperkte tijd waarin we dit literatuuronderzoek uitvoeren en de veelheid aan klinische vragen, zijn we genooddaakt om een stapsgewijze aanpak te volgen bij het zoeken naar literatuur. We zoeken één of meer brondocumenten, die systematisch zijn waarvan de zoekvragen zo goed mogelijk overeenkomen met de onze, en in een tweede stap voeren we een search uit in Pubmed om de artikelen te vinden die gepubliceerd zijn na de zoekdatum van het brondocument.

Een beperking van deze strategie is dat de brondocumenten soms een zoekstrategie of inclusie-/exclusiescriteria gebruiken die (enigszins) afwijken van de onze. Hierdoor is het mogelijk dat sommige artikelen (gepubliceerd vóór de startdatum van onze zoekopdracht) die relevant zijn voor onze zoekopdracht niet zijn gevonden; of dat sommige uitkomsten niet zijn gerapporteerd voor een specifieke interventie of vergelijking van interventies.

4 Algemene informatie over de geselecteerde richtlijnen

4.1 Geselecteerde richtlijnen

De geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen die in dit rapport gebruikt worden, zijn weergegeven in Tabel 1.

Afkorting	Richtlijn
AWMF 2020(6)	AWMF-Registernummer 015-062; Leitlinienklasse S3 Stand; Peri- und Postmenopause –Diagnostik und Interventionen ; januari 2020
FR 2021(7)	F. Trémollières , N. Chabbert-Buffet et al., Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version); Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 49 (2021) 305–317. Long version includes in a special issue: - Non-hormonal alternatives for the management of menopausal hot flushes. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - How to diagnose menopause? Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Nutritional advices for postmenopausal woman. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Differential diagnosis of vasomotor symptoms. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Effects of physical activity and decreased sedentary behaviours in menopausal women. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Benefit–risk balance of hormone replacement therapy: Cancers and mortality. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - The HRT follow-up consultation. What to do in case of breast pain. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - The HRT follow-up consultation. What to do in case of breast tumour (clinical or radiological) and microcalcifications. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Management of side effects under hormonal replacement therapy in menopausal women: Abnormal

	uterine bleeding. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause hormone treatment. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause, menopause hormone therapy and osteoporosis. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Genitourinary menopause syndrome. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopause hormone therapy and cognition. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines - Menopausal hormone therapy an cardiovascular risk. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines Management of vulvovaginal atrophy: Physical therapies. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines
NHG 2022(8)	NHG-Standaard De overgang (M73) versie 3.0, june 2022
NICE Upd 2019(9)	- Menopause: diagnosis and management. Clinical Guideline NG23. September 2015/update december 2019
USPSTF 2022(2)	US Preventive Services Task Force, Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons, JAMA November 1, 2022 Volume 328, Number 17

Tabel 1: Geselecteerde richtlijnen en hun afkortingen zoals gebruikt in dit rapport.

4.2 Graden van aanbeveling

De graden van aanbeveling en de niveaus van bewijskracht zoals ze in elke richtlijn gedefinieerd worden, zijn weergegeven in tabel 2 tot 10.

AWMF 2020		
Grades of recommendation: Starke Evidenzstärke→Grad A oder Grad B Empfehlung Mäßige Evidenzstärke→Grad A oder Grad B oder Grad 0 Empfehlung Schwache Evidenzstärke→Grad B oder Grad 0 Empfehlung	A	Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit: Soll / Soll nicht
	B	Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit: Sollte / Sollte nicht
	0	Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit: Kann / Kann nicht
Levels of evidence According to Oxford evidence assessment system	1a	Systematic reviews (with homogeneity) of RCT
	1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval !)
	1c	All or none§
	2a	Systematic reviews (with homogeneity) of cohort studies
	2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)
	2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
	3a	Systematic reviews (with homogeneity) of case- control studies
	3b	Individual Case-Control Study
	4	Case-series (and poor quality cohort and case- control studies§§)
	5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Tabel 2: Graden van aanbeveling en niveau van bewijskracht van de AWMF 2020-richtlijn.

§ Vervuld als alle patiënten stierven voor de Rx beschikbaar werd, maar sommige nu overleven; of als sommige patiënten stierven voor de Rx beschikbaar werd, maar er nu geen meer sterven.

§§ Een cohortstudie van slechte kwaliteit wordt gedefinieerd als een cohortstudie waarin de vergelijkende groepen niet duidelijk gedefinieerd werden en/of blootstelling en uitkomsten niet op dezelfde (bij voorkeur geblindeerde) manier gemeten werden in de blootgestelde en niet-blootgestelde groepen en/of bekende vertekende factoren niet geïdentificeerd of afdoende gecontroleerd werden en/of de patiënten niet lang genoeg of niet volledig genoeg gevolgd werden. Een casus-controlestudie van slechte kwaliteit wordt gedefinieerd als een cohortstudie waarin de vergelijkende groepen niet duidelijk gedefinieerd werden en/of blootstelling en uitkomsten niet op dezelfde (bij voorkeur geblindeerde) manier gemeten werden in gevallen en controlepersonen en/of bekende vertekende factoren niet geïdentificeerd of afdoende gecontroleerd werden.

Tabel 3: Graden van aanbeveling en niveau van bewijskracht van de FR 2021-richtlijn.

FR 2021				
Degree of agreement and judgement The formulation of the guidelines varies according to the results obtained at the end of the rating process for consensus obtention.	“It is recommended...”	Proposal judged appropriate	Grades of recommendation	A: Based on established scientific evidence (NP1)
	It is recommended to not...”	Proposal judged inappropriate		B: Based on scientific presumption (NP2)
				C: Based on low level of evidence (NP3 or NP4)
				Expert opinion: in the absence of (conclusive) studies, the recommendations resulted from an agreement between experts of the working group and after consultation with the reading group.
	“The current state of knowledge does not allow a conclusion to be reached about...”	Proposal judged uncertain (undecided)		
“given the current state of knowledge and absence of consensus, it cannot be recommended...”	Proposal judged uncertain (lack of consensus)			
Levels of evidence	Level 1 (NP1)	• High-power randomised comparative studies • Meta-analysis of randomised comparative studies • Decision analysis based on well-conducted studies		
	Level 2 (NP2)	• Low-power randomised comparative studies • Well-conducted non-randomised comparative studies • Cohort studies		
	Level 3 (NP3)	• Case-control studies		
	Level 4 (NP4)	• Comparative studies with major biases • Retrospective studies • Case series		

NHG 2022		
Grades of recommendation GRADE maakt een onderverdeling in sterke en voorwaardelijke (zwakke) aanbevelingen. Het NHG brengt dit tot uitdrukking door de formulering van de aanbeveling	STERK VOOR Voorkeursformulering: We bevelen [interventie] aan.	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.
	STERK TEGEN Voorkeursformulering: We bevelen [interventie] niet aan.	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.
	ZWAK VOOR Voorkeursformulering: Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.
	ZWAK TEGEN Voorkeursformulering: Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.
Levels of evidence Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode.	Hoog	Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
	Redelijk	Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
	Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect. Zeer laag We zijn onzeker over het werkelijke effect.

Tabel 4: Graden van aanbeveling en niveau van bewijskracht van de NHG 2022-richtlijn.

NICE upd 2019		
Grades of recommendation	Interventions that must (or must not) be used worded as such in the text.	Generally used if there is a legal duty to apply the recommendation. But used as well if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
	Intervention that should (or should not) be used are worded in the text using the term “offer”, “refer”, “advise” or similar...	Strong recommendations: there is clear evidence of benefit. We are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective.
	Intervention that could (or could not) be used are worded in the text using the term “consider”	Weak recommendations: reflects a recommendation for which the evidence of benefit is less certain. We are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values.
Levels of evidence	While levels of evidence have been evaluated using described procedures (GRADE, CASP RCT, cohort study, case-control checklists, CERQual) NICE does not explicitly attribute levels of evidence to each particular recommendation. The wording of the evidence statements reflects the certainty or uncertainty in the estimate of effect.	

Tabel 5: Graden van aanbeveling en niveau van bewijskracht van de NICE upd 2019-richtlijn.

USPSTF 2022		
Grades of recommendation	A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial. For practice: Offer or provide this service.
	B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial. For practice: Offer or provide this service.
	C	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small. For practice: Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
	D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits. For practice: Discourage the use of this service.
	I	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined. For practice: If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.
Levels of evidence	Good	Evidence includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that directly assess effects on health outcomes.
	Fair	Evidence is sufficient to determine effects on health outcomes, but the strength of the evidence is limited by the number, quality, or consistency of the individual studies, generalizability to routine practice, or indirect nature of the evidence on health outcomes.
	Poor	Evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes because of limited number or power of studies, important flaws in their design or conduct, gaps in the chain of evidence, or lack of information on important health outcomes

Tabel 6: Graden van aanbeveling en niveau van bewijskracht van de USPSTF 2022-richtlijn.

4.3 Agree II-score

Informatie over de Agree II-score is te vinden in de rubriek 'Methodologie'.

Een samenvatting van de evaluatie door de literatuurgroep van de individuele punten van de domeinscore voor elke richtlijn is te vinden in Tabel 11. Ook de totale domeinscore staat vermeld in deze tabel.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
AWMF 2020	7	5	7	7	7	7	7	5	52	92,9
FR 2021	5	4	5	6	7	6	3	1	37	66,2
NHG 2022	7	5	6	5	7	7	5	5	47	83,9
NICE upd 2019	7	7	6	5	7	7	6	7	52	92,9
USPSTF 2022	7	7	6	6	7	5	5	5	48	85,7

Tabel 7: AGREE-score van de geselecteerde richtlijnen voor het punt 'Striktheid van ontwikkeling', zie methodologie voor een beschrijving van de punten.

4.4 Opgenomen populaties – interventies – belangrijkste uitkomsten

De populaties, interventies en belangrijkste uitkomsten in de geselecteerde richtlijnen zijn te vinden in hoofdstuk 4.4 in het volledige document.

4.5 Leden van de werkgroep – doelpubliek

De leden van de werkgroep die de richtlijnen opgesteld hebben en het doelpubliek waarvoor de richtlijnen bedoeld zijn, zijn te vinden in hoofdstuk 4.5 van het volledige document.

5 Gegevens en aanbevelingen uit de richtlijnen

Overzicht van de geselecteerde richtlijnen

Er werden in het totaal 5 richtlijnen geselecteerd, die alle betrekking hebben op de menopauze. Specifiekere richtlijnen over osteoporose, borstkanker of andere onderwerpen waarvoor de populatie en/of interventie breder kan zijn dan voor de menopauze, werden niet in aanmerking genomen voor deze review.

Met uitzondering van USPSTF 2022 hebben alle richtlijnen betrekking op menopauzale symptomen bij peri- en/of postmenopauzale vrouwen. In deze 4 richtlijnen (AWMF 2020, FR 2021 NHG 2022 en NICE upd 2019) werden ook de effecten van HST op het cardiovasculaire risico en het risico op kanker besproken. In AWMF 2020, FR 2021 en NICE upd 2019 kwamen ook de effecten van HST op de skeletspieren en op neurologische/psychische symptomen aan bod.

De Amerikaanse USPSTF 2022-richtlijn is specifiek en was alleen gericht op de preventie van chronische aandoeningen bij postmenopauzale vrouwen zonder symptomen.

De organiserende commissie heeft niet aan de literatuurgroep gevraagd om aandacht te besteden aan aanbevelingen over de verschillende HST's, over het opstarten, de duur en de follow-up van de behandeling of over de bijwerkingen op korte termijn. Om meer context te geven, hebben we die gegevens echter opgenomen in het rapport.

5.1 De verschillende hormoontherapieën, doseringen en toedieningsschema's

Toedieningsschema

Zowel AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 als NICE upd 2019 bevelen aan om vrouwen met een baarmoeder een combinatiebehandeling te geven om het risico op endometriumcarcinoom te verlagen, en om vrouwen zonder baarmoeder een monotherapie met oestrogeen te geven. (Sterke aanbeveling)

Voor vrouwen zonder baarmoeder maar met endometriose beveelt NHG 2022 bovendien aan om een combinatietherapie te geven ongeacht de menopauzale status, en de voorkeur te geven aan continue toediening van het progestageen.

Bij vrouwen met een baarmoeder:

Volgens NHG 2022 gaat bij postmenopauzale vrouwen de voorkeur uit naar continue toediening van het progestageen.

Bij perimenopauzale vrouwen veroorzaakt continue toediening frequente en langer aanhoudende bloedingen. Volgens NHG 2022 is sequentiële toediening (14 dagen per maand) in die groep de meest voor de hand liggende keuze. Dat veroorzaakt een maandelijkse dervingsbloeding.

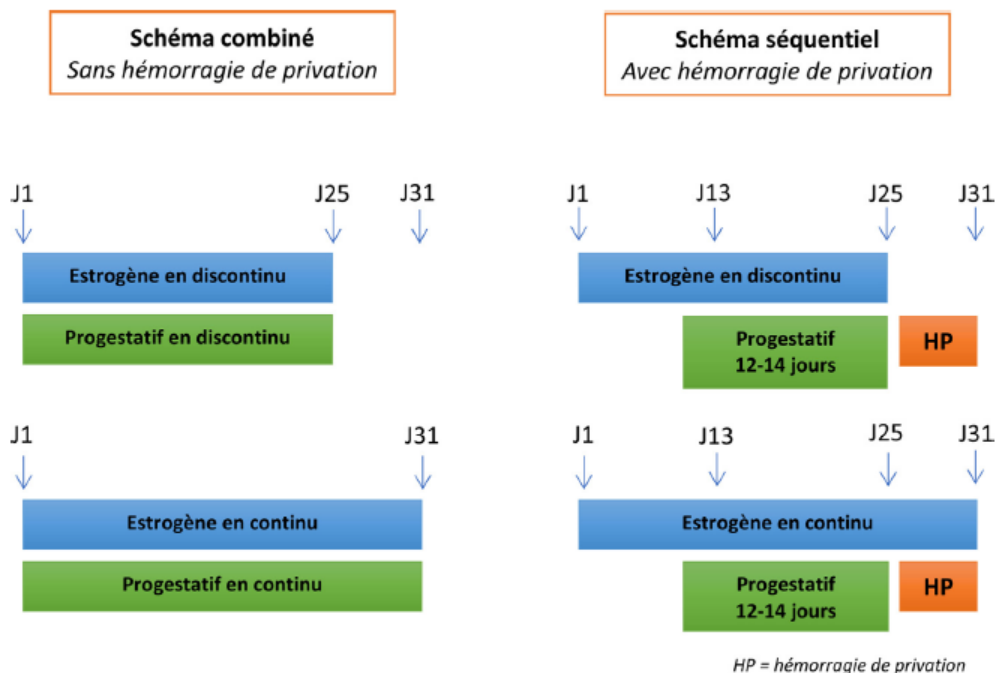


Fig. 1. Principaux schémas thérapeutiques combiné (continu ou discontinu) et séquentiel (continu ou discontinu).

In FR 2021 worden 4 verschillende schema's vermeld en wordt geen specifiek schema aanbevolen dat de gunstige risico-batenverhouding zou hebben. Het progestageen wordt bij voorkeur gedurende minstens 12 dagen per maand gegeven in het geval van sequentiële HST, of in het beste geval in een combinatieschema.

In FR 2021 wordt daaraan toegevoegd dat eveneens de voorkeur moet worden gegeven aan een continu combinatieschema in het geval van flushing tijdens de periode van onderbreking, symptomen die samenhangen van hormonale schommelingen (migraine) of problemen met een sequentieel schema (expertenopinie). Hierin wordt ook gesteld dat het combinatieschema het vaakst gebruikt wordt omdat het gepaard gaat met een lager risico voor het endometrium (NP1).

Ook AWMF 2020 vermeldt twee schema's (cyclisch of continu) voor het progestageen in een combinatie-HST, waarbij dat minimaal 10 - 14 dagen gebruikt moet worden omdat korter gebruik tot endometriumhyperplasie of -carcinoom kan leiden. Wat het risico op endometriumkanker betreft, is de AWMF 2020-richtlijn formeel:

- Er is een daling van het risico op endometriumkanker waargenomen bij toediening van een continue combinatie-HST met CEE en MPA gedurende gemiddeld 5,6 jaar (bewijsniveau 2, sterkte van consensus ++).
- Een continue combinatie-HST gedurende >5 jaar kan als veilig worden beschouwd, sequentiële combinatie-HST kan het risico op endometriumkanker verhogen (bewijsniveau 2, sterkte van consensus +++).
- Een sequentiële combinatie-HST gedurende minder dan 5 jaar met een synthetisch progestageen kan als veilig worden beschouwd (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus +++).

- Sequentiële combinatie-HST kan het risico op endometriumkanker verhogen. Het effect hangt af van de duur, het type en de dosis van het progestageengebruik (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus ++).

Bij vrouwen zonder baarmoeder

FR 2021 bevat de formele vermelding dat het na een hysterectomie geen voordelen biedt om een progesteron of progestageen toe te voegen aan het oestrogeen met het oog op het risico op borstkanker (Graad A).

Farmacologische behandelingsopties

(Zie ook hoofdstuk 5.8 over cardiovasculaire risico's en 5.9 over het risico op kanker)

AWMF 2020 vermeldt dat goede bewijzen voor de risico-batenverhouding alleen beschikbaar zijn voor de behandeling met geconjugeerde oestrogenen (CEE) plus medroxyprogesteronacetaat en dat er geen grote RCT's bestaan waarin verschillende hormonenpreparaten en afleveringswijzen met elkaar vergeleken worden.

Volgens AWMF 2020 lijken 17 β -estradiol en CEE de warmteopwellingen even goed te verminderen.

Volgens FR 2021 zijn de metabole impact en het risico op veneuze trombo-embolie met 17 β -estradiol en estradiol echter lager dan met CEE.

FR 2021 beveelt aan om de voorkeur te geven aan 17 β -estradiol of estradiolvaleraat in combinatie met progesteron of dydrogesteron (Graad B). Voor vrouwen die een hysterectomie ondergaan hebben, wordt in FR 2021 aanbevolen om estradiol of estradiolvaleraat alleen te gebruiken, zonder progesteron of progestageen toe te voegen (Graad B).

Volgens FR 2021 kan de HST gestart worden met een minimale dosis, die vervolgens aangepast moet worden aan het profiel van de patiënte, de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De standaarddoseringen voor oestrogeen zijn:

- 2 mg/d voor oraal 17- β -estradiol
- 50 mg/d voor transdermaal 17- β -estradiol
- 1,5 mg/d voor percutaan 17- β -estradiol.

Oestrogenen hebben een dosisafhankelijk effect op de meeste weefsels, en de borsten, het endometrium en het botweefsel zijn het meest ET-afhankelijk. Ook de werkzaamheid van HST op menopauzale symptomen is dosisafhankelijk.

FR 2021 beveelt aan om het volgende toe te voegen:

- Voor een sequentieel schema: een dosis van 200 mg natuurlijk progesteron of 20 mg dydrogesteron per dag gedurende minstens 12 dagen (graad B).
- Voor een combinatieschema: een minimale dosis van 100 mg natuurlijk progesteron of 10 mg dydrogesteron per dag (aan te passen aan de dosis van estradiol en de endometriumtolerantie) (graad B).

Wat de keuze voor het progestageen betreft, beveelt FR 2021 aan om het ET bij vrouwen met een baarmoeder te combineren met progesteron of dydrogesteron om het hogere risico op borstkanker als gevolg van HST te beperken (graad B).

Volgens NHG 2022 is het effect van hormoontherapie op de vasomotorische symptomen iets uitgesprokener bij een dosis van 1 mg oraal estradiol per dag (of een equivalent), maar kan het effect zelfs bij de lagere dosis van 0,5 mg oraal estradiol per dag nog altijd klinisch relevant zijn. Dydrogesteron krijgt de voorkeur omdat het risico op ernstige bijwerkingen daarmee het laagst is. Progesteron is de tweede keuze. (Lage aanbeveling, laag niveau van bewijs)

Voor postmenopauzale vrouwen met een baarmoeder of vrouwen zonder baarmoeder maar met endometriose, beveelt NHG 2022 het volgende aan:

•Indien oraal preparaat (+ continu progestageen):

- estradiol 1 mg + dydrogesteron 5 mg: 1x/d 1 tablet (eerste keuze)
- estradiol tablet 1x/d 1 mg + progesteron tablet 100 mg 1x/d 2 's avonds (tweede keuze)
- optie: lage dosis van een combinatiepreparaat met estradiol 0,5 mg + dydrogesteron 2,5 mg:

1x/d 1 tablet

•Indien transdermaal estradiol (continu progestageen)

- estradiol pleister 50 microg/24 u, 2x per week vervangen + dydrogesteron tablet 1x/d 10 mg (eerste keuze)

- estradiol pleister 50 microg/24 u, 2x per week vervangen + progesteron tablet 100 mg 1x/d 2 's avonds (tweede keuze)

- optie: lage dosering: estradiol pleister 25 microg/24 u (1/2 pleister, off-label) 2x per week vervangen + dydrogesteron tablet 1x/d 10 mg

Voor vrouwen zonder baarmoeder en zonder endometriose adviseert NHG 2022 oraal estradiol, tablet 1x/d 1 mg of transdermaal estradiol, 50 microg/24 uur pleister, 2x per week vervangen.

Voor perimenopauzale vrouwen die geen anticonceptie nodig hebben adviseert NHG 2022 sequentieel progestageen oraal of transdermaal estradiol + gedurende 14 dagen dydrogesteron 10 mg per dag (eerste keuze) of progesteron tablet 100 mg 1x/d 2 's avonds (tweede keuze)

Wijzen van toediening

FR 2021 beveelt aan om de voorkeur te geven aan de cutane toedieningswijze voor estradiol, omdat die het veneuze risico niet verhoogt (Graad B). AWMF 2020 stelt eveneens dat transdermale vormen van estradiol de voorkeur hebben gezien hun betere risico-batenverhouding (geen hoger veneus risico) (niet geformuleerd als formele aanbeveling).

NHG 2022 beveelt daarentegen aan om de respectieve voordelen en nadelen van orale en transdermale toediening met de patiënte te bespreken en samen met haar te beslissen (Laag niveau van bewijs). In het geval van transdermale toediening gaat de voorkeur uit naar estradiolpleisters.

Tibolon

AWMF 2020 en NHG 2022 vermelden dat HST significant doeltreffender is tegen vasomotorische symptomen dan tibolon, maar dat onregelmatige bloedingen vaker optreden met HST dan met tibolon. Tibolon wordt noch in FR 2021 (Graad B), noch in NHG 2022 (sterk tegen) aanbevolen als eerstelijnsbehandeling (minder gunstige cardiovasculaire risico-batenverhouding dan klassieke HST-FR 2021 of minder goed onderzocht-NHG 2022).

Hormonenspiraaltje

NHG 2022 beveelt aan om een hormonenspiraaltje met 52 mg levonorgestrel te overwegen bij gelijktijdige symptomen van zwaar menstrueel bloedverlies (bij perimenopauzale vrouwen) (Lage aanbeveling, laag niveau van bewijs) of bij perimenopauzale vrouwen die anticonceptie wensen. In dit geval moet dat gecombineerd worden met transdermaal of oraal estradiol.

Een tweede optie voor deze vrouwen is orale anticonceptie (combinatiepreparaat). Houd rekening met contra-indicaties en weeg het risico op VTE, borstkanker en cardiovasculaire ziekte af, dat hoger is gezien de leeftijd. Bespreek het algemene advies om op de leeftijd van 52 jaar te stoppen met hormonale anticonceptie. Als de vasomotorische symptomen aanhouden, is het beleid voor postmenopauzale vrouwen van toepassing (tenzij er nog een cyclus is).

5.2 Behandeling van menopauzale symptomen

Vasomotorische symptomen

Zowel AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 als NICE upd 2019 bevelen aan om HST voor te schrijven aan vrouwen met VMS. Ze bevelen ook aan om vrouwen te informeren en de voordelen en risico's van HST op korte (tot 5 jaar) en lange termijn te bespreken. (Sterke aanbevelingen voor alle richtlijnen, behalve NHG 2022: Lage aanbeveling, laag niveau van bewijs)

Zowel AWMF 2020 als NICE upd 2019 bevelen aan om niet routinematig serotonine-heropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of clonidine voor te schrijven als eerstelijnsbehandeling voor VMS. Volgens AWMF 2020 mag ook gabapentine niet routinematig voorgeschreven worden. (Sterke aanbevelingen)

Volgens FR 2021 is aangetoond dat serotonineheropnameremmers, serotonine-noradrenaline-heropnameremmers, clonidine, gabapentine, genisteïne, yoga en hypnose enigszins werkzaam zijn een aanbevolen kunnen worden voor de aanpak van menopauzale VMS (Graad B).

Urogenitale symptomen

(Zie ook hoofdstuk 5.11 over fytotherapie en niet-farmacologische behandelingen voor aanbevelingen over glijmiddelen)

Zowel AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022 als NICE upd 2019 wijzen erop dat een laaggedoseerde systemische HST niet altijd voldoende effect heeft op het vagina-epitheel en dat een aanvullende lokale behandeling nodig kan zijn. (Sterke aanbevelingen)

FR 2021 beveelt een plaatselijke vaginale behandeling aan als 1e-lijsbehandeling voor de aanpak van urogenitale symptomen (Graad A). Glijmiddelen en vochtinbrengende middelen worden als 1e aanbevolen, gevolgd door een laaggedoseerde vaginale hormoontherapie als 2e-lijsbehandeling (FR 2021, expertenopinie). Lage dosissen vaginale ET zijn werkzaam tegen urogenitale symptomen (FR 2021).

Voor urogenitale atrofie bevelen AWSM 2020, NHG 2022 en NICE upd 2019 aan om vrouwen met symptomatische urogenitale atrofie glijmiddelen voor te schrijven, al dan niet in combinatie met vaginale ET.

AWMF 2020 beveelt aan om die behandeling te gebruiken zolang als dat nodig is. (Sterke aanbevelingen voor alle richtlijnen, behalve NHG 2022: Lage aanbeveling, laag niveau van bewijs)

Volgens NICE upd 2019 moet vaginale ET overwogen worden bij vrouwen met een contra-indicatie voor systemische HST. Volgens NHG 2022 zijn de contra-indicaties voor vaginale ET echter hetzelfde als voor systemische ET.

AWMF 2020 beveelt ook aan om specifiek vaginale ET voor te schrijven aan postmenopauzale patiënten met urine-incontinentie (in combinatie met training van de bekkenbodemspieren) (niveau van bewijs 1a, niveau van aanbeveling A, sterkte van consensus ++) en met een overactieve blaas (niveau van bewijs 1b, sterkte van consensus +++).

Volgens AWMF 2020 mag lokale ET voorgeschreven worden bij urgency als urologische aandoeningen uitgesloten werden. De frequentie van de mictie en de symptomen van urgency kunnen op die manier verminderd worden (niveau van bewijs 1b, aanbevelingsgraad 0, sterkte van consensus ++).

Bij recidiverende cystitis bij postmenopauzale vrouwen moet vaginale ET voorgeschreven worden voordat er een preventieve langdurige antibiotherapie voorgeschreven wordt (AWMF 2020) (niveau van bewijs 2a, aanbevelingsgraad B, sterkte van consensus ++).

Voor seksuele symptomen voegt AWMF 2020 toe dat dyspareunie ook andere effecten van de ervaring zoals de libido, de opwinding en het orgasme aantast. De patiënte moet advies krijgen over plaatselijke behandelingsopties, maar als ze andere seksuele problemen vermeldt, moet een psychoseksuele evaluatie uitgevoerd worden.

Als vaginale ET gebruikt wordt:

Volgens AWMF 2020:

- De voorkeur moet gegeven worden aan preparaten die oestriol bevatten.
- Als estradiol vaginaal wordt aangebracht, wordt een crème met 0,1 mg per gram gebruikt, die tot relevante systemisch werkzame estradiolconcentraties kan leiden. Dergelijke hoge doseringen moeten vermeden worden.
- Er zijn geen bewijzen dat vaginale ET endometriumhyperplasie veroorzaakt. Combinatie met progestagenen wordt dan ook niet aanbevolen (niet geformuleerd als formele aanbevelingen).

Volgens NHG 2022 zijn er 2 gelijkwaardige keuzes:

- Estriol vaginale ovulen of crème 1x/d 0,5 mg gedurende 2 weken. Dan overschakelen naar 0,5 mg 2x per week.
- Of estradiol tablet voor vaginaal gebruik 1x/d 10 microg. Na 2 weken verlagen tot maximaal 10 microgram 2x per week

Volgens AWMF 2020 en NICE upd 2019 kan dosisverhoging overwogen worden als er geen verbetering is. (Alleen formele aanbeveling in NICE upd 2019)

Wat oraal, transdermaal of vaginaal testosteron betreft:

FR 2021 stelt dat deze behandelingen gezien het huidige gebrek aan bewijzen niet aanbevolen zijn voor de aanpak van urogenitale symptomen (NP3).

Zowel AWMF 2020 (niveau van bewijs 1b, aanbevelingsgraad 0, sterkte van consensus ++) als NICE upd 2019 bevelen aan om een behandeling met testosteron te overwegen bij vrouwen met libidoverlies in de peri- en postmenopauze, na psychoseksuele evaluatie en als HST niet helpt. Patiënten moeten erop gewezen worden dat het hier gaat om off-label gebruik van testosteron.

Wat vaginale DHEA betreft:

FR 2021 vermeldt dat het EMA een gunstig advies gegeven heeft voor het op de markt brengen van vaginaal prasteron als behandeling voor urogenitale symptomen en dat dit product werkzaam is bij de behandeling van die symptomen (NP2). Vaginaal prasteron kan voorgeschreven worden bij symptomatische patiënten, maar oraal of transdermaal DHEA wordt niet aanbevolen wegens het lage niveau van bewijs (NP3).

Wat oraal tibolon betreft:

FR 2021 vermeldt dat er slechts beperkte gegevens zijn over het nut van oraal tibolon voor de behandeling van urogenitale symptomen en dat het niveau van bewijs laag is (NP3).

Vrouwen met kanker of een voorgeschiedenis van kanker

Zie de aanbevelingen in hoofdstuk 5.9 over de risico's op kanker.

5.3 Opstart, stopzetting en controle van HST

Opstarten van HST

FR 2021 beveelt aan om HST pas op te starten als de postmenopauzale fase bevestigd is (12 maanden amenorree). In deze richtlijn wordt aanbevolen om de HST minder dan 10 jaar na de bevestiging van de menopauze op te starten (Graad B).

NHG 2022 wijst erop dat hormoontherapie niet onderzocht is bij perimenopauzale vrouwen bij wie de laatste menstruatie minder dan 6 maanden geleden is en dat die vrouwen daarom geen hormoontherapie mogen krijgen. Hoewel de werkzaamheid, veiligheid en bijwerkingen in die groep niet onderzocht zijn en niet bekend is of het endometrium voldoende beschermd wordt, is de studiegroep niet van mening dat dit het gebruik van hormoontherapie bij deze vrouwen in de weg hoeft te staan. Daarom doet de studiegroep voorstellen voor behandelingsopties voor perimenopauzale vrouwen met en zonder behoefte aan anticonceptie (zie hoofdstuk 5.1 over verschillende hormoontherapieën, doseringen en toedieningsschema's).

HRT, NHG 2022 en NICE upd 2019 bevelen aan om patiënten bij het opstarten van HST informatie te geven over de verschillende aspecten van de menopauze, zoals de verschillende stadia, de symptomen en de duur ervan, andere symptomen van veroudering, sociale veranderingen, algemene gezondheid en welzijn enz. AWMF 2020, NHG 2022 en NICE upd 2019 bevelen ook formeel aan om de voordelen en de risico's op korte en lange termijn van HST te bespreken. NICE upd 2019 beveelt ook aan om andere niet-hormonale en niet-farmacologische behandelingen te bespreken.

Follow-up

FR 2021 (Graad B) en NHG 2022 bevelen aan om de werkzaamheid van de menopauzale hormoontherapie op de vasomotorische symptomen klinisch te evalueren. Als de vasomotorische symptomen niet afnemen na aanpassing van de verschillende aspecten van de HST, kan dat op atypische flushing wijzen (FR 2021, expertenopinie).

Vrouwen moeten 3 maanden na het opstarten van HST op controle gaan bij hun gynaecoloog om na te gaan of de behandeling werkt en goed verdragen wordt, en daarna regelmatig (AWMF 2020, NHG 2022, NICE upd 2019). Alle richtlijnen bevelen aan om de rationale van de HST (risico-batenverhouding, nieuwe contra-indicatie) jaarlijks opnieuw te evalueren.

Vrouwen moeten geïnformeerd worden over het belang van de aanbevolen kankerscreening (AWMF 2020).

Volgens AWMF 2020 en FR 2021 kan het nodig zijn om de behandeling aan te passen (aanpassing van de dosis, overschakeling op een andere behandeling enz.). FR 2021 beveelt aan om de dosis van de HST jaarlijks opnieuw te evalueren (expertenopinie). Volgens NHG 2022 mag de dosis van estradiol niet verhoogd worden (formele aanbeveling).

Volgens FR 2021 is het op basis van de huidige gegevens niet mogelijk om een optimale behandelingsduur aan te bevelen (expertenopinie). NHG 2022 beveelt daarentegen aan om < 5 jaar HST te geven aangezien de risico's geleidelijk toenemen.

Vaginale ET voor vaginale atrofie

NHG 2022 beveelt aan om het resultaat van de behandeling na 3 maanden te evalueren en de behandeling in overleg met de vrouwen jaarlijks of vaker te controleren, afhankelijk van de symptomen.

Volgens AWMF 2020 en NICE upd 2019 moet aan de vrouwen uitgelegd worden dat bijwerkingen van vaginale ET zeer zelden voorkomen. In het geval van vaginale bloeding moeten vrouwen hun arts raadplegen.

Er mag niet routinematig een vaginale echografie uitgevoerd worden om de dikte van het endometrium te meten bij vaginale atrofie. (AWMF 2020, NICE upd 2019) (formele aanbeveling hiertegen alleen in NICE upd 2019)

Stopzetting van HST

Voor het opstarten van de behandeling moet aan vrouwen verteld worden dat de vasomotorische symptomen kunnen terugkeren na stopzetting van de HST (AWMF 2020). Als dat het geval is, kan de menopauzale hormoontherapie opnieuw opgestart worden (FR 2021).

Bij het stopzetten van HST zijn er twee opties: onmiddellijke stopzetting of geleidelijke afbouw.

Volgens FR 2021 is het op basis van de huidige gegevens niet mogelijk om een van beide aan te bevelen boven de andere (Graad B). NICE upd 2019 beveelt aan om vrouwen de keuze te laten tussen onmiddellijke stopzetting en geleidelijke afbouw. Volgens NHG 2022 hoeft hormoontherapie niet afgebouwd te worden.

AWMF 2020 wijst erop dat de symptomen mogelijk minder vaak snel terugkeren als de behandeling geleidelijk afgebouwd wordt. Op lange termijn heeft geleidelijke of plotse stopzetting geen invloed op de terugkeer van de symptomen. NICE upd 2019 is het daarmee eens en beveelt aan om de patiënte daarvan op de hoogte te brengen.

FR 2021 beveelt aan om na stopzetting van HST bij postmenopauzale vrouwen door te gaan met de specifieke medische controles, met inbegrip van screening op en actieve aanpak van vasculaire en metabole risicofactoren, een jaarlijkse controle bij de gynaecoloog en screening voor verschillende types van gynaecologische kanker (en met name borstkanker (expertenopinie).

Volgens FR 2021 kan de menopauzale hormoontherapie hervat worden bij vrouwen die geen contra-indicaties hebben, rekening houdend met de individuele risico-batenverhouding en na de patiënte geïnformeerd te hebben. De voorkeur gaat uit naar de minimale dosis die de menopauzale symptomen verlicht (expertenopinie).

Vaginale ET voor vaginale atrofie

NHG 2022 beveelt aan om de stopzetting met de vrouwen te bespreken en in overleg met hen te overwegen.

Volgens AWMF 2020 en NICE upd 2019 moet aan de vrouwen uitgelegd worden dat de symptomen vaak terugkeren na stopzetting van de behandeling.

HST voor patiënten met risicofactoren

(Zie ook HST voor patiënten met kanker of een voorgeschiedenis van kanker in hoofdstuk 5.9 over de risico's op kanker, en de aanbeveling over cardiovasculaire risico's in hoofdstuk 5.8.)

De NHG 2022 geeft specifieke aanbevelingen om HST af te raden bij patiënten:

- bij wie in het verleden een hormoonafhankelijke tumor vastgesteld is, zoals borstkanker of endometriumcarcinoom
- bij wie in het verleden VTE vastgesteld is, met of zonder trombofilie (die geldt niet voor vrouwen die anticoagulantia innemen)
- bij wie in het verleden een cardiovasculaire ziekte vastgesteld is
- met een onverklaarde vaginale bloeding (extra onderzoeken uitvoeren voor de opstart, zie NHG Standaard Vaginale bloeding)
- met ernstige leverfunctiestoornissen

In andere situaties beveelt NHG 2022 aan om het aantal, de aard en de ernst van de risicofactoren te bespreken bij de evaluatie van het individuele risico op:

- cardiovasculaire ziekte (zie NHG Standaard Cardiovasculair risicomanagement)
- VTE (zie NHG Standaard Diepe veneuze trombose en longembolie)
- borstkanker (zie NHG Standaard Borstkanker). Er is onvoldoende onderzoek uitgevoerd naar de toename van het risico op borstkanker bij hormoontherapie in het geval van een familiale voorgeschiedenis van borstkanker.

NHG 2022 beveelt aan om de voor- en nadelen van de behandeling samen met de vrouw tegen elkaar af te wegen en ook de opties om het individuele risico te verlagen te bespreken, zoals rookstop, minder alcohol drinken, meer bewegen en afvallen. Minder alcohol drinken kan ook het aantal warmteopwellingen verminderen.

5.4 Bijwerkingen op korte termijn

NHG 2022 wijst erop dat ongeveer 1-10% van de gebruiksters niet-ernstige bijwerkingen ondervindt, zoals onregelmatige bloedingen, hoofdpijn, maag-darmklachten en pijnlijke en gespannen borsten.

NICE upd 2019 beveelt aan om vrouwen ervoor te waarschuwen dat onregelmatige vaginale bloedingen een vaak voorkomende bijwerking zijn tijdens de eerste 3 maanden van behandeling met HST. Alle richtlijnen bevelen ook aan om vrouwen te vragen dit te melden als het zich voordoet. Volgens FR 2021 zijn abnormale bloedingen uit de baarmoeder een van de belangrijkste oorzaken van slechte therapietrouw voor HST. Er zijn echter onvoldoende bewijzen om aanbevelingen te doen over hoe het behandelingsschema van de HST aangepast moet worden als patiënten abnormale bloedingen uit de baarmoeder krijgen (Graad C).

AWMF 2020 beveelt aan om patiënten er voor ze systemische ET/EPT krijgen op te wijzen dat die behandeling urine-incontinentie kan veroorzaken of verergeren. (Niveau van bewijs 1a, aanbevelingsgraad A, sterkte van de consensus ++)

FR 2021 beveelt aan om patiënten bij het voorschrijven van HST te informeren over het effect van die behandeling op het syndroom van pijnlijke borsten, aangezien er een verband is met het risico op borstkanker (Graad B).

FR 2021 en NHG 2022 geven verder ook formele aanbevelingen over de aanpak van abnormale bloedingen uit de baarmoeder. De FR 2021-richtlijn geeft daarnaast ook aanbevelingen over de aanpak van pijn in de borsten of een knobbeltje in de borst. Zie de volledige tekst voor die aanbevelingen.

NHG 2022 wijst erop dat de niet-ernstige bijwerkingen (zie hoger) van transdermale toediening grotendeels vergelijkbaar zijn met die van orale toediening. Jeuk en huiduitslag op de plaats van toediening treden echter ook vaker op na transdermale toediening. Over de meeste ernstige bijwerkingen bestaat onzekerheid, maar het risico op VTE is mogelijk lager met transdermale dan met orale toediening.

NHG 2022 vermeldt ook dat vaginaal toegediende ET in de gebruikelijke doses en formuleringen niet tot suprafysiologische concentraties leidt, en dat er theoretisch gezien dus geen risico voor het endometrium bestaat. AWMF 2020 en FR 2021 geven aan dat de bijwerkingen van een plaatselijke behandeling met oestriol zeer zeldzaam zijn, maar dat er geen resultaten op lange termijn (>1 jaar) beschikbaar zijn over de veiligheid van vaginale ET voor het endometrium. NICE upd 2019 beveelt formeel aan om aan vrouwen uit te leggen dat bijwerkingen van vaginale ET zeer zelden voorkomen. Zowel AWMF 2021, NHG 2022 als NICE upd 2019 bevelen aan om vrouwen te vragen onregelmatige vaginale bloedingen te melden.

5.5 Chronische aandoeningen

‘Chronische aandoeningen’ worden in brede zin gedefinieerd als aandoeningen die 1 jaar of langer duren en die blijvende medische aandacht vergen, de dagelijkse activiteiten beperken, of beide. Volgende aandoeningen worden door de Centers for Disease Control and Prevention als belangrijke chronische aandoeningen beschouwd omdat het de belangrijkste oorzaken van overlijden, beperking en gezondheidskosten zijn: hartziekte, kanker, chronische longziekten, CVA, de ziekte van Alzheimer, diabetes en chronische nierziekte. Voor al die aandoeningen bestaan er meerdere risicofactoren, zoals te weinig lichaamsbeweging, ongezond eten, roken en andere.

USPSTF 2022 beveelt aan om bij postmenopauzale vrouwen geen combinatietherapie van oestrogenen en progestagenen voor te schrijven voor de primaire preventie van chronische aandoeningen en om bij postmenopauzale vrouwen zonder baarmoeder geen oestrogeen alleen voor te schrijven voor de primaire preventie van chronische aandoeningen. (Graad D, matige zekerheid)

5.6 Effecten op de skeletspieren

NHG 2022 geeft geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen met betrekking tot effecten op/risico's voor de skeletspieren.

Osteoporose

AWMF 2020, FR 2021 en NICE upd 2019 zijn het er alle over eens dat HST het risico op osteoporose en/of daarmee gepaard gaande fractures significant verlaagt. Dat effect hangt niet af van de duur van gebruik (het is al waarneembaar na < 1 jaar gebruik) en de leeftijd waarop met de behandeling gestart wordt. Het effect houdt aan in de loop van de behandeling maar neemt af na stopzetting van de behandeling. Mogelijk houdt het langer aan als de behandeling langer ingenomen werd.

NICE upd 2019 beveelt aan om vrouwen advies te geven over de gezondheid van de botten, aan vrouwen uit te leggen dat het basisrisico op pathologische fractures voor vrouwen rond de menopauzeleeftijd in het VK laag is op populatieniveau en van vrouw tot vrouw varieert, en om die problemen te bespreken tijdens controlebezoeken.

Bij vrouwen met een fractuurrisico beveelt FR 2021 aan om bij het begin van de menopauze een menopauzale hormoontherapie te geven als eerstelijnsbehandeling om osteoporose te voorkomen (Graad A). De voorgestelde grenswaarde voor interventie is een T-score (vertebraal of femoraal) van minder dan -2. Er moet ook rekening gehouden worden met andere risicofactoren voor fractures en met de individuele risico-batenverhouding van HST (Graad C).

FR 2021 stelt dat het gezien de interindividuele variabiliteit van de botrespons op oestrogenen niet mogelijk is om één standaarddosis voor alle vrouwen aan te bevelen voor de preventie van botverlies (graad B). Daarom moet de invloed van het voor de preventie van osteoporose voorgeschreven HST op de botten volgens die richtlijn individueel geëvalueerd worden (expertenopinie).

Monitoring van het effect op de botten (FR 2021)

- Praktisch gezien omvat het beleid bij HST dat de werkzaamheid van die behandeling op de twee belangrijkste indicaties (menopauzale symptomen en preventie van osteoporose) geëvalueerd wordt.
- In de praktijk zijn er echter onvoldoende gegevens om een systematische bepaling van het estradiol aan te bevelen om de werkzaamheid van de HST op de botten na te gaan (Graad B).
- Er wordt geadviseerd dat vrouwen die HST krijgen voor de preventie van osteoporose 2 jaar na de start daarvan hun lumbale en femorale BMD opnieuw laten meten met hetzelfde DXA-meetsysteem (expertenopinie).
- Bij menopauzale vrouwen die HST krijgen voor de preventie van osteoporose, kan eventueel een marker voor botremodellering (plasma-CTX) gemeten worden (expertenopinie):
 - als de densitometrische variaties tussen twee onderzoeken moeilijk te interpreteren zijn
 - om het effect van de HST op de botten in een vroeger stadium te evalueren in specifieke gevallen (patiënten met een hoger fractuurrisico, twijfels over de therapietrouw voor HST, een a priori te lage dosis oestrogeen enz.).

- In de praktijk bestaat er momenteel geen consensus over de definitie van de botrespons op HST op basis van de meting van markers van botremodellering. Er kunnen criteria bepaald worden op basis van wat er voorgesteld is voor bisfosfonaten (expertenopinie, zie volledige aanbevelingen van FR 2021 voor meer details).

Als een HST voorgeschreven wordt om het risico op fractures te verlagen bij een vrouw met een verhoogd risico, adviseert FR 2021 ook om een BMD-meting uit te voeren als de HST stopgezet wordt, en te overwegen andere wijzigingen van de aanpak door te voeren (mogelijke vervanging door een andere behandeling tegen osteoporose en/of aanpassing van de levensstijl en de voeding) (expertenopinie).

AWMF 2020 wijst erop dat de duur van een specifieke behandeling tegen osteoporose in de eerste plaats afhangt van het geschatte fractuurrisico op dat moment, en in de meeste gevallen minstens 3-4 jaar bedraagt. De richtlijn wijst erop dat de klinische controle essentieel is, omdat de therapietrouw een groot probleem vormt. Volgens de huidige studies zet meer dan een op de twee patiënten het geneesmiddel binnen 1-2 jaar stop.

Volgens FR 2021 hangt de optimale duur van de HST voor de preventie van osteoporose nog steeds af van het verhoogde risico op borstkanker en moet er ook rekening gehouden worden met de beschikbaarheid van andere behandelingen voor osteoporose. Het advies is als volgt:

“Er moet in de eerste plaats aan HST gedacht worden als 1e stap in een langetermijnstrategie om fractures te voorkomen bij vrouwen die in het begin van de menopauze een risico op osteoporose hebben. Hoewel het risico op die leeftijd weliswaar matig is, zal het toenemen met de leeftijd. Dat rechtvaardigt het latere gebruik van behandelingen tegen osteoporose (raloxifen, bisfosfonaten, denosumab, teriparatide), waarvan bovenal is aangetoond dat ze werkzaam zijn bij vrouwen met een hoog fractuurrisico en lang na de menopauze. De rol van HST is dus de echte primaire preventie van het fractuurrisico, door botverlies en afwijkingen van de micro-architectuur bij het begin van de menopauze te voorkomen, en niet zozeer om het fractuurrisico te verlagen, dat nog matig is bij jongere vrouwen.”

Spiermassa

NICE adviseert om vrouwen uit te leggen dat er beperkte bewijzen zijn die aantonen dat HST de spiermassa en -sterkte kan verbeteren en dat de spiermassa en -sterkte in stand gehouden worden door en belangrijk zijn voor de activiteiten van het dagelijkse leven.

5.7 Neurologische en psychische effecten

NHG 2022

Er worden geen specifieke aanbevelingen of opmerkingen gegeven met betrekking tot neurologische of psychische effecten.

Cognitieve functie, dementie en de ziekte van Alzheimer.

AWMF 2020 (niveau van bewijs LLA, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus +++) en NICE upd 2019 bevelen aan om aan menopauzale vrouwen uit te leggen dat het onduidelijk is of HST voor de leeftijd van 65 jaar invloed heeft op het risico op dementie. De beschikbare gegevens zijn afkomstig van studies van lage kwaliteit en tonen geen sterke bewijzen voor een conclusie over een beschermend of negatief effect van HST.

FR 2021 beveelt aan om HST niet uitsluitend op te starten voor de preventie van de ziekte van Alzheimer (Graad C) of voor de preventie van cognitieve achteruitgang (Graad B). Met betrekking tot cognitieve achteruitgang vermeldt FR 2021 verder nog dat een HST die laat opgestart wordt schadelijk is op dat vlak volgens de WHIMS-studie, en dat toevoeging van medroxyprogesteron dat nog meer is.

FR 2021 beveelt aan om geen menopauzale hormoontherapie voor te schrijven aan vrouwen met de ziekte van Alzheimer (Graad C).

Stemmingsstoornissen, angst en depressie

AWMF 2020 vermeldt dat HST overwogen kan worden voor de behandeling van stemmingsstoornissen als de psychische symptomen optreden of verergeren als gevolg van de menopauze (niet geformuleerd als formele aanbeveling).

NICE upd 2019 beveelt aan om HST te overwegen voor de verlichting van somberheid die optreedt als gevolg van de menopauze. Ook cognitieve gedragstherapie moet overwogen worden om somberheid of angst als gevolg van de menopauze te verlichten.

Zorg ervoor dat menopauzale vrouwen en de zorgverleners die hen behandelen begrijpen dat er geen duidelijke bewijzen zijn dat SSRI's of SNRI's helpen om somberheid te verlichten bij menopauzale vrouwen bij wie geen depressie vastgesteld is (NICE upd 2019).

Volgens AWMF 2020 zijn er onvoldoende bewijzen om HST of psychotherapie aan te bevelen als behandeling voor perimenopauzale depressie. De indicatie voor farmacologische behandeling van depressie in de perimenopauze moet de algemene behandelingsrichtlijnen volgen (geen rechtstreekse studies naar de werkzaamheid in de perimenopauze). AWMF 2020 voegt daaraan toe dat er momenteel geen duidelijk bewijs is voor de differentiële werkzaamheid van antidepressiva volgens de menopauzale status (niveau van bewijs LLA, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).

5.8 Cardiovasculaire risico's

FR 2021 wijst erop dat bijna alle studies uitgevoerd zijn met een oraal geconjugiseerd paardenoestrogeen (CEE), al dan niet in combinatie met medroxyprogesteronacetaat (MPA).

Het basisniveau van het cardiovasculaire risico van menopauzale vrouwen hangt sterk af van de risicofactoren. Alle richtlijnen bevelen aan om de cardiovasculaire risicofactoren optimaal onder controle te brengen, zodat ze geen contra-indicatie vormen voor HST.

Patiënten met risicofactoren

Voor de menopauze adviseert FR 2021 een individuele beoordeling van het cardiovasculaire risico (graad A). FR 2021 beveelt aan om geen HST te starten na een myocardinfarct of ischemisch CVA (Graad B).

AWMF 2021 vermeldt dat de vasculaire risicofactoren geëvalueerd en behandeld moeten worden voor er een HST wordt opgestart.

NHG 2022 beveelt aan om het gebruik van HST te ontmoedigen bij een voorafgaande diagnose van VTE, met of zonder trombofilie (die geldt niet voor vrouwen die anticoagulantia innemen) of een voorafgaande diagnose van cardiovasculaire ziekte. Het beveelt tevens aan om de opties om het individuele risico te verlagen te bespreken, zoals rookstop, minder alcohol drinken, meer bewegen en afvallen. Minder alcohol drinken kan ook het aantal warmteopwellingen verminderen.

Als er een persoonlijke voorgeschiedenis is van VTE, obesitas of biologische trombofilie (factor V Leiden-mutatie, protrombine G20210A-mutatie), raadt FR 2021 het gebruik van orale oestrogenen af (Graad A). In die situaties kan eventueel een cutaan estradiol in combinatie met progesteron voorgeschreven worden, afhankelijk van de risico-batenverhouding van HST bij de individuele patiënte (Graad C). Ook NICE upd 2019 beveelt aan om de voorkeur te geven aan transdermale boven orale HST bij menopauzale vrouwen met een verhoogd risico op VTE, met inbegrip van vrouwen met een BMI van meer dan 30 kg/m², en om te overwegen om menopauzale vrouwen met een hoog risico op VTE (bijvoorbeeld omdat ze een zware familiale voorgeschiedenis van VTE of erfelijke trombofilie hebben) door te verwijzen naar een hematoloog voor evaluatie voor er een HST voorgeschreven wordt.

Opstarten van HST

De timing-hypothese: FR 2021 beveelt aan om binnen 10 jaar na de fysiologische menopauze met HST te starten (Graad B). AWMF 2020 beveelt aan om voor de leeftijd van 60 jaar te starten met HST voor de behandeling van menopauzale symptomen (niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).

FR 2021 beveelt aan om de voorkeur te geven aan de combinatie van cutaan estradiol en progesteron om het risico op ischemisch CVA als gevolg van HST te beperken (Graad B).

Ook AWMF 2020 en NICE upd 2019 geven specifieke aanbevelingen om vrouwen te informeren over de verschillende risico's:

- Wat het cardiovasculaire risico betreft:
 - HST verhoogt het cardiovasculaire risico niet als het gestart wordt bij vrouwen jonger dan 60 jaar, en beïnvloedt de cardiovasculaire mortaliteit niet (NICE upd 2019).

- EPT verhoogt het cardiovasculaire risico niet of slechts licht, en ET verhoogt of verlaagt het cardiovasculaire risico niet (AWMF 2020, niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).
- Wat het risico op TVE betreft:
 - Het risico op trombo-embolie is verhoogd met orale HST (ET en EPT) en is hoger dan met transdermale toepassing (AWMF 2020, niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++ en NICE upd 2019).
 - Het risico van transdermale HST in de standaard therapeutische dosis is niet hoger dan het basisrisico in de populatie (NICE upd 2019).
- Wat het risico op cerebrovasculaire accidenten betreft:
 - Orale EPT kan het risico op ischemische cerebrovasculaire accidenten verhogen, maar dat is niet het geval voor transdermale ET (AWMF 2020, niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++ en NICE upd 2019)
- Wat coronaire hartziekte betreft:
 - Het basisniveau van het risico op coronaire hartziekte en CVA van vrouwen rond de leeftijd van de menopauze varieert afhankelijk van de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren (NICE upd 2019).
 - HST met alleen ET verhoogt het risico op coronaire hartziekte niet of verlaagt het, en EPT verhoogt het risico op coronaire hartziekte licht of niet (AWMF 2020, NICE upd 2019).
 - HST is niet geschikt voor de preventie van coronaire hartziekte (AWMF 2020, niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).

Trombo-embolie

NHG 2022 bevestigt dat een monotherapie met EPT of ET het risico op VTE kan verhogen (vooral met orale oestrogenen).

AWMF 2020 meldt dat er geen bewijzen zijn dat transdermale vormen het risico op trombo-embolie verhogen. FR 2021 (NP2) en NICE upd 2019 stellen allebei dat cutaan estradiol het risico op VTE niet lijkt te verhogen in de algemene bevolking.

Het gebruik van vaginaal estradiol als behandeling voor vulvovaginale atrofie lijkt het risico op VTE niet te verhogen (FR 2021, NP3). Volgens NHG 2022 is dat onbekend.

Volgens FR 2021 lijkt het risico op VTE hoger te zijn met CEE dan met 17-b-estradiol (FR 2021, NP2).

Bij obese vrouwen of vrouwen met een persoonlijke voorgeschiedenis van VTE, V Leiden-mutatie of G20210A-protrombine-mutatie, verhoogt HST met orale ET het risico op een recidief van VTE (NP1). HST met cutane ET lijkt een neutraal effect te hebben op het risico op recidief van VTE (NP3) (FR 2021).

Cerebrovasculaire accidenten

De conclusie van NICE upd 2019 luidt dat er geen duidelijke bewijzen zijn voor een hoger risico op beroerte bij menopauzale vrouwen die HST gebruiken en jonger dan 65 jaar zijn als ze stoppen met HST.

NHG 2022 stelt dat EPT het risico op beroerte mogelijk verhoogt, vooral in het geval van een continue combinatietherapie. Met een sequentiële combinatietherapie lijkt het risico minder te stijgen. Ook een monotherapie met ET kan het risico op beroerte verhogen (met orale ET).

De combinatie van transdermale ET en natuurlijk progesteron lijkt het risico op ischemische beroerte niet te verhogen. (AWMF 2020; FR 2021, NP3).

In de praktijk rijst de vraag of dit hoge risico op beroerte onder HST ook geldt voor vrouwen die minder dan tien jaar na het begin van de menopauze met HST beginnen (AWMF 2020).

Coronaire hartziekte

De conclusie van NICE upd 2019 luidde dat er geen duidelijke bewijzen zijn voor een hoger risico op coronaire hartziekte bij menopauzale vrouwen die HST gebruiken en jonger dan 65 jaar zijn als ze stoppen met HST. Er zijn beperkte gegevens die erop wijzen dat coronaire hartziekte aanzienlijk toeneemt bij vrouwen met vooraf bestaande aandoeningen die HST gebruiken. Volgens NICE upd 2019 waren die bewijzen niet sluitend genoeg om een negatieve aanbeveling op te stellen ter informatie.

FR 2021 vermeldt dat het gebruik van CEE niet gepaard gaat met een toename van het risico op MI, ongeacht de duur van het gebruik (NP1). Tijdens het eerste jaar van het gebruik is het risico op een eerste event echter verhoogd (NP2). Ook het risico op een recidief van MI is verhoogd tijdens het eerste jaar van gebruik van een CEE en MPA (NP2). Nog volgens FR 2021 is het risico op MI significant lager als HST minder dan 10 jaar na de menopauze gebruikt wordt (NP2) en kan het lager zijn als de HST voor de leeftijd van 60 jaar gebruikt wordt (NP3). AWMF 2020 concludeert eveneens dat de effecten verschillen bij vrouwen die in de eerste 10 jaar of later met HST gestart zijn, en in de leeftijdsgroepen onder en boven de 60.

De wijze van toediening van ET lijkt het risico op myocardinfarct niet te beïnvloeden, maar er is slechts een kleine gerandomiseerde studie beschikbaar (AWMF 2020; FR 2021, NP3).

Het type van ET heeft geen invloed op het risico op myocardinfarct (FR 2021n NP2).

NHG 2022 stelt dat EPT het risico op coronaire hartziekte mogelijk verhoogt, vooral in het geval van een continue combinatietherapie. Met een sequentiële combinatietherapie lijkt het risico minder te stijgen.

Het risico op myocardinfarct kan verlaagd zijn als de HST voor de leeftijd van 60 jaar gebruikt wordt (AWMF 2020, FR 2021).

Tibolon

In de studies met tibolon werd geen stijging van het risico op myocardinfarct waargenomen, maar het aantal events was laag (NP2). De behandeling met tibolon ging niet gepaard met een stijging van het risico op VTE, maar de incidentie van die events was zeer laag in die twee studies (NP2). Het risico op beroerte was echter hoger bij vrouwen ouder dan 60 die met tibolon 1,25 mg behandeld werden dan bij vrouwen die de placebo kregen (FR 2021).

Verschillen tussen progestagenen

Progesteron: Volgens NHG 2022 bestaat er onzekerheid over coronaire hartziekte, beroerte en VTE. FR 2021 merkt op dat het risico op VTE ook beïnvloed wordt door het type van progestageen, en dat het risico niet verhoogd is met progesteron.

Dydrogesteron: Volgens NHG 2022 bestaat er onzekerheid over het risico op coronaire hartziekte, beroerte en VTE (hoewel de weinige onderzoeken die beschikbaar zijn niet op een verhoogd risico lijken te wijzen). FR 2021 merkt op dat het risico op VTE ook beïnvloed wordt door het type van progestageen, en dat het risico niet verhoogd is met dydrogesteron.

Chloormadinonacetaat en medrogestonacetaat: FR 2021 merkt op dat het risico op VTE ook beïnvloed wordt door het type van progestageen, en dat het risico niet verhoogd is met chloormadinonacetaat en medrogestonacetaat (NP2).

Nomegestrolacetaat en pomegeston: Het risico op VTE is verhoogd met nomegestrolacetaat en pomegeston, zelfs in combinatie met cutaan estradiol in de algemene populatie (FR 2021, NP2).

Medroxyprogesteron: NHG 2022 wijst erop dat medoxyprogesteron het risico op VTE kan verhogen, en volgens AWMF 2020 gaat het mogelijk met een zeer hoog risico gepaard. Volgens NHG 2022 bestaat er onzekerheid over het risico op coronaire hartziekte en beroerte.

Norethisteron: Volgens NHG 2022 kan het leiden tot een verhoogd risico op VTE, coronaire hartziekte en beroerte.

NHG 2022 heeft geen studies gevonden naar ernstige bijwerkingen van drospirenon en lynestrenol.

Volgens FR 2021 heeft het type van progestageen dat aan de ET wordt toegevoegd geen invloed op het risico op myocardinfarct (NP3). AWMF 2020 vermeldt dat de effecten van progestagenen op coronaire hartziekte tot dusver onvoldoende onderzocht zijn in gerandomiseerde interventiestudies.

Volgens NICE upd 2019 kan uit de resultaten voor de verschillende types van progestagenen in combinatie-HST geen conclusie betrokken worden over het risico op VTE.

Hormonenspiraaltje

NHG 2022 wijst erop dat niet bekend is in welke mate het gebruik van estradiol in combinatie met een hormonenspiraaltje als vorm van continue combinatietherapie het risico op VTE en cardiovasculaire ziekte verhoogt.

5.9 Risico's op kanker

FR 2021 beveelt aan om bij het bepalen van de individuele risico-batenverhouding en de gezamenlijke beslissing rekening te houden met het risico op verschillende vormen van kanker (Graad B). Volgens deze richtlijn lijkt HST gepaard te gaan met een verhoogd risico op borstkanker (NP1) en sereuze/endometrioïde ovariumkanker (NP2), en met een verlaagd risico op colorectale kanker (NP2), pancreaskanker (NP2), slokdarm- en maagkanker (NP2) en leverkanker (NP3).

Wat de keuze voor het progestageen betreft, vermeldt de FR 2021-richtlijn specifiek dat het aanbevolen wordt om ET te combineren met progesteron of dydrogesteron om het hogere risico op borstkanker als gevolg van HST te beperken (Graad B).

FR 2021 beveelt aan om ET te combineren met progestagenen om ET-geïnduceerde endometriumkanker te voorkomen (Graad A). (Zie ook aanbevelingen voor toedieningsschema's in hoofdstuk 5.1). Na een hysterectomie biedt het geen voordelen om een progestageen toe te voegen aan estradiol met het oog op het risico op borstkanker (Graad A).

Wat het risico op endometriumkanker betreft, wordt combinatie met progestagenen in alle richtlijnen aanbevolen (zie ook hoofdstuk 5.1). (Sterke aanbevelingen)

AWMF 2020 en NICE upd 2019 bevelen aan om vrouwen te informeren over de risico's op verschillende soorten kanker:

- Wat borstkanker betreft:
 - Het basisniveau van het risico op borstkanker van vrouwen rond de leeftijd van de menopauze varieert van de ene vrouw tot de andere (NICE upd 2019).
 - HST met ET alleen wijzigt het risico op borstkanker weinig of niet en EPT kan het risico op borstkanker verhogen (NICE upd 2019).
 - HST (EPT/ET) verhoogt het risico op borstkanker weinig of niet (AWMF 2020).
 - De toename van het risico hangt af van de samenstelling van de HST en de duur van de behandeling, en neemt af na stopzetting van de HST (AWMF 2020, niveau van bewijs 1a, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++, NICE upd 2019).
- Wat ovariumkanker betreft:
 - HST (ET/EPT) kan het risico op ovariumkanker; verhogen. Dat effect kan al na een gebruik gedurende minder dan 5 jaar optreden en neemt af na stopzetting van de behandeling (AWMF 2020, niveau van bewijs 2a, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++).
- Colorectale kanker:
 - HST kan het risico op colorectale kanker verlagen. Dat vormt geen indicatie voor preventief gebruik van HST (AWMF 2020, niveau van bewijs 2a, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus +++).

Borstkanker

Volgens AWMF 2020 kunnen zowel ET als EPT het risico op borstkanker verhogen. NHG 2022 en NICE upd 2019 wijzen erop dat EPT het risico op borstkanker kan verhogen en dat dat risico geleidelijk toeneemt bij langer gebruik, afhankelijk van het type progestageen dat toegevoegd wordt. NICE upd 2019 vermeldt dat HST met ET alleen het risico op borstkanker weinig of niet verandert. FR 2021 vermeldt dat het risico op borstkanker in de WHI-studie niet gestegen was met CEE alleen (NP1) en dat het risico op borstkanker dat toe te schrijven is aan HST hoger is met EPT dan met ET in grote Europese observationele studies (NP1).

Er zijn aanwijzingen dat continue combinatie-EPT het risico meer verhoogt dan sequentiële EPT. (AWMF 2020, FR 2021, NP2).

FR 2021 voegt daaraan toe dat het type van progestageen invloed lijkt te hebben op de toename van het risico, waarbij de toename van het risico op borstkanker minder sterk is bij vrouwen die maximaal 5 jaar lang progesteron of dydrogesteron gebruiken dan bij vrouwen die combinaties met een synthetisch progestageen gebruiken (NP2).

Uit bewijs blijkt dat huidig gebruik het risico op borstkanker verhoogt, maar dat dat risico een aantal jaar (5 tot 10 jaar) na stopzetting daalt tot het niveau van niet-gebruikers (AWMF 2020, FR 2021 NP1, NICE upd 2019).

Volgens AWMF 2020 vertoonden vrouwen die tijdens of kort na de menopauze begonnen met hormoontherapie een hoger verhoogd risico dan vrouwen die meer dan 5 jaar na de menopauze begonnen met hormoontherapie. Er bestaat controverse over wanneer de toename van het risico op borstkanker begint na het begin van de hormoonbehandeling.

Volgens AWMF 2020 is er aangetoond dat EPT met progesteron het risico licht verhoogt. NHG 2022 vermeldt dat progesteron het risico op borstkanker niet lijkt te verhogen. NHG 2022 wijst erop dat dydrogesteron het risico op borstkanker weinig of niet verhoogt als het <5 jaar gebruikt wordt. Volgens FR 2021 neemt het risico op borstkanker minder toe met progesteron of dydrogesteron dan met synthetische progestagenen.

FR 2021 stelt dat de sterfte door borstkanker niet toeneemt bij vrouwen die HST krijgen (NP1).

Endometriumkanker

AWMF 2020 (niveau van bewijs 2, sterkte van consensus ++), FR 2021 (NP1) en NHG 2022 wijzen er allebei op dat HST met ET alleen zonder beschermend progestageen een risicofactor vormt voor endometriumcarcinoom bij vrouwen met een baarmoeder. Het effect hangt af van de duur van gebruik.

FR 2021 (NP1) en NHG 2022 vermelden dat de stijging van het risico op endometriumkanker met HST verdwijnt als er een combinatie van een progestageen en een oestrogeen gegeven wordt.

AWMF 2020 wijst erop dat er een daling van het risico op endometriumkanker waargenomen is bij toediening van een continue combinatie-HST met CEE en medroxyprogesteronacetaat als progestageen met een gemiddelde duur van 5,6 jaar (bewijsniveau 2, sterkte van consensus ++). De conclusie in deze richtlijn luidt dat een continue combinatie-HST gedurende <5 jaar als veilig kan worden beschouwd wat het risico op endometriumkanker betreft (bewijsniveau 2, sterkte van consensus +++). In FR 2021 luidt het samengevat dat de toename van het risico op endometriumkanker met HST minder groot is voor combinatieschema's met een duur < 10 jaar (NP1).

AWMF 2020 stelt dat sequentiële combinatie-HST het risico op endometriumkanker kan verhogen. Het effect hangt af van de duur, het type en de dosis van het progestageengebruik (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus ++). Een sequentiële combinatie-HST gedurende minder dan 5 jaar met een

synthetisch progestageen kan als veilig worden beschouwd wat het risico op endometriumcarcinoom betreft (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus +++). FR 2021 vermeldt dat het risico op endometriumkanker niet toeneemt op voorwaarde dat het progestageen minstens 12 dagen per maand gebruikt wordt (NP2).

Volgens NHG 2022 mag het progestageen sequentieel (gedurende 14 dagen per maand) of continu toegediend worden.

AWMF 2020 stelt dat het gebruik van progesteron of dydrogesteron als onderdeel van een continue combinatie-HST het risico op endometriumkanker kan verhogen (bewijsniveau 4, sterkte van consensus +). NHG 2022 doet een vergelijkbare uitspraak over progesteron en voegt eraan toe dat aangezien endometriumcarcinoom vrij zeldzaam is, de absolute toename van het risico beperkt is bij een gebruik gedurende <5 jaar. Voor dydrogesteron vermeldt NHG 2022 dat het risico op endometriumcarcinoom niet lijkt te verhogen. FR 2021 wijst erop dat synthetische progestagenen mogelijk werkzamer zijn dan progesteron en dydrogesteron (te bevestigen) en dat progesteron het endometrium mogelijk minder goed beschermt dan dydrogesteron (NP3). Volgens NHG 2022 lijken zelfs medroxyprogesteron en norethisteron het risico op endometriumcarcinoom slechts licht of helemaal niet te verhogen als ze maximaal 5 jaar lang gebruikt worden.

Volgens AWMF 2020 kan langdurig gebruik van een continue combinatie-HST > 6 jaar of > 10 jaar het risico op endometriumkanker verhogen (niveau van bewijs 3, sterkte van consensus ++).

Ovariumkanker

Volgens AWMF 2020 kunnen ET en EPT het risico op ovariumkanker verhogen. Er wordt op gewezen dat er afhankelijk van het histologische subtype significante verschillen werden waargenomen.

AWMF 2020 en FR 2021 leggen uit dat het effect samenhangt met de duur van het gebruik, al na minder dan 5 jaar gebruik kan optreden en afneemt na stopzetting van de behandeling.

De volledige tekst bevat meer details over de verbanden tussen HST en de risico's op verschillende vormen van digestieve kanker.

Tibolon

Volgens FR 2021 hebben meerdere cohortstudies uitgewezen dat de behandeling met tibolon gepaard gaat met een verhoging van het risico op borstkanker die vergelijkbaar is met die van hormoontherapie voor menopauzale symptomen (NP2).

Ook NHG 2022 wijst erop dat ernstige bijwerkingen op lange termijn, zoals borstkanker en endometriumcarcinoom ook kunnen voorkomen bij gebruik van tibolon en dat die effecten minder goed onderzocht zijn dan bij hormoontherapie met oestrogeen. De contra-indicaties voor tibolon zijn dezelfde als die voor hormoontherapie.

Vaginale ET

Vaginale ET kan de systemisch werkzame oestrogeenconcentraties verhogen (AWMF 2020). Het is niet bekend of dat tot een verhoogd risico op borstkanker leidt (AWMF 2020, NHG 2022).

Er zijn geen bewijzen uit klinische studies dat vaginale ET endometriumhyperplasie veroorzaakt. Er zijn echter geen resultaten op lange termijn (>1 jaar) beschikbaar over de veiligheid van vaginale ET voor het endometrium (AWMF 2020).

Hormonenspiraaltje

Volgens NHG 2022 kunnen hormonenspiraaltjes die levonorgestrel bevatten het risico op borstkanker verhogen. Volgens deze richtlijn bestaat er onzekerheid over het risico op endometriumcarcinoom, hoewel de zeer beperkte resultaten niet op een verhoogd risico wijzen. Naar andere uitkomstmaten is geen onderzoek gedaan. Het is ook mogelijk dat het gebruik van estradiol in combinatie met een hormonenspiraaltje als vorm van continue combinatietherapie het risico op borstkanker verhoogt.

Risicopatiënten

Borstkanker:

AWMF 2020 stelt dat HST het risico op recidief na behandelde borstkanker kan verhogen (niveau van bewijs 2b, sterkte van consensus +++) en beveelt aan om geen HST te geven aan vrouwen die borstkanker gehad hebben. Als de niet-hormonale behandelingen falen en de levenskwaliteit in belangrijke mate aangetast is, kan HST op individuele basis overwogen worden (niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus +++). Ook NHG 2022 beveelt aan om hormoontherapie af te raden bij vrouwen die in het verleden een hormoonafhankelijke tumor gehad hebben, zoals borstkanker of endometriumcarcinoom. NHG 2022 voegt daaraan toe dat er onvoldoende onderzoek uitgevoerd is naar de toename van het risico op borstkanker bij hormoontherapie in het geval van een familiale voorgeschiedenis van borstkanker. FR 2021 stelt dat het gebruik van HST gecontra-indiceerd is bij vrouwen die borstkanker gehad hebben wegens het risico op recidief, maar maakt daar geen formele aanbeveling van (NP1).

Vrouwen die borstkanker hebben of gehad hebben mogen ook geen progestagenen of tibolon krijgen (niet als formele aanbeveling geformuleerd in AWMF 2020).

FR 2021 vermeldt ook dat SERM's in Europa niet gecontra-indiceerd zijn voor vrouwen met borstkanker in de voorgeschiedenis, maar dat ze door de FDA niet goedgekeurd zijn. Aangezien er geen sluitende gegevens zijn, worden SERM's momenteel niet aanbevolen voor de behandeling van urogenitale symptomen bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker (niet geformuleerd als formele aanbeveling, NP3).

NICE upd 2019 beveelt aan om menopauzale vrouwen met borstkanker of een hoog risico daarop te informeren over alle mogelijke behandelingsopties en te verwijzen naar een zorgverlener met expertise in de menopauze. De richtlijn wijst er tevens op dat de SSRI's paroxetine en fluoxetine niet voorgeschreven mogen worden aan vrouwen met borstkanker die tamoxifen innemen. FR 2021 geeft een vergelijkbare aanbeveling tegen het gebruik van fluoxetine, paroxetine en sertraline in het specifieke geval van postmenopauzale vrouwen die behandeld worden voor borstkanker met tamoxifen en last hebben van flushing als gevolg van interactie met cytochroom P450 2D6 (graad B).

Endometriumkanker:

AWMF 2020 wijst erop dat het risico van HST na behandelde endometriumkanker niet afdoende onderzocht is (niveau van bewijs 2b, sterkte van consensus +++). In deze richtlijn wordt aanbevolen om HST aan te bevelen bij patiënten die behandeld zijn voor endometriumkanker als ze menopauzale symptomen vertonen die de levenskwaliteit aanzienlijk aantasten en als niet-hormonale alternatieven geen verlichting brengen (niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad: expertenconsensus, sterkte van consensus ++).

NHG 2022 beveelt aan om hormoontherapie af te raden bij vrouwen die in het verleden een hormoonafhankelijke tumor gehad hebben, zoals borstkanker of endometriumcarcinoom.

Ovariumkanker

Volgens AWMF 2020 is het niet mogelijk om een betrouwbare uitspraak te doen over de veiligheid van HST na behandeling voor ovariumkanker (niveau van bewijs 2b, sterkte van consensus ++) en kan HST toegediend worden aan vrouwen die behandeld zijn voor ovariumkanker nadat ze voldoende geïnformeerd zijn (niveau van bewijs 2b, aanbevelingsgraad 0, sterkte van consensus +++).

Vaginale ET:

AWMF 2020 wijst erop dat vaginale toepassing van ET ondanks het plaatselijke gebruik niet noodzakelijk veiliger is en geabsorbeerd kan worden. Volgens AWMF 2020 lijkt een behandeling met een ultralage dosis estriol (0,03 mg, 3 toepassingen per week) aanvaardbaar te zijn.

Volgens FR 2021 mogen plaatselijke oestrogenen voorgeschreven worden aan vrouwen die borstkanker gehad hebben bij wie de symptomen aanhouden ondanks een niet-hormonale behandeling, rekening houdend met de ziektespecifieke risicofactoren (NP3).

Bij patiënten die behandeld zijn voor endometriumkanker en die symptomen van atrofische vaginitis hebben, beveelt AWMF 2020 aan om die symptomen eerst te behandelen met smerende gels of inerte crèmes (niveau van bewijs 4, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus ++). Na een behandeling voor endometriumkanker kan plaatselijke ET overwogen worden als inerte smerende gels of crèmes onvoldoende effect hebben (expertenconsensus, sterkte van consensus ++).

AWMF 2020 en FR 2021 (NP2) voegen daar ook aan toe dat bij vrouwen die borstkanker gehad hebben niet-hormonale behandelingen een belangrijkste eerstelijnsbehandeling vormen voor urogenitale symptomen.

Volgens FR 2021 kan op basis van de huidige kennis noch vaginaal DHEA noch vaginaal testosteron aanbevolen worden voor vrouwen die borstkanker gehad hebben (niet geformuleerd als een formele aanbeveling, NP3).

In de volledige aanbeveling vermeldt FR2021 ook een tabel met de internationale aanbevelingen voor de behandeling van urogenitale symptomen na borstkanker.

Niet-hormonale aanpak:

AWMF 2020 vermeldt dat acupunctuur, CBT (cognitieve gedragstherapie) en sint-janskruid volgens de huidige kennis veilige behandelingen zijn omdat ze geen oestrogeenachtige werking hebben. AWMF 2020 wijst er ook op dat volgens de netwerk-meta-analyse van NICE sint-janskruid de beste optie is voor vrouwen met warmteopwellingen na borstkanker, gevolgd door gabapentine. Voor Cimicifuga (zwarte zilverkaars) is er discussie of het effect al dan niet via de oestrogeenreceptoren optreedt.

In NICE upd 2019 staan specifieke aanbevelingen om vrouwen die borstkanker gehad hebben of daar een hoog risico op lopen te informeren over sint-janskruid. Hoewel er enig bewijs is dat sint-janskruid vasomotorische symptomen kan verlichten, bestaat er onzekerheid over de geschikte dosis, de duurzaamheid van het effect, de variatie in de aard en de kracht van de preparaten en mogelijk ernstige interacties met andere geneesmiddelen (waaronder tamoxifen, anticoagulantia en anticonvulsiva).

FR 2021 beveelt aan om geen fyto-oestrogenen te gebruiken bij postmenopauzale vrouwen die gevolgd worden voor borstkanker of om warmteopwellingen tijdens de menopauze te behandelen (Graad A). AWMF 2020 beveelt ook aan om vrouwen die borstkanker hebben of gehad hebben geen fyto-oestrogenen te geven (niet als formele aanbeveling geformuleerd).

5.10 Metabole effecten

NICE upd 2019 adviseert om aan vrouwen uit te leggen dat het (orale of transdermale) gebruik van HST het risico op type 2-diabetes niet verhoogt.

Voor vrouwen die al type 2-diabetes hebben, beveelt NICE upd 2019 aan om erop toe te zien dat die vrouwen en alle zorgverleners die hen behandelen ervan op de hoogte zijn dat HST over het algemeen geen negatief effect heeft op de glykemiecontrole. Deze richtlijn beveelt ook aan om HST te overwegen voor menopauzale symptomen bij vrouwen met type 2-diabetes, daarbij rekening houdend met de comorbiditeiten, en na advies van een specialist als dat nodig is.

AWSM 2020 wijst erop dat de literatuurgegevens over de invloed van HST op de incidentie van type 2-diabetes niet consistent zijn, en dat de aanwezigheid van type 2-diabetes op basis van de gepubliceerde gegevens geen contra-indicatie vormt voor HST. Het geeft echter geen specifieke aanbeveling op dat vlak.

Ook AWMF 2020 vermeldt dat vrouwelijke geslachtshormonen het lipidenmetabolisme op tal van manieren beïnvloeden, maar geeft geen formele aanbeveling.

FR 2021 en NHG 2022 bevatten geen specifieke aanbevelingen over de metabole effecten van HST.

5.11 Fytotherapie en niet-farmacologische behandelingen

Fyto-oestrogenen

AWMF 2020 bevat de aanbeveling dat CBT, isoflavonen en preparaten van Cimicifuga (zwarte zilverkaars) gebruikt kunnen worden om vasomotorische symptomen te behandelen (Niveau van bewijs 1b, aanbeveling graad 0, sterkte van consensus ++). Verder beveelt AWMF 2020 aan om onderscheid te maken tussen de verschillende preparaten van Cimicifuga. De werkzaamheid van de goedgekeurde medicinale producten met Cimicifuga is aangetoond, maar dat is niet het geval voor andere producten met Cimicifuga (bv. voedingssupplementen). Daarom mogen alleen goedgekeurde medicinale producten met Cimicifuga aanbevolen worden (aanbevelingsgraad: A (medicinaal isopropanolisch Cimicifuga-extract), B (medicinaal ethanolisch Cimicifuga-extract); Niveau van bewijs: 1b (medicinaal isopropanolisch Cimicifuga-extract), 2b (medicinaal ethanolisch Cimicifuga-extract)).

NICE upd 2019 beveelt aan om aan vrouwen uit te leggen dat er enig bewijs is dat isoflavonen of zwarte zilverkaars helpen tegen vasomotorische symptomen, dat er verschillende preparaten beschikbaar zijn, dat de veiligheid daarvan onzeker is, dat er verschillen kunnen zijn tussen de verschillende preparaten en dat er melding gemaakt is van interacties met andere geneesmiddelen.

Verder beveelt NICE upd 2019 aan om aan vrouwen uit te leggen dat de werkzaamheid en veiligheid van niet-gereguleerde samengestelde bio-identieke hormonen (gedefinieerd als niet-gereguleerde van planten afgeleide combinaties van hormonen die chemisch vergelijkbaar zijn met of structureel identiek zijn aan menselijke hormonen en die in opdracht van de voorschrijver samengesteld worden door de apotheker) onbekend zijn en aan vrouwen die complementaire behandelingen willen gebruiken uit te leggen dat de kwaliteit, zuiverheid en bestanddelen van die producten onbekend kunnen zijn.

Volgens FR 2021 is het op basis van de literatuurgegevens niet mogelijk om het gebruik van extracten van fyto-oestrogenen aan te bevelen als behandeling van menopauzale warmteopwellingen (Graad B). FR 2021 stelt dat is aangetoond dat genisteïne, yoga en hypnose (+ sommige farmacologische behandelingen) enigszins werkzaam zijn en aanbevolen kunnen worden voor de aanpak van menopauzale warmteopwellingen (Graad B). FR 2021 voegt daar nog aan toe dat deze behandelingen (fytotherapieën) gezien de beperkte bewijzen momenteel niet aanbevolen zijn voor de aanpak van urogenitale symptomen (NP3).

NHG 2022 beveelt zwarte zilverkaars en fyto-oestrogenen niet aan bij vrouwen met warmteopwellingen en/of nachtelijk zweten (sterke negatieve aanbeveling, zeer laag niveau van bewijs).

- Volgens NICE upd 2019 zijn er beperkte bewijzen dat HST (alleen ET) somberheid kan verlichten, maar is dat niet geval voor de andere niet-farmacologische behandelingen die geëvalueerd werden, zoals kruidengeneesmiddelen.
- Volgens NHG 2022 kunnen fyto-oestrogenen het aantal warmteopwellingen verminderen ten opzichte van een placebo of geen behandeling. Er zijn echter tal van verschillende fyto-oestrogenen op de markt, in veel verschillende doseringen. De bijwerkingen zijn amper onderzocht. Er is weinig onderzoek gebeurd naar de langetermijneffecten van specifieke fyto-

oestrogenen, zodat er onzekerheid blijft bestaan over de werkzaamheid en bijwerkingen ervan.

- Volgens AWMF 2020 wordt het betrouwbaarste effect gezien met genisteïne in een dosis van 30-60 mg/d. FR 2021 stelt dat hoge dosissen van genisteïne (> 30 mg per dag) het aantal warmteopwellingen significant verminderen (NP2). Volgens NICE upd 2019 is aangetoond dat genisteïne angst significant vermindert. Aangezien niet bekend is of genisteïne veilig is, wordt in NICE upd 2019 geconcludeerd dat de voorkeur uitgaat naar HST en CBT om somberheid te behandelen.
- AWMF 2020 stelt dat isoflavonen het aantal warmteopwellingen significant verlagen (>30 mg/d isoflavonen zijn werkzaam in bepaalde studies, maar niet in andere). FR 2021 wijst erop dat het op basis van de gepubliceerde studies niet mogelijk is om het effect van extracten van isoflavonen op de frequentie en ernst van warmteopwellingen met zekerheid te bepalen. Volgens NICE upd 2019 is aangetoond dat isoflavonen VMS beter verlichten dan een placebo bij vrouwen met een baarmoeder, maar niet significant beter dan EPT. De richtlijn wijst erop dat isoflavonen de angst kunnen verminderen bij vrouwen met menopauzale symptomen maar dat er geen consistentie bestaat tussen de verschillende isoflavonen. NICE upd 2019 wijst ook op mogelijke veiligheidsproblemen met isoflavonen en benadrukt dat er onbekende risico's kunnen bestaan.
- Volgens FR 2021 en NHG 2022 zijn bij evaluatie van het gebruik van zwarte zilverkaars geen significante verschillen in de frequentie of de ernst van de warmteopwellingen aangetoond. Aangezien zwarte zilverkaars ook in verband gebracht wordt met aanzienlijke levertoxiciteit, moet het vermeden worden (FR 2021, NHG 2022). AWMF 2020 stelt daarentegen dat het effect van Cimicifuga (zwarte zilverkaars) vergelijkbaar is met dat van fyto-oestrogenen (verlaging van de frequentie van warmteopwellingen, maar niet van nachtelijk zweten). Ook volgens NICE upd 2019 is aangetoond dat zwarte zilverkaars VMS beter verlicht dan een placebo bij vrouwen met een baarmoeder, maar niet significant beter dan EPT. Het wijst ook op mogelijke veiligheidsproblemen met zwarte zilverkaars en benadrukt dat er onbekende risico's kunnen bestaan.
- Volgens FR 2021 (NP2) en AWMF 2020 zijn bij evaluatie van het gebruik van Chinese medicinale kruiden geen significante verschillen in de frequentie of de ernst van de warmteopwellingen aangetoond. AWMF 2020 voegt daar nog aan toe dat de veiligheid van een behandeling met Chinese medicinale kruiden onvoldoende onderzocht is.
- Volgens NICE upd 2019 is aangetoond dat rode klaver angst significant vermindert. Aangezien niet bekend is of rode klaver veilig is, wordt in NICE upd 2019 geconcludeerd dat de voorkeur uitgaat naar HST en CBT om somberheid te behandelen. FR 2021 wijst erop dat het gebruik van rode klaver de frequentie van warmteopwellingen niet lijkt te verminderen in vergelijking met de placebo (NP2).
- Wat lijnzaad betreft, stelt FR 2021 dat onderzoeken naar het gebruik van lignanen (met inbegrip van lijnzaad) tegenstrijdige resultaten opgeleverd hebben en dat de studies zeer heterogeen en van een slechte methodologische kwaliteit waren. AWMF 2020 vermeldt dat lijnzaad in een dosis van minstens 100 mg/d mogelijk werkzaam is.
- Volgens AWMF 2020 zijn equol 10 mg/d en Rheum rhaponticum mogelijk werkzaam. In de richtlijn wordt erop gewezen dat in de meeste studies geen verschillen tussen de interventie- en de controlegroepen waargenomen werden wat de veiligheid betreft. In geen van de studies werd een significante toename van de endometriumdikte waargenomen.

Ginseng

Volgens AWMF 2020 zijn er te weinig gegevens om een uitspraak te doen over ginseng, terwijl FR 2021 stelt dat het gebruik van ginseng geen invloed lijkt te hebben op de frequentie van de warmteopwellingen of op de scores voor de levenskwaliteit van vrouwen (NP2).

Vitamine E

Volgens FR 2021 zijn er maar weinig gegevens over de werkzaamheid van vitamine E als behandeling van warmteopwellingen, en zijn die gegevens tegenstrijdig. Er kan dan ook geen aanbeveling geformuleerd worden.

Bèta-alanine

De conclusie van de HAS luidt dat er 'geen plaats is voor deze verbinding in de behandeling van menopauzale warmteopwellingen'. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van bèta-alanine als behandeling van warmteopwellingen om een aanbeveling te doen. (FR 2021)

Omega-3

Volgens FR 2021 lijkt het gebruik van omega-3 de warmteopwellingen bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen niet te verbeteren (NP2).

Pollenextracten:

FR 2021 vermeldt dat er maar weinig studies uitgevoerd zijn er dat er maar één gerandomiseerde studie is naar de werkzaamheid van pollenextracten op vasomotorische symptomen. Daaruit bleek dat pollenextracten de warmteopwellingen significant verminderden ten opzichte van de placebo, maar de steekproef omvatte slechts 54 vrouwen (NP3).

Teunisbloemolie

Teunisbloemolie lijkt de frequentie van warmteopwellingen niet te verminderen (FR 2021, NP2).

Aromatherapie

Er zijn zeer weinig studies uitgevoerd naar met effect van aromatherapie of massage met etherische olie op warmteopwellingen. De gunstige resultaten van een studie met overkruisende groepen moeten bevestigd worden met andere gerandomiseerde studies (FR 2021).

Vaginale glijmiddelen

(Zie ook hoofdstuk 5.2 Behandeling van menopauzale symptomen voor meer aanbevelingen over vaginale atrofie.)

AWMF 2020 beveelt aan om vrouwen met symptomatische urogenitale atrofie glijmiddelen voor te schrijven, al dan niet in combinatie met vaginale ET. De behandeling kan gebruikt worden zolang als dat nodig is (niveau van bewijs 1b, aanbevelingsgraad A, sterkte van consensus +++).

Ook NHG 2022 beveelt aan om bij klachten van vaginale atrofie zowel inerte middelen (vochtinbrengende gel, crème met hyaluronzuur) als vaginale ET te overwegen (lage aanbeveling, laag niveau van bewijs).

FR 2021 beveelt als 1e-lijnsbehandeling glijmiddelen en vochtinbrengende middelen aan, gevolgd door een laaggedoseerde vaginale hormoontherapie als 2e-lijnsbehandeling (expertenopinie).

NICE upd 2019 adviseert om vrouwen met vaginale droogte erop te wijzen dat vochtinbrengende middelen en glijmiddelen alleen of in combinatie met vaginale ET kunnen worden gebruikt.

FR 2021 wijst erop dat er in de handel verschillende varianten beschikbaar zijn op basis van water, silicone, glycerine, minerale of plantaardige olie. Ze hebben slechts een tijdelijk effect en verbeteren de troficiteit van de vagina niet op lange termijn. Er is geen bewijs dat het ene glijmiddel beter is dan het andere. De richtlijn stelt dat glijmiddelen en vochtinbrengers aanbevolen kunnen worden aan vrouwen met matige urogenitale symptomen maar dat ze minder werkzaam zijn dan plaatselijke ET (NP3). Vaginaal hyaluronzuur verbetert de urogenitale symptomen significant (NP3).

CBT en op mindfulness gebaseerde therapie

AWMF 2020 stelt dat CBT gebruikt kan worden voor vasomotorische symptomen.

NHG 2022 beveelt aan om op mindfulness gebaseerde therapie of doorverwijzing voor stressverlagende psychotherapie (zoals cognitieve gedragstherapie) in overweging te nemen bij vrouwen met warmteopwellingen en/of nachtelijk zweten die ontstaan voor psychologische interventies en die geen hormoontherapie mogen of willen gebruiken (lage aanbeveling, laag niveau van bewijs).

NICE upd 2019 beveelt aan om CBT te overwegen voor de verlichting van somberheid of angst die optreden als gevolg van de menopauze. Volgens die richtlijn is er enig bewijs dat CBT de angst en somberheid beter vermindert dan de standaardzorg.

FR 2021 stelt dat is aangetoond dat yoga en hypnose (+ sommige farmacologische behandelingen) enigszins werkzaam zijn en aanbevolen kunnen worden voor de aanpak van menopauzale warmteopwellingen (Aanbevelingsgraad B). Die richtlijn vermeldt dat hypnose (NP2) en yoga (NP3) de frequentie en ernst van warmteopwellingen significant lijken te verminderen en dat gedragstherapie de ernst van warmteopwellingen significant lijkt te verminderen maar weinig effect heeft op de frequentie ervan (NP2).

Volgens FR 2021 heeft relaxatie geen significant effect op de frequentie van warmteopwellingen (NP2). AWMF 2020 stelt dat er onvoldoende gegevens zijn om een uitspraak te doen over de werkzaamheid van diepe relaxatie op vasomotorische klachten.

FR 2021 vermeldt verder dat het op basis van de weinige gepubliceerde studies niet mogelijk is om uit te maken of reflexologie warmteopwellingen vermindert.

Acupunctuur

De resultaten variëren volgens de gebruikte comparator (AWMF 2020, FR 2021). Uit studies blijkt dat de frequentie en de ernst van de warmteopwellingen dalen in vergelijking met patiënten die op een wachtlijst staan (AWMF 2020, FR 2021 NP3). Acupunctuur verlaagt de frequentie van warmteopwellingen niet ten opzichte van schijnacupunctuur (AWMF 2020).

Van elektro-acupunctuur en diepe relaxatie is geen effect aangetoond (AWMF 2020).

HST verlaagde de frequentie van warmteopwellingen beter dan bovenstaande methoden. Er werden echter geen verschillen waargenomen tussen het effect van HST en acupunctuur op de intensiteit van de warmteopwellingen (AWMF 2020).

Sport

NHG 2022 stelt in het algemeen dat lichaamsbeweging de gezondheid ten goede komt (laag niveau van bewijs). Ook FR 2021 beveelt aan om regelmatig met een lage tot matige intensiteit te bewegen en een zittend leven te vermijden om de mortaliteit en het cardiovasculaire risico na de menopauze tegen te gaan (graad A).

FR 2021 vermeldt ook dat het voordeel van lichaamsbeweging op de preventie van osteoporose en fracturen kleiner is. Dat is vooral zo als het fractuurrisico al verhoogd is en in het begin van de menopauze, doordat het botverlies sterk oestrogeenafhankelijk is. De richtlijn voegt daar echter aan toe dat het na de menopauze en bij een risico op osteoporose aanbevolen is om een zittend leven te vermijden en aan lichaamsbeweging te doen in de vorm van een combinatie van gewichtsdragende oefeningen met impact en spierversterkende oefeningen om het fractuurrisico te verlagen (graad B).

Het is niet aangetoond dat sport een significant effect heeft op de warmteopwellingen (AWMF 2020, FR 2021, NHG 2022). De resultaten van sport zijn significant minder goed dan die van HST (AWMF 2020). Er zijn echter te weinig goede studies uitgevoerd om een effect met zekerheid te kunnen uitsluiten. Er is ook geen onderzoek gedaan naar het effect van lichaamsbeweging in de voorafgaande jaren op de vasomotorische symptomen in de peri- en de postmenopauze. Er is geen onderzoek gebeurd naar de bijwerkingen en gunstige effecten op andere gezondheidseffecten en andere gezondheidsparameters (AWMF 2020).

Voeding

NHG 2022 wijst erop dat gewichtsverlies een positief effect kan hebben op de gezondheid van vrouwen met overgewicht of obesitas, maar er is niet aangetoond dat gewichtsverlies de warmteopwellingen of het nachtelijk zweten verbetert (zeer laag niveau van bewijs).

FR 2021 beveelt ook aan om de energie-opname matig te verlagen bij postmenopauzale vrouwen met overgewicht, in combinatie met een voldoende eiwitinname om het lichaamsvet te verminderen en het verlies van vetvrije massa te helpen tegengaan, evenals lichaamsbeweging (graad C). Volgens FR 2021 is het voor postmenopauzale vrouwen ook aanbevolen om voldoende en diverse eiwitten te eten, voldoende calcium in te nemen, met een voorkeur voor calcium in de voeding (zuivelproducten), en voldoende vitamine D in te nemen. Van de laatste wordt 80% aangeleverd door de vitamine D-synthese in de huid onder invloed van ultraviolet licht (graad C). In de richtlijn staat een tabel met algemene aanbevelingen voor preventie via de voeding tijdens de menopauze (zie volledige met de FR 2021-aanbevelingen)

Het gebruik van fytotherapie en niet-farmacologische behandelingen bij vrouwen met kanker of een voorgeschiedenis van kanker wordt besproken in hoofdstuk 5.9 over risico's op kanker.

6 Hormoontherapie voor de behandeling van menopauzale symptomen. Samenvatting en conclusies van het literatuuroverzicht

6.1 Oestrogeen vs. placebo voor vasomotorische symptomen

Estrogen vs placebo for vasomotor symptoms			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Archer 2003(10), Archer 2012(11), Archer 2013(12), Bacchi-Modena 1997(13), Bachmann (d) 2007(14), Bachmann 2010(15), Baerug 1998(16), Baksu 2009(17), Baumgardner 1978(18), Bayer Healthcare (SIP) 2005*, Bayer Healthcare (SIP) 2007*, Bech 1998(19), Berlex (SIP) 2003*, Buster 2008(20), Campbell 1977(21), Chung 1996(22), Cohen 1999(23), Coope 1981(24), Crisafulli 2004(25), de Vrijer 1999(26), DeAloysio 2000(27), Derman 1995(28), Duramed (SIP) 2004*, Endrikat 2007(29), Gambacciani 2003(30), Gast 2009(31), Gelfand 2003(32), Good 1996(33), Haines 2009(34), Hassa 2010(35), Hedrick 2009(36), Lee 2007(37), Lin 2011(38), Liu 2011(39), Liu 2012(40), Martin 1971(41), Newton 2006(42), Nielsen 2006(43), Notelovitz 2000(44) ;(45) ;(46);, Novartis (SIP) 2005*, Panay 2007(47), Pinkerton 2013(48), Polisseni 2013(49), Polo-Kantola 1999(50), Rebar 2000(51), Rovati 2000(52), Rozenbaum 2002(53), Schurmann 2004(54), Shulman 2002(55), Simon 2001(56), Simon 2006(57), Simon 2007(58), Speroff 1996(59), Speroff 2000(60), Speroff 2006(61), Speroff 2003(62), Stevenson 2010(63), Strickler 2000(64), Studd 1999(65), Utian 2001(66), Utian 2004(67), Utian 2009(68), Veerus 2008(69), Vestergaard 2003(70), von Holst 2000(71), von Holst 2002(72), Welton 2008(73), Wiklund 1993(74), Yang 2004(75)			
*reference not available			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	(standard dose) N= 39 n= 9316 12-260 weeks	SMD -0.64 (95%CI -0.74 to -0.53) SS in favour of estrogens Tau ² = 0.0818	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; uncertain or inadequate randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Vasomotor symptoms	(high dose) N= 9 n= 1399 12-52 weeks	SMD -0.50 (95%CI -0.61 to -0.39) SS in favour of estrogens Tau ² = 0	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; uncertain or inadequate randomization and allocation concealment; great loss to follow-up or differential loss to follow-up in half of studies Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Vasomotor symptoms	(low/ultralow dose) N= 53 n= 11694	SMD -0.55 (95%CI -0.61 to -0.48) SS in favour of estrogens Tau ² = 0.0344	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; uncertain or inadequate randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok

	Imprecision: ok
12-104 weeks	

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 39 RCT's gevonden waarin het effect van een standaarddosering van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

Oraal mestranol + norethisteron

Oraal quinestrol

Pleister voor transdermaal gebruik met estradiol +/- norethisteron of levonorgestrel

Oraal estradiol +/- norethisteron of dienogest

Intranasaal estradiol +/- MPA of progesteron

Transdermale gel met estradiol

Oraal CEE +/- MPA of bazedoxifen

Oraal synthetisch geconjugeerd oestrogeen

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Er werden 9 RCT's gevonden waarin het effect van een hoge dosis van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

Oraal mestranol + norethisteron

Oraal quinestrol

Oraal CEE

Oraal synthetisch geconjugeerd oestrogeen

Oraal estradiol

Pleister voor transdermaal gebruik met estradiol

Intranasale spray met estradiol + MPA

Vaginale ring met estradiol + progestine

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing, evenals het feit dat in de

helft van de studies een groot deel van de patiënten of een afwijkend deel van de patiënten uit het oog werden verloren.

Er werden 53 RCT's gevonden waarin het effect van een lage of ultralage dosis van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

Oraal quínestrol

Oraal piperazine-oëstron

Pleister voor transdermaal gebruik met estradiol +/- levonorgestrel

Oraal estradiol +/- norethisteron of levonorgestrel of norgestimaat of drospèrinon of dydrogèsteron

Intranasaal estradiol +/- MPA of progèsteron

Oraal verèsterd oestrogeen +/- methyltestostèron

Oraal CEE +/- MPA of bazedoxifen

Oraal synthetisch geconjugeerd oestrogeen

Transdermale gel of crème of spray met estradiol

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen verlichtte een standaarddosis oestrogeen de vasomotorische symptomen beter dan een placebo.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verlichtte een hoge dosis oestrogeen de vasomotorische symptomen beter dan een placebo.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verlichtte een lage tot ultralage dosis oestrogeen de vasomotorische symptomen beter dan een placebo.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.2 Oestrogeen vs. placebo voor de levenskwaliteit

Estrogen vs placebo for quality of life			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Alexandersen 2000(76), Bacchi-Modena 1997(13), Bachmann 2010(15), Baerug 1998(16), Baksu 2009(17), Bech 1998(19), Brunner 2005(77), Chung 1996(22), de Vrijer 1999(26), DeAloysio 2000(27), Derman 1995(28), Gelfand 2003(32), Haines 2003(78), Hassa 2010(35), Hays 2003(79), Jensen 1983(80), Jirapinyo 2003(81), Panay 2007(47), Pinkerton 2013(48), Polisseni 2013(49), Rebar 2000(51), Rigano 2001(82), Rovati 2000(52), Rozenbaum 2002(53), Saletu 1995(83), Simon 2007(58), Soares 2001(84), Speroff 2003(62), Stevenson 2010(63), Strickler 2000(64), Studd 1999(65), Utian 2009(68), von Holst 2000(71), von Holst 2002(72), Welton 2008(73), Wiklund 1993(74), Yang 2004(75)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
QoL	(standard dose) N= 26 n= 31263 12-104 weeks	SMD 0.55 (95%CI 0.41 to 0.69) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0954	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 uncertain or inadequate randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 majority of participants CEE+/-MPA; postmenopausal Imprecision: ok
QoL	(high dose) N= 5 n= 789 12-104 weeks	SMD 0.76 (95%CI 0.48 to 1.03) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0148	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 uncertain randomization, blinding and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
QoL	(low/ultralow dose) N= 17 n= 3507 12-104 weeks	SMD 0.36 (95%CI 0.27 to 0.45) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0628	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 uncertain allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 26 RCT's gevonden waarin het effect van een standaarddosis van een oestrogeentherapie op de levenskwaliteit vergeleken werd met dat van een placebo.

*In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:
pleister voor transdermaal gebruik met estradiol +/- levonorgestrel
oraal estradiol +/- norethisteron
intranasale spray met estradiol +/- MPA
oraal piperazine-oestron + norethisteron
pleister voor transdermaal gebruik met estradiol
oraal CEE +/- MPA
oraal CEE + of bazedoxifen*

De meeste deelnemers waren afkomstig uit de grote WHI- en WISDOM-studies, die beide CEE of CEE+MPA vergeleken met een placebo.

De meeste deelnemers waren afkomstig uit de grote WHI- en WISDOM-studies, waarin alleen postmenopauzale vrouwen opgenomen werden.

De meeste kleinere studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere verhulling van de toewijzing.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin het effect van een hoge dosis van een oestrogeentherapie op de levenskwaliteit vergeleken werd met dat van een placebo.

*In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:
oraal estradiol,
oraal estriol + norethisteron;
pleister voor transdermaal gebruik met estradiol,
intranasale spray met estradiol + MPA,
vaginale ring met estradiol + progestine.*

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere randomisatie, verhulling van de toewijzing en blinding.

Er werden 17 RCT's gevonden waarin het effect van een lage tot ultralage dosis van een oestrogeentherapie op de levenskwaliteit vergeleken werd met dat van een placebo.

*In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:
oraal estriol +/- norethisteron;
intranasale spray met estradiol +/- MPA,
oraal piperazine-oestron + norethisteron,
pleister voor transdermaal gebruik met estradiol,
oraal estradiol + norgestimaat;
transdermale gel met estradiol,
oraal CEE + of bazedoxifen;*

oraal estradiol + dydrogesteron

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit. De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere verhulling van de toewijzing.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde een** standaarddosis **oestrogeen** de **levenskwaliteit** beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde een** hoge dosis **oestrogeen** de **levenskwaliteit** beter dan een placebo.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde een** lage tot ultralage dosis **oestrogeen** de **levenskwaliteit** beter dan een placebo.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.3 Oestrogeen vs. placebo voor algemeen psychisch welzijn

Estrogen vs placebo for global psychological well-being			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Wiklund 1993(74), Derman 1995(28), Baerug 1998(16), Rozenbaum 2002(53), Speroff 2003(62), Haines 2003(78), Gelfand 2003(32), Yang 2004(75), Nielsen 2006(43), Simon 2007(58), Utian 2009(68), Bachmann 2010(15), Demetrio 2011(85), Pinkerton 2013(48)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
global psychological well-being	N= 14 n= 3386 12-104 weeks	SMD -0.26 (95%CI -0.40 to -0.13) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0395	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 uncertain allocation concealment, Consistency: ok Directness: -1 few perimenopausal Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 14 RCT's gevonden waarin het effect van een vorm van oestrogeentherapie op het algemeen psychisch welzijn vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

*Oraal estradiol +/- norethisteron;
 oraal estradiol + norgestimaat;
 pleister voor transdermaal gebruik met estradiol;
 neusspray met estradiol +/- progesteron;
 vaginale ring met estradiol + progestine;
 oraal CEE + MPA;
 transdermale gel met estradiol;
 oraal CEE + of bazedoxifen.*

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

Van 8 studies werd de methodologische kwaliteit als laag beoordeeld. Van 6 studies werd de methodologische kwaliteit als redelijk beoordeeld.

De belangrijkste methodologische problemen waren onzekere verhulling van de toewijzing.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen** het **algemeen psychisch welzijn** beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.4 Oestrogeen vs. placebo voor depressieve symptomen

Estrogen vs placebo for depressive symptoms			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Campbell 1977(21), Coope 1981(24), Wiklund 1993(74), Derman 1995(28), Saletu 1995(83), Bech 1998(19), Polo-Kantola 1999(50), Soares 2001(84), Speroff 2003(62), Gambacciani 2003(30), Rudolph 2004(86), Yang 2004(75), Onalan 2005(87), Pefanco 2007(88), Baksu 2009(17), Hassa 2010(35), Demetrio 2011(85), Polisseni 2013(49)			
Additional RCT: Gordon 2018(89)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Depressive symptoms	N= 18 n= 3386 12-156 weeks	SMD -0.36 (95%CI -0.53 to -0.20) SS in favour of estrogen Tau² = 0.0734	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 uncertain or inadequate randomization and allocation concealment. Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Clinically significant depressive symptoms	N=1 N=172 12 months	OR: 2.5 (95% CI 1.1 to5.7) SS in favour of estrogen	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 single study with inadequate allocation concealment, unbalanced dropout and selective reporting Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In een systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 18 RCT's gevonden waarin het effect van een hoge dosis van een oestrogeentherapie op de vasomotorische symptomen vergeleken werd met dat van een placebo.

*In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:
oraal CEE +/- MPA,
oraal piperazine-oestron,
pleister voor transdermaal gebruik met estradiol,
oraal estradiol +/- noresthisteron of dienogest of progesteron,
transdermale gel met estradiol,
vaginale ring met estradiol + progestine.*

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen de depressieve symptomen beter dan een placebo.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In een andere RCT door Gordon 2018 bij perimenopauzale en vroeg-postmenopauzale vrouwen zonder huidige majeure depressie werd het effect van transdermaal estradiol plus intermitterend gemicroniseerd progesteron op de incidentie van klinisch significante symptomen van depressie vergeleken met dat van een placebo.

De studie vertoonde ernstige methodologische problemen die ons vertrouwen in de resultaten beperken: de verhulling van de toewijzing was ontoereikend (de actieve pleisters verschilden van de placebopleisters), er was een grote en ongelijke drop-out (19,8% in de placebogroep en 26,7% in de groep met estradiol + progesteron) en er was een risico op vertekening als gevolg van selectieve rapportering.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen de klinisch significante depressieve symptomen beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.5 Oestrogeen vs. placebo voor de behandeling van depressie bij perimenopauzale vrouwen

Estrogen versus placebo for the treatment of depression in perimenopausal women			
Bibliography: Zhang 2023(90)			
Including: Schmidt 2000(91), De Novaes Soares 2001(92), Morgan 2005(93), Kulkarni 2018(94), Schmidt 2021(95)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Depressive mood	N= 5 n= 177 6-24 weeks	Std. Mean Difference -1.18 (-1.16 to -0.75) SS in favour of estrogen I ² = 38%	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 very small sample size Consistency: ok

	Directness: -1; short duration of studies, estrogen as add-on to antidepressant medication Imprecision: ok
--	---

In deze systematische review en meta-analyse door Zhang 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin oestrogeentherapie vergeleken werd met een placebo bij vrouwen met een depressie. Er werden subanalyses uitgevoerd voor studies bij perimenopauzale en bij postmenopauzale vrouwen.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin het effect van een oestrogeentherapie op depressie vergeleken werd met dat van een placebo bij perimenopauzale vrouwen.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

Pleister voor transdermaal gebruik met estradiol

Tibolon

Geconjugeerd oestrogeen

In twee van de studies werd oestrogeen gebruikt als aanvullende behandeling bij antidepressiva (oestrogeen + antidepressivum versus placebo + antidepressivum).

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: voor alle individuele studies waren de steekproeven erg klein (<50) en was de duur kort (6-24 weken).

Bij perimenopauzale vrouwen met een depressie verbeterde oestrogeen de depressieve stemming beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.6 Oestrogeen vs. placebo voor de behandeling van depressie bij postmenopauzale vrouwen

Estrogen versus placebo for the treatment of depression in postmenopausal women			
Bibliography: Zhang 2023(90)			
Including: Berlanga 2003(96), Morrison 2004(97), Rudolph 2004(98), Rasgon 2007(99), Karsidag 2012(100)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Depressive mood	N= 5 n= 360	Std. Mean Difference -0.40 (-0.92 to 0.11)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1; 1 study with high risk of bias due to deviation from the intended interventions,

	8-24 weeks	NS $I^2 = 78\%$	3 studies with very small sample sizes Consistency: -1 great heterogeneity Directness: -1; short duration of studies, estrogen as add-on to antidepressant medication Imprecision: ok
--	------------	--------------------	--

In deze systematische review en meta-analyse door Zhang 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin oestrogeentherapie vergeleken werd met een placebo bij vrouwen met een depressie. Er werden subanalyses uitgevoerd voor studies bij perimenopauzale en bij postmenopauzale vrouwen.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin het effect van een oestrogeentherapie op depressie vergeleken werd met dat van een placebo bij postmenopauzale vrouwen.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

Pleister voor transdermaal gebruik met estradiol

Tibolon

Oraal estradiol + dienogest

Oraal estradiol + norethisteron

In twee van de studies werd oestrogeen gebruikt als aanvullende behandeling bij antidepressiva (oestrogeen + antidepressivum versus placebo + antidepressivum).

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: in 3 van de individuele studies was de steekproef erg klein ($n < 50$) en alle studies waren van korte duur (6-24 weken). In één studie werd het risico op vertekening erg hoog geacht omdat er van de geplande interventie afgeweken werd.

Bij postmenopauzale vrouwen met een depressie verbeterde oestrogeen de depressieve stemming niet beter of slechter dan een placebo.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.7 Oestrogeen vs. placebo voor urogenitale atrofie

Estrogen vs placebo for urogenital atrophy			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Bachmann (d) 2009(101), Bachmann 2009(102), Bachmann 2008(103), Bech 1998(19), Cano 2012(104), Casper 1999(105), Chung 1996(22), Eriksen 1992(106), Foidart 1991(107), Freedman 2009(108), Haines 2009(34), Lee 2007(37), Lin 2011(38), Parsons 2003(109), Raghunandan 2010(110), Rozenbaum 2002(53), Schurmann 2004(54), Simon (SIP) 2008*, Simon 2007(58), Simunic 2003(111), Speroff 2003(62), Vestergaard 2003(70), von Holst 2000(71), Welton 2008(73)			
<i>*reference not available</i>			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Urogenital atrophy	(Vaginal estrogens vs placebo) N= 12 n= 3419 12-52 weeks	SMD -0.64 (95%CI -1.03 to -0.26) SS in favour of vaginal estrogen Tau ² = 0.1056	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 ; overall studies with uncertain randomization, allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Urogenital atrophy	(Nonvaginal estrogens (standard dose) vs placebo N= 6 n= 3600 12-260 weeks	SMD -0.32 (95%CI -0.47 to -0.18) SS in favour of estrogen Tau ² = 0.0159	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; uncertain or inadequate randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Urogenital atrophy	nonvaginal estrogens (low/ultralow dose) vs placebo N= 8 n= 1541 12-16 weeks	SMD -0.41 (95%CI -0.53 to -0.30) SS in favour of estrogens Tau ² = 0.0016	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 uncertain or inadequate randomization and allocation concealment. Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 12 RCT's gevonden waarin het effect van een vaginale oestrogeentherapie op de urogenitale atrofie vergeleken werd met dat van een placebo.

*In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:
gel of vaginaal pessarium met estriol,
vaginaal tablet of gel met estradiol,
vaginale crème met geconjugeerd oestrogeen,
vaginale ring met estradiol + progestine.*

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Er werden 6 RCT's gevonden waarin het effect van een standaarddosering van een niet-vaginale oestrogeentherapie op de urogenitale atrofie vergeleken werd met dat van een placebo.

*In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:
oraal estradiol +/- norethisteron,
pleister voor transdermaal gebruik met estradiol,
neusspray,
oraal CEE + MPA.*

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie of ontoereikende randomisatie en verhulling van de toewijzing. Van één grote studie (die de helft van de deelnemers omvatte) werd de methodologische kwaliteit als goed beoordeeld.

Er werden 8 RCT's gevonden waarin het effect van een lage of ultralage dosering van een niet-vaginale oestrogeentherapie op de urogenitale atrofie vergeleken werd met dat van een placebo.

*In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:
oraal estradiol + drospirenon,
transdermale gel of pleister met estradiol,
neusspray met estradiol,
oraal CEE.*

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere randomisatie of ontoereikende randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde vaginaal oestrogeen de urogenitale atrofie** beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **menopauzale vrouwen verlichtte een standaarddosis niet-vaginaal oestrogeen de urogenitale atrofie** beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **menopauzale vrouwen verlichtte een lage tot ultralage dosis niet-vaginaal oestrogeen de urogenitale atrofie** beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.8 Oestrogeen vs. placebo voor dyspareunie

Estrogen vs placebo for dyspareunia			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including: Campbell 1977(21), Eriksen 1992(106), Casper 1999(105), Vestergaard 2003(70), Speroff 2003(62), Simunic 2003(111), Parsons 2003(109), Dessole 2004(112), Simon (SIP) 2008*, Bachmann (Study 1) 2009(102), Freedman 2009(108), Gast 2009(31), Bachmann (Study 2) 2009(101), Cano 2012(104)			
<i>*reference not available</i>			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Dyspareunia	(Vaginal estrogens vs placebo) N= 10 n= 3205 12-52 weeks	SMD -0.54 (95%CI -0.73 to -0.34) SS in favour of vaginal estrogens Tau ² = 0.0726	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 overall studies with inadequate or uncertain randomization, allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 mostly postmenopausal women, use of conjugated estrogen in 4 studies Imprecision: ok
Dyspareunia	(oral estrogens vs placebo) N= 4 n= 1661 12-260 weeks	SMD -0.22 (95%CI -0.35 to -0.09) SS in favour of oral estrogens Tau ² = 0.0063	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 overall studies with inadequate or uncertain randomization, allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 mostly postmenopausal women, use of conjugated estrogen in 2 studies Imprecision: ok
Dyspareunia	(all estrogens vs placebo) N= 14 n= 4866 12-260 weeks	SMD -0.45 (95%CI -0.61 to -0.29) SS in favour of estrogens Tau ² = 0.0699	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 overall studies with inadequate or uncertain randomization, allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 mostly postmenopausal women, use of conjugated estrogen in 6 studies Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 14 RCT's gevonden waarin het effect van een vorm van oestrogeentherapie op de dyspareunie vergeleken werd met dat van een placebo.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen en oestrogeen/progestageen gebruikt:

Oraal CEE met of zonder MPA;

oraal estradiol + noresthisteronacetaat;

vaginale gel of ovules met estriol;

vaginale gel, tabletten of ring met estradiol;

vaginale crème met geconjugeerd oestrogeen.

De meeste vrouwen die in de studies opgenomen werden, waren postmenopauzaal.

De meeste studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren onzekere of ontoereikende randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oraal oestrogeen de dyspareunie beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde vaginaal oestrogeen de dyspareunie beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oraal of vaginaal oestrogeen de dyspareunie beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.9 Oestrogeen vs. placebo of geen interventie voor de seksuele functie

Estrogen versus placebo or no intervention for sexual function			
Bibliography: Meziou 2023(113)			
Including: Bumphenkiatikul 2020(114), Cruz 2015(115), Haines 2009(34), Hirschberg 2020(115), Lillemon 2022(116), Mac Bride 2014(117), MsFLASH VHT(118);(119);(120);(121), MsFLASH VMS(122);(123), REJOICE(124), Speroff 2003(62), Sun 2016(125), Verghese 2020(126), Wiklund 1993(127), Dayal 2005(128), Simon 2007(58), Strickler 2000(64)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Sexual function composite score	(estrogen versus control) N= 16 n= 2925 12 weeks- 52 weeks	Std. Mean Difference 0.16 (0.02 to 0.29) SS in favour of estrogen therapy $I^2 = 59\%$	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 more than half of studies have moderate to high risk of bias due to missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Sexual function composite score	(systemic estrogen therapy vs control) N= 6 n= 1095 12 weeks -	Std. Mean Difference 0.21 (0.02 to 0.41) SS in favour of estrogen therapy $I^2 = 56\%$	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; unclear randomization or allocation concealment in half of studies; 2 studies with high risk of incomplete outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Sexual function composite score	(vaginal estrogen therapy vs control) N= 10 n= 1830	Std. Mean Difference 0.12 (-0.07 to 0.31) NS $I^2 = 63\%$	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 majority of studies have moderate to high risk of bias due to missing outcome data Consistency: ok Directness: -1; only one study in 67 participants included perimenopausal patients, all others postmenopausal Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse door Meziou 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarop het effect van een behandeling met oestrogeen, oestrogeen plus progestageen, tibolon of SERM op de seksuele functie vergeleken werd met een placebo of geen interventie bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

Er werden 16 RCT's gevonden waarin het effect van een oestrogeentherapie op een samengestelde score voor de seksuele functie vergeleken werd met dat van een controlebehandeling. In 6 RCT's

werd een systemische oestrogeentherapie vergeleken met een controlebehandeling, en in 10 RCT's werd een vaginale oestrogeentherapie vergeleken met een controlebehandeling.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen gebruikt:

Vaginaal tablet met geconjugeerd oestrogeen

Vaginaal tablet met estradiol

Vaginale crème met estradiol

Vaginale crème met estriol

Oraal CEE

Oraal estradiol

Pleister voor transdermaal gebruik met een microdosis estradiol

Vaginale gel met estriol

Vaginale ring met estradiol

Vaginale gel of capsule met estradiol

Transdermale gel met estradiol

Vaginale crème met promestrieen

Vaginaal pessarium met estradiol

Pleister voor transdermaal gebruik met estradiol

In bijna alle studies met vaginaal oestrogeen werden alleen postmenopauzale vrouwen opgenomen.

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren het hoge aantal studies met een matig tot hoog risico op vertekening als gevolg van ontbrekende uitkomstgegevens. Bovendien waren de randomisatie of verhulling van de toewijzing in veel studies onduidelijk.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen de seksuele functie meer dan een placebo of geen interventie.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde systemisch oestrogeen de seksuele functie meer dan een placebo of geen interventie.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde vaginaal oestrogeen de seksuele functie niet meer of minder dan een placebo of geen interventie.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Update van het literatuuronderzoek

Vanwege het uitstel van de consensusconferentie werd een aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd. Er werd een nieuwe Cochrane systematische review geïdentificeerd (Lara 2023(129)) die

oestrogeen of SERM vergeleek met placebo voor seksuele functie bij peri- en postmenopauzale vrouwen. Deze Cochrane systematische review voerde een soortgelijke analyse uit als Meziou 2023(113). Er werden geen nieuwe RCT's geïdentificeerd. Aangezien er geen belangrijke verschillen in resultaten en conclusies waren, hebben we de resultaten van de Cochrane review hier niet gerapporteerd.

6.10 Oestrogeen plus progestageen vs. placebo of geen interventie voor de seksuele functie

Estrogen plus progestogen versus placebo or no intervention for sexual function			
Bibliography: Meziou 2023(113)			
Including: Davison 2013(130), KEEPS-Sexual(131), Nielsen 2006(43), Olmez 2017(121), Czarnecka 2000(132), Osmanagaoglu 2006(133), WISDOM(134)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Sexual function composite score	N= 7 n= 2432	Std. Mean Difference 0.11 (-0.07 to 0.29)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; larger studies with high risk of bias due to missing outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	12 weeks- 2years	NS I ² = 65%	

In deze systematische review en meta-analyse door Meziou 2023 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarop het effect van een behandeling met oestrogeen, oestrogeen plus progestageen, tibolon of SERM op de seksuele functie vergeleken werd met een placebo of geen interventie bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

Er werden 7 RCT's gevonden waarin het effect van een behandeling met oestrogeen plus progestageen op een samengestelde score voor de seksuele functie vergeleken werd met dat van een controlebehandeling.

In die studies werden verschillende vormen van oestrogeen plus progestageen gebruikt:

Oraal estradiol + norethisteron

Oraal estradiol + MPA

Oraal estradiol + drospirenon

Oraal estradiol + dienogest

Oraal CEE + progesteron

Oraal CEE + MPA

Pleister voor transdermaal gebruik met estradiol + oraal progesteron

Intranasale spray met oestrogeen + gemicroniseerd progestageen

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren de langere en grotere studies met een hoog risico op vertekening als gevolg van ontbrekende uitkomstgegevens.

Bij **menopauzale vrouwen verbeterde oestrogeen plus progestageen de seksuele functie** niet meer of minder dan een placebo of geen interventie.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Update van het literatuuronderzoek

Vanwege het uitstel van de consensusconferentie werd een aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd. Er werd een nieuwe Cochrane systematische review geïdentificeerd (Lara 2023(129)) die oestrogeen of SERM vergeleek met placebo voor seksuele functie bij peri- en postmenopauzale vrouwen. Deze Cochrane systematische review voerde een soortgelijke analyse uit als Meziou 2023(113). Er werden geen nieuwe RCT's geïdentificeerd. Aangezien er geen belangrijke verschillen in resultaten en conclusies waren, hebben we de resultaten van de Cochrane review hier niet gerapporteerd.

6.11 Intravaginaal DHEA vs. placebo bij postmenopauzale vrouwen met symptomen van vulvovaginale atrofie

Intravaginal DHEA vs placebo in postmenopausal women			
Labrie 2009(135), Archer 2015(136), Labrie 2015(137), Labrie 2016(138)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Change in severity score of most bothersome symptom* <i>*self-reported most bothersome symptom among vaginal dryness, vaginal and/or vulvar itching, and vaginal pain associated with sexual activity</i> <i>(severity score 0-3)</i>	N= 1 n= 108 12 weeks	Placebo: -0.6 ± 0.13 DHEA: -1.5 ± 0.14 P <0.0001 SS in favour of DHEA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 small single study with unclear randomization, allocation concealment and unclear risk of selective reporting Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Severity of dyspareunia (PO) <i>(severity score 0-3)</i>	N= 1 n= 187 12 weeks N= 1 n= 482 12 weeks	Placebo: -1.71 ± 0.11 DHEA 0.5%: -1.36 ± 0.12 p 0.013 SS in favour of DHEA Placebo: -1.06 DHEA: -1.42 p 0.0002 SS in favour of DHEA	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1; high exclusions in one study, selective reporting in other study Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Sexual function <i>(Change in Female Sexual Function Index total score)</i>	N= 1 n= 482	Placebo: 6.28 ± 0.68 DHEA: 8.85 ± 0.45 p 0.0006 SS in favour of DHEA	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 single study with high exclusion Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Participants with at least one adverse event	N= 1 n= 255	Placebo: 43.8% 0.50% DHEA: 52.9% <i>No statistical analysis</i>	Insufficient evidence

	12 weeks	

	N= 1 n= 482	Placebo: 42.8% DHEA: 47.9%
	12 weeks	<i>No statistical analysis</i>

We hebben 4 publicaties gevonden van 3 studies (Labrie 2009, Archer 2015, Labrie 2015, Labrie 2016) waarin het effect van een behandeling met intravaginaal DHEA (prasteron) 0,5% op de symptomen van vulvovaginale atrofie vergeleken werd met dat van een placebo bij postmenopauzale vrouwen.

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: er was een risico op vertekening door selectieve rapportering, en onduidelijke randomisatie en verhulling van de toewijzing in één van de studies.

Bij postmenopauzale vrouwen verlichtte intravaginaal DHEA het meest hinderlijke symptoom van vulvovaginale atrofie beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij postmenopauzale vrouwen verlichtte intravaginaal DHEA de dyspareunie beter dan een placebo.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij postmenopauzale vrouwen verbeterde intravaginaal DHEA de seksuele functie beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

*Er waren **onvoldoende bewijzen** om na te gaan of er met intravaginaal DHEA meer deelnemers met minstens één bijwerking waren dan met de placebo.*

6.12 Verschillende toedieningswijzen van oestrogenen voor de behandeling van menopauzale symptomen

Oral versus transdermal estrogen (+/- progestagen) for symptoms of menopause			
Bibliography: SR Grant 2015 (AHRQ)(1)			
Including : Good 1999(139); Parsey 2000(140); Polvani 1991(141); Serrano 2006(142); Studd 1995(143)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	N= 4 n= 823 12-52 weeks	NS (no meta-analysis performed; results of all individual RCTs were NS)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 overall studies with uncertain randomization and allocation concealment Consistency: ok Directness: -1 CEE only Imprecision: ok
Quality of life	N= 1 n= 300 26 weeks	Std. Mean Difference -0.03 (-0.23 to 0.18) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 single unblinded study with uncertain randomization and allocation concealment and great or unbalanced loss to follow-up Consistency: NA Directness: -1 CEE only Imprecision: ok
Global psychological well-being	N= 1 n= 104 52 weeks	Std. Mean Difference -0.00 (-0.39 to 0.39) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 single small study with uncertain allocation concealment Consistency: NA Directness: -1 CEE only Imprecision: ok
Sexual function	N= 1 n= 104 52 weeks	Std. Mean Difference 0.35 (-0.04 to 0.74) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 single small study with uncertain allocation concealment Consistency: NA Directness: -1 CEE only Imprecision: ok

In deze systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Grant 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's waarin hormoontherapieën (met inbegrip van oraal, transdermaal, vaginaal of nasaal toegediende oestrogeen- en oestrogeen/progestageentherapie), niet-hormonale behandelingen (zoals SSRI's/SNRI's, clonidine enz.) of vrij verkrijgbare behandelingen (zoals isoflavonen, zwarte zilverkaars) in eerstelijns-settings vergeleken werden met elkaar of met een placebo bij perimenopauzale of postmenopauzale vrouwen zonder vooraf bestaande aandoeningen.

Er werden 5 RCT's gevonden waarin oraal oestrogeen (met of zonder progestageen) rechtstreeks vergeleken werd met een vergelijkbare dosis van transdermaal oestrogeen (met of zonder progestageen) als behandeling van menopauzale symptomen.

In alle studies werd voor de orale toediening geconjugeerd paardenoestrogeen +/- MPA of dydrogesteron gebruikt.

In alle studies werd voor de transdermale toediening een pleister met estradiol (+/- MPA of dydrogesteron) gebruikt.

Alle studies waren van een lage methodologische kwaliteit: de belangrijkste problemen waren ontoereikende of onzekere randomisatie en verhulling van de toewijzing.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oraal oestrogeen (met of zonder progestageen) de vasomotorische symptomen niet meer of minder dan een vergelijkbare dosis transdermaal oestrogeen (met of zonder progestageen).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oraal oestrogeen (met progestageen) de levenskwaliteit niet meer of minder dan een vergelijkbare dosis transdermaal oestrogeen (met progestageen).

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oraal oestrogeen (met progestageen) het algemeen psychisch welzijn niet meer of minder dan een vergelijkbare dosis transdermaal oestrogeen (met progestageen).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij menopauzale vrouwen verbeterde oraal oestrogeen (met progestageen) de seksuele functie niet meer of minder dan een vergelijkbare dosis transdermaal oestrogeen (met progestageen).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.13 Tibolon vs. placebo bij postmenopauzale vrouwen

Opm.: deze tabel bevat informatie over de preventie van/het risico op chronische aandoeningen, zie hoofdstuk 8

Tibolone vs placebo: short- and long-term effects			
Bibliography: Formoso 2016(144) (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women)			
including Benedek-Jaszmann 1987(145), Berning 2000(146), Bouchard 2012(147), Cumming 2008(148), Gallagher 2001(149), Hudita 2003(150), Jacobsen 2012(151), Kenemans 2009(152), Kroiss 2015(153), Kubista 2007(154), Landgren 2002(155), Langer 2006(156), Meeuwssen 2002(157), Morais-Socorro 2012(158), Swanson 2006(159), Vieira 2009(160), Wender 2004(161), Ziaei 2010(162)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	N= 7 n= 1657	SMD (95% CI): -0.99 (-1.10 to -0.89) SS in favour of tibolone	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok Most of the studies with unclear selection bias, reporting bias, unclear or high attrition bias, 1 study with inappropriate blinding, high heterogeneity.
Vaginal dryness and painful sexual intercourse	N= 3 n= 3348	SMD (95% CI): -0.66[-0.9,-0.43] SS in favour of tibolone	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok 2 studies with unclear selection bias and reporting bias, high attrition bias in 1 study, inappropriate blinding in 1 study, high heterogeneity, most of the participants having had surgery for breast cancer.
Unscheduled bleeding	N= 9 n= 7814	617/3953 vs 242/3861 31% to 44% vs 18% OR (95 % CI): 2.79 (2.10 to 3.70) SS in favour of placebo	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok Most of the studies with unclear selection bias, several studies with unclear reporting bias, unclear or high attrition bias, most of the participants having had surgery for breast cancer or

			having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years.
Endometrial hyperplasia	N= 4 n = 4518	5/2485 vs 2/2033 OR (95% CI): 1.20 (0.23 to 6.25) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 1 study with high attrition bias, 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, most of the participants having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, low event rate
Endometrial cancer	N=9 n= 8504	16/4486 vs 5/4018 OR (95 % CI): 2.04 (0.79 to 5.24) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 Most of the studies with unclear selection bias, several studies with unclear reporting bias, unclear or high attrition bias, most of the participants having had surgery for breast cancer or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, wide CI, low event rate
Breast cancer	N= 4 n= 5500	11/2808 vs 23/2692 OR (95 % CI): 0.52 (0.221 to 1.25) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, most of the participants having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, wide CI, low event rate
Venous thromboembolic events	N= 5 n= 9176	12/5054 vs 12/ 4122 OR (95%CI): 0.85 (0.37 to 1.97) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, most of the participants having had surgery for breast cancer or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, low event rate
Cardiovascular events	N= 4 n= 8401	37/4202 vs 27/4199 OR (95 % CI): 1.38 (0.84 to 2.27)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok

		NS	Directness: -1 Imprecision: -1 2 studies with unclear selection bias, 1 study with unclear reporting bias, 1 study with unclear blinding, 1 study with high attrition bias, all participants having had surgery for breast cancer, having more than 70y and living in community or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, low event rate
Cerebrovascular events	N= 4 n= 7930	35/3967 vs 20/3963 OR (95 % CI): 1.74 (0.99 to 3.04) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -2 Imprecision: -1 2 studies with unclear selection bias, 1 study with unclear reporting bias, 1 study with unclear blinding, 1 study with high attrition bias, all participants having had surgery for breast cancer, having more than 70y and living in community or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study stopped for risk of stroke, 1 study with mean time from menopause =11 years, low event rate
Mortality	N= 4 n= 8242	98/4125 vs 93/4117 OR (95% CI): 1.06 (0.79 to 1.41) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok 2 studies with unclear selection bias and reporting bias, most of the participants having had surgery for breast cancer or having 60-85 y with low BMD or vertebral fractures, 1 study with mean time from menopause =11 years, low event rate

In de systematische review en meta-analyse door Formoso 2016 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid en veiligheid van tibolon geëvalueerd werden bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

In alle gevonden RCT's werden postmenopauzale vrouwen opgenomen (chirurgische of spontane menopauze) en in de meeste studies hadden alle of sommige deelnemers menopauzale symptomen.

Er waren 18 RCT's waarin tibolon vergeleken werd met een placebo.

De dosissen van oraal tibolon van 0,625 mg tot 5 mg per dag werden samengevoegd, meestal bedroeg de dosis 2,5 mg/d.

In 3 RCT's werden specifiek vrouwen met borstkanker onderzocht, en die werden opgenomen in de MA.

In twee van de grootste RCT's, die de resultaten voor meerdere uitkomsten sterk beïnvloed hebben, werden erg specifieke populaties opgenomen (patiënten met borstkanker of met osteoporose). De bevindingen van die studies kunnen slechts in beperkte mate toegepast worden op de algemene populatie van vrouwen die tibolon innemen voor menopauzale symptomen.

De follow-upperiode in de beschikbare RCT's varieerde tussen 12 weken en 3 jaar.

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan was de slechte rapportage van de studiemethoden. In de meeste studies was er onduidelijkheid over de verhulling van de toewijzing, de randomisatie en de rapportage van de uitkomsten. In de meeste studies was ook het risico op uitvalsvertekening en belangconflict hoog of onduidelijk.

De kwaliteit van de bewijzen werd verlaagd voor gebrek aan directheid als de opgenomen populatie vooral bestond uit vrouwen met borstkanker of vrouwen tussen 60 en 85 jaar oud met osteoporose. Hetzelfde geldt voor studies waarin patiënten opgenomen werden die ouder waren dan 70 jaar en in de gemeenschap leefden of patiënten die gemiddeld 11 jaar geleden in de menopauze gekomen waren. De resultaten in die populaties kunnen niet toegepast worden op de meer algemene populatie van menopauzale vrouwen. Ook de kwaliteit van bewijs met betrekking tot bepaalde bijwerkingen werd verlaagd als de event rates laag of zeer laag waren, wat tot onnauwkeurigheid leidde. Voor cerebrovasculaire accidenten was er ook een probleem met de schatting (die op de grens van de statistische significantie lag). Als gevolg daarvan werd de RCT die de meeste gegevens leverde en waarin vrouwen tussen 60 en 85 jaar oud met osteoporose 1,25 mg/d tibolon kregen, vroegtijdig stopgezet wegens een verhoogd risico op beroerte. Dit bewijs werd 2 niveaus verlaagd voor directheid.

Bij postmenopauzale vrouwen verbeterde tibolon de vasomotorische symptomen (optreden of via schaal) beter dan een placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij postmenopauzale vrouwen verbeterde tibolon de droge vagina en pijnlijke seksuele betrekkingen beter dan een placebo.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **postmenopauzale** vrouwen veroorzaakte **tibolon** meer **onregelmatig vaginaal bloedverlies** dan de placebo.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **endometriumhyperplasie** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **endometriumkanker** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **cardiovasculaire voorvallen** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er erg weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **cerebrovasculaire accidenten** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor de **mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.14 Tibolon vs. oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen

Tibolone vs estrogens: short- and long-term effects			
Bibliography: Formoso 2016(144) (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women) including Gupta 2013(163), Mendoza 2000(164)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	N= 2 n= 108	6/54 vs 5/54 OR (95 % CI): 1.23 (0.35 to 4.34) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 Both studies with inappropriate blinding, and high attrition bias. Selection bias and reporting bias are also unclear, all participants hysterectomized, two small study with low event rate

In de systematische review en meta-analyse door Formoso 2016 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid en veiligheid van tibolon geëvalueerd werden bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

In alle gevonden RCT's werden postmenopauzale vrouwen opgenomen (chirurgische of spontane menopauze) en in de meeste studies hadden alle of sommige deelnemers menopauzale symptomen.

Er werden slechts 3 kleine studies gevonden. Twee daarvan kwamen in aanmerking voor analyse en rekruteerden alleen vrouwen met een chirurgische menopauze. Daardoor zijn ze slechts in beperkte mate toepasbaar voor de algemene populatie van postmenopauzale vrouwen.

In beide studies werd een dosis van 2,5 mg/d tibolon gebruikt.

In de ene studie werd tibolon vergeleken met oraal CEE.

In de andere studie werd tibolon vergeleken met transdermaal 17 β -estradiol.

De follow-up bedroeg in beide studies 1 jaar.

In een van de studies werden ook de effecten op een droge vagina gerapporteerd, maar die werden niet opgenomen in dit rapport omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria ($n < 40$ /studiegroep).

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren ontoereikende blindering, hoge uitval en slechte rapportage van de studiemethoden, wat leidde tot vertekening op het vlak van onduidelijke selectie en rapportage. Er werd slechts twee studies opgenomen met lage event rates en bij vrouwen die een

hysterectomy ondergaan hadden. Als gevolg daarvan werden de niveaus van bewijs verlaagd voor directheid en onnauwkeurigheid.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogenen voor **vasomotorische symptomen (optreden of via schaal)** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

6.15 Tibolon vs. oestrogeen/progestageen (EPT) bij postmenopauzale vrouwen

Opm.: deze tabel bevat informatie over de preventie van/het risico op chronische aandoeningen, zie hoofdstuk 8

Tibolone vs EPT: short- and long-term effects			
Bibliography: Formoso 2016(144) (Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women)			
including Al-Azzawi 1999(165), Archer 2007(166), Baracat 2002(167), de Aloysio 1998(168), Doren 1999(169), Elfituri 2005(170), Hammar 1998(171), Hammar 2007(172), Hänggi 1997(173), Huber 2002(174), Kökçü 2000(175), Langer 2006(156), Mendoza 2002(176), Nappi 2006a(177), Nijland 2009(178), Osmanagaoglu 2006(133), Polisseni 2013(49), Roux 2002(179), Siseles 1995(180), Uygur 2005(181), Winkler 2000(182), Wu 2001(183), Ziaei 2010(162)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Vasomotor symptoms	N= 9 n= 1336	SMD (95 % CI): 0.17 (0.06 to 0.28) OR (95 % CI): 1.36 (1.11 to 1.66) SS in favour of EPT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: Imprecision: 5 trials with high attrition bias, 1 trial with inappropriate blinding and selection bias, most of other studies unclear for selection bias and reporting bias, large heterogeneity.
Vaginal dryness and painful sexual intercourse	N= 7 n= 1098	SD (95 %CI): 0.02 (-0.12 to 0.17) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok 5 trials with high attrition bias and 3 trials with inappropriate blinding, most of the studies with unclear reporting bias, CEE as

			comparator in most of the studies.
Unscheduled bleeding	N= 16 n= 6438	736/3205 vs 1533/3233 18% to 27% vs 47% OR (95 % CI): 0.32 (0.24 to 0.41) SS in favour of tibolone	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok 7 trials with high attrition bias and 4 trials with inappropriate blinding, most of the studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, high heterogeneity.
Endometrial hyperplasia	N= 5 n = 2846	0/1408 vs 3/1438 OR (95 % CI): 0.35 (0.05 to 2.21) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 3 trials with high attrition bias and 3 trials with inappropriate blinding, 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, wide CI, low event rate.
Endometrial cancer	N=5 n = 3689	2/1826 vs 1/1863 OR (95 % CI): 1.47 (0.23 to 9.33) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 3 trials with high attrition bias 2 studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, wide CI, low event rate.
Breast cancer	N= 5 n= 4835	17/2351 vs 10/2484 OR (95 % CI): 1.69 (0.78 to 3.67) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 4 trials with high attrition bias 3 studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, wide CI, low event rate.
Venous thromboembolic events	N= 4 n= 4529	1/2251 vs 5/2278 OR (95 % CI): 0.44 (0.09 to 2.14) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1

			Imprecision: -1 All trials with high attrition bias, 1 study with inappropriate blinding, 2 studies with unclear selection bias and reporting bias, CEE as comparator in most of the studies, wide CI, low event rate.
Cardiovascular events	N= 2 n= 3794	7/1884 vs 11/1910 OR (95 % CI): 0.63 (0.24 to 1.66) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 High attrition bias in 1 study and unclear selection bias and reporting bias in the other, CEE as comparator in all the studies, wide CI, low event rate.
Cerebrovascular events	N= 4 n= 4562	2/2265 vs 4/2297 OR (95 % CI): 0.76 (0.16 to 3.66) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -1 High attrition bias in 2 studies and unclear selection bias and reporting bias in 1 large trial, CEE as comparator in all the studies, wide CI, low event rate.
Mortality	N= 2 n= 970	1/485 vs 0/485 OR (95 % CI): (3.05 (0.12 to 75.2) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: ok Consistency: n.a. Directness: -1 Imprecision: -1 Unclear selection bias and reporting bias in 1 large trial, CEE as comparator in all the studies, wide CI, 1 assay with no event

In de systematische review en meta-analyse door Formoso 2016 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid en veiligheid van tibolon geëvalueerd werden bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

In alle gevonden RCT's werden postmenopauzale vrouwen opgenomen (chirurgische of spontane menopauze) en in de meeste studies hadden alle of sommige deelnemers menopauzale symptomen.

Er waren 23 RCT's waarin tibolon vergeleken werd met een combinatietherapie van oestrogeen en progestageen.

Daarin werden verschillende dosissen van tibolon gebruikt, maar meestal ging het om 2,5 mg/d.

In 10 studies werd tibolon vergeleken met geconjugeerde paardenoestrogenen (0,625 mg/d) + medroxyprogesteronacetaat (5 mg/d of 2,5 mg/d), in 1 studie werd een sequentieel schema gebruikt.

In 7 studies werd tibolon vergeleken met 17 β -estradiol (1 mg/d of 2 mg/d) + norethisteronacetaat (0,5 mg/d of 1 mg/d).

In 2 studies werd tibolon vergeleken met 17 β -estradiol (2 mg/d) in combinatie met een sequentiële behandeling met dydrogesteron (10 mg/d)

In 1 studie werd tibolon vergeleken met estradiol (2 mg/d) + estriol (1 mg/d) + norethindronacetaat (1 mg/d).

In 1 studie werd tibolon vergeleken met estradiolvaleraat (2 mg/d) + dienogest (2 mg/d)

In 1 studie werd tibolon vergeleken met gemicroniseerd estradiolvaleraat (2 mg/d) + norethisteron (0,7 mg/d).

In 4 studies werd een transdermale toediening gebruikt als comparator.

1 daarvan gebruikte een pleister met 17 β -estradiol (50 microgram/d) + sequentieel oraal dydrogesteron 10 mg/d, 1 gebruikte een pleister met 17 β -estradiol (50 microgram/d) + sequentieel oraal norethisteronacetaat (0,25 mg/d), 1 gebruikte een pleister met 17 β -estradiol (50 μ g/d) + oraal gemicroniseerd natuurlijk progesteron 200 mg tweemaal per week, 1 gebruikte een transdermale pleister met estradiol (50 microgr/d) + norethisteronacetaat (140 microgr/d)

De follow-upperiode in de beschikbare RCT's varieerde tussen 12 weken en 3 jaar.

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken.

Veel van de relevante studies in deze vergelijkingen vertonen uitvalsvertekening. In meerdere studies was het percentage uitval erg hoog. Aangezien dat betekenisvol kan zijn (vrouwen met een slechtere respons of meer bijwerkingen zullen vaker uitvallen), kan die uitval de validiteit van een studie tenietdoen. Andere problemen zijn een slechte rapportage van de methodologie, wat leidt tot onzekerheid over vertekening door selectie en rapportage en de aanwezigheid van belangenconflicten in bijna alle geïncludeerde studies.

Voor meerdere uitkomsten beperkte de grote mate van onnauwkeurigheid (lage event rates) ook het niveau van bewijs.

De kwaliteit van bewijs werd verlaagd wegens gebrek aan directheid als vooral CEE werd gebruikt als comparator aangezien CEE niet beschikbaar is in België en het moeilijk is om de resultaten te vergelijken met andere oestrogenen (gebrek aan direct vergelijkende studies).

Bij postmenopauzale vrouwen verbeterde tibolon de vasomotorische symptomen (optreden of via schaal) minder goed dan een combinatietherapie van oestrogeen en progestageen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was geen significant verschil tussen tibolon en een behandeling met oestrogeen-progestageen voor **droge vagina en pijnlijke seksuele betrekkingen** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij **postmenopauzale** vrouwen veroorzaakte **tibolon** **minder onregelmatig vaginaal bloedverlies** dan de behandeling met oestrogeen-progestageen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **endometriumhyperplasie** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **endometriumkanker** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er erg weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **cardiovasculaire voorvallen** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er erg weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **cerebrovasculaire accidenten** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er erg weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor de **mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

7 Niet-farmacologische maatregelen voor de behandeling van menopauzale symptomen. Samenvatting en conclusies van het literatuuroverzicht

7.1 Zwarte zilverkaars versus placebo voor de behandeling van menopauzale symptomen bij peri- en postmenopauzale vrouwen

Black cohosh vs placebo: menopausal symptoms			
Bibliography: Leach 2012(4) (Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms)			
including Amsterdam 2009(184), Frei-Kleiner 2005(185), Geller 2009(186), Jacobson 2001(187), Kronenberg 2009(188), Newton 2006(42), Osmers 2005(189), Pockaj 2006(190), Stoll 1987(191), Wuttke 2003(192)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Daily hot flush frequency	N= 3 n= 393	MD (95% CI): 0.07 (-0.43 to 0.56) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok unclear selection bias in 2 trials, high attrition and reporting bias in 2 trials, 1 study (1/3 part.) on women with history of breast cancer.
Hot flush intensity	N= 3 n= 214	MD (95% CI): 0.12 (-0.06 to 0.30) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok unclear selection bias in 3 trials, high attrition in 2 trials, high reporting bias in 2 trials, 1 study (1/2 part.) on women with history of breast cancer.
Daily frequency of night sweats	N= 1 n= 164	MD (95% CI): 0.27 (-0.16 to 0.70) p = 0.21 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -0.5 Consistency: n.a. Directness: ok Imprecision: -0.5 High dropout, unclear reporting bias, 1 study, small n participants and wide CI.
Vulvovaginal symptoms	N= 4	/	Insufficient data

Menopausal symptom score	N=4 n=357	SMD (95%CI): -0.10 (-0.32 to 0.11) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok Unclear selection bias in 3 studies, high attrition bias in 2 studies, high reporting bias in 1 study, unclear reporting bias in 3 studies.
Adverse effects	N=7 n=822	<u>Number of recorded events:</u> 194/430 (0.45 events/person) vs 195/392 (0.50 events/person) <u>Number of women experiencing adverse events:</u> 53/173 vs 50/171 RR (95%CI): 1.04 (0.82 to 1.32) (N=2, n=344) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Consistency: n.a. Directness: ok Imprecision: -1 Lack of methodological details in most of the trials. Low recorded number of adverse events, only 2 trials reported on number of women having adverse events.

In de systematische review en meta-analyse door Leach 2012 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid van zwarte zilverkaars geëvalueerd werd bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

Er werden 10 studies geselecteerd waarin zwarte zilverkaars vergeleken werd met een placebo bij vrouwen met een chirurgische of spontane menopauze, ongeacht de comorbiditeiten.

In één studie werden alleen vrouwen opgenomen met angstsymptomen, en in twee studies werden vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker opgenomen. Alle oraal toegediende monopreparaten van zwarte zilverkaars kwamen in aanmerking. Er waren verschillen in de formuleringen (delen van de plant, extractie, oplossing), de behandelingsduur (4 tot 52 weken) en de gebruikte dosissen (8 tot 160 mg).

In 4 studies werden ook de vulvovaginale symptomen geëvalueerd, maar de resultaten konden niet samengevoegd worden als gevolg van de heterogeniteit in geëvalueerde uitkomstmaten. Er werden geen individuele resultaten gerapporteerd voor vulvovaginale symptomen.

Voor de meeste van de geselecteerde studies ontbraken details over de methodologie. Een groot deel van het risico was te wijten aan het gebrek aan gedetailleerde informatie over de verhulling van de toewijzing, de randomisatie, de behandeling van onvolledige uitkomstgegevens, de rapportage van uitkomsten en terugtrekking van deelnemers. In meerdere studies waren er verschillen tussen de groepen wat het aantal terugtrekkingen en de redenen daarvoor betreft. In meerdere studies werden ook verschillen in de basiskennmerken van de patiënten waargenomen.

Voor meerdere uitkomsten beperkte de onverklaard hoge mate van heterogeniteit en grote mate van onnauwkeurigheid het niveau van bewijs. De kwaliteit van het bewijs werd verlaagd wegens gebrek aan directheid indien de gerekruteerde populatie vrij veel vrouwen met borstkanker omvatte,

aangezien de resultaten in die populatie niet veralgemeend kunnen worden naar alle menopauzale vrouwen.

Er was **geen significant verschil** tussen zwarte zilverkaars en placebo voor **de dagelijkse frequentie van warmteopwellingen**

bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen zwarte zilverkaars en placebo voor **de intensiteit van de warmteopwellingen**

bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen zwarte zilverkaars en placebo voor **de dagelijkse frequentie van het nachtelijk zweten** bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen zwarte zilverkaars en placebo voor **de score voor menopauzale symptomen** bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen zwarte zilverkaars en placebo voor het aantal **gemelde bijwerkingen en het aantal vrouwen dat bijwerkingen vertoonde** tijdens de peri- en de postmenopauze.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er waren **onvoldoende gegevens om het** effect van zwarte zilverkaars op de **vulvovaginale symptomen** te vergelijken met dat van een placebo.

7.2 Zwarte zilverkaars versus HST voor de behandeling van menopauzale symptomen bij peri- en postmenopauzale vrouwen

Black cohosh vs hormone therapy: menopausal symptoms			
Bibliography: Leach 2012(4) (Black cohosh (<i>Cimicifuga</i> spp.) for menopausal symptoms)			
including Bai 2007(193), Geller 2009(186), Lehmann-Willenbrock 1988(194), Nappi 2005(195), Newton 2006(42), Stoll 1987(191), Wuttke 2003(192)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Daily hot flush frequency	N= 2 n= N.A.	/	Insufficient data
Hot flush intensity	N= 2 n= N.A.	Not pooled <u>In Bai 2007:</u> n=238 MD (95% CI) : 0.07 (-0.10 to 0.24) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok Unclear selection bias, high attrition bias, unclear reporting bias, tibolone as comparator (not general HT), not pooled with a second study due to heterogeneity.
Daily frequency of night sweats	N= 1 n= 112	MD (95% CI): 0.93 (0.47 to 1.39) P < 0.0001 SS in favour of HT	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -0.5 Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: -0.5 High dropout, unclear reporting bias, 1 study, small n participants, comparison to CEE
Vulvovaginal symptoms	N= 2	/	Insufficient data
Menopausal symptom score	N=5 n= 468	SMD (95%CI): 0.32 (0.13 to 0.51) SS in favour of HT	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: Unclear selection bias in 1 study, unclear reporting bias in 5 studies, high attrition bias in 4 studies, inappropriate blinding in 1 study, most of the data with CEE as comparator, high heterogeneity.
Adverse effects	N=4 n=461	<u>Number of recorded events:</u>	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -1 Consistency: n.a.

	202/253 (0.80 events/person) vs 304/208 (1.46 events/person)	Directness: -1 Imprecision: -1 Lack of methodological details in most of the trials. Low recorded number of adverse events, only 1 small trial reported on n of women having adverse events. Tibolone or CEE as comparator for most of the data.
	No Statistic	

In de systematische review en meta-analyse door Leach 2012 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's waarin de werkzaamheid van zwarte zilverkaars geëvalueerd werd bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

Er werden 7 studies geselecteerd waarin zwarte zilverkaars vergeleken werd met hormoontherapie bij vrouwen met een chirurgische en/of spontane menopauze, ongeacht de comorbiditeiten.

Alle oraal toegediende monopreparaten van zwarte zilverkaars kwamen in aanmerking. Er waren verschillen in de formuleringen (delen van de plant, extractie, oplossing), de behandelingsduur (4 tot 52 weken) en de gebruikte dosissen (8 tot 160 mg).

Er was slechts 1 studie waarin zwarte zilverkaars vergeleken werd met tibolon 2,5 mg/d

In 3 studies werd tibolon vergeleken met oraal CEE (0,625 mg/d) + oraal medroxyprogesteron(2,5 mg/d).

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken werd met oraal CEE (1,25 mg/d).

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken werd met oraal CEE (Oestrofeminal, 0,3 mg, 2 caps/d).

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken werd met oraal estradiol + norethisteronacetaat per dag

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken werd met oraal estriol (1 mg/d).

In 1 studie werd zwarte zilverkaars vergeleken met transdermaal estradiol (25 µg/week) + sequentieel dihydrogesteron 10 mg/d.

In de meeste studies werd een combinatie van oestrogeen met progestageen gebruikt.

In 2 studies werden de dagelijkse frequentie van warmteopwellingen gerapporteerd, in 3 studies de intensiteit van de warmteopwellingen en in 2 studies werden ook de vulvovaginale symptomen geëvalueerd, maar de resultaten konden niet samengevoegd worden als gevolg van de heterogeniteit in geëvalueerde uitkomstmaten. Er werden geen individuele resultaten gerapporteerd voor vulvovaginale symptomen en slechts één studie naar de intensiteit van de warmteopwellingen voldeed aan onze inclusiecriteria.

Voor de meeste van de geselecteerde studies ontbraken details over de methodologie. Een groot deel van het risico was te wijten aan het gebrek aan gedetailleerde informatie over de verhulling van de toewijzing, de randomisatie, de behandeling van onvolledige uitkomstgegevens, de rapportage van uitkomsten en terugtrekking van deelnemers. In meerdere studies waren er verschillen tussen de groepen wat het aantal terugtrekkingen en de redenen daarvoor betreft. In meerdere studies werden ook verschillen in de basiskenmerken van de patiënten waargenomen.

Voor meerdere uitkomsten beperkte de onverklaard hoge mate van heterogeniteit en grote mate van onnauwkeurigheid het niveau van bewijs.

De kwaliteit van bewijs werd verlaagd wegens gebrek aan directheid als vooral CEE werd gebruikt als comparator aangezien CEE niet beschikbaar is in België en het moeilijk is om de resultaten te vergelijken met andere oestrogenen (gebrek aan direct vergelijkende studies).

Er was **geen significant verschil** tussen zwarte zilverkaars en placebo voor **de score voor menopauzale symptomen** bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij peri- en postmenopauzale vrouwen **verbeterde hormoontherapie de dagelijkse frequentie van nachtelijk zweten beter** dan zwarte zilverkaars.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Bij peri- en postmenopauzale vrouwen **verbeterde hormoontherapie de score voor menopauzale symptomen beter** dan zwarte zilverkaars.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Met zwarte zilverkaars werden 0,80 evenementen/persoon gemeld, ten opzichte van 1,46 evenementen/persoon voor hormoontherapie

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er waren **onvoldoende gegevens** om het effect van zwarte zilverkaars op de **dagelijkse frequentie van warmteopwellingen en de vulvovaginale symptomen** te vergelijken met dat van een placebo.

8 Hormoontherapie voor de primaire preventie van chronische aandoeningen. Samenvatting en conclusies van het literatuuroverzicht

8.1 Primaire preventie van chronische aandoeningen: alleen oestrogeen versus placebo.

8.1.1 Kanker

8.1.1.1 Borstkanker

Estrogen only versus placebo: breast cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial, EPAT Estrogen-only trial, ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Invasive breast cancer	N=1 n=10739 7.2 years (median)	104 (0.28%) vs. 135 (0.35%); HR, 0.79 (95% CI, 0.61 to 1.02); p=0.07 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up			
Invasive breast cancer	N=1 n=7645 6.6 years (median)	HR, 0.80 (95% CI, 0.58 to 1.11); p=0.19 NS	
Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=7645 10.8 years (median) postintervention	18 (0.037% annualized) vs. 32 (0.065% annualized); HR, 0.57 (95% CI, 0.32 to 1.02); p=0.06 NS	
Invasive breast cancer	N=1 n=9939 13.0 years (median)	168 (0.28% annualized) vs. 216 (0.35% annualized); HR, 0.79 (95% CI, 0.65 to 0.97); p=0.02 SS	
Cumulative follow-up	N=1 n=9939 20.7 years (median)	238 (0.30%) vs. 296 (0.37%); HR, 0.78 (95% CI, 0.65 to 0.93); p=0.005 SS	
Breast cancer mortality	N=1 n=7645 7.2 years (median)	4 (0.010% annualized) vs. 9 (0.023%); HR, 0.45 (95% CI, 0.14 to 1.46); p=0.17	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Intervention follow-up			

	NS	
Breast cancer mortality	N=1	22 (0.025% annualized) vs. 41
	n=9939	(0.046% annualized);
Cumulative follow-up	17.7 years	HR, 0.55 (95% CI, 0.33 to
	(median)	0.92); p=0.02
		SS
	N=1	30 (0.031%) vs. 46 (0.046%);
	n=9939	HR, 0.60 (95% CI, 0.37 to
	20.7 years	0.97); p=0.04
	(median)	SS

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst borstkanker. Er werden 4 RCT's gevonden (WHI, EPAT, ERA en EPEI). De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd, in de eerste plaats wegens de heterogeniteit in studieduur en in de definities van de incidentie van borstkanker. We vermelden hier alleen de resultaten van de WHI-studie omdat in de drie andere studies de follow-up kort was (2 tot 3 jaar) en alle vormen van borstkanker (en niet alleen invasieve) geëvalueerd werden. We geven hier de resultaten op aanvullende tijdstippen in de WHI-studie weer. De resultaten van de andere drie studies staan in [Bijlage 13.1.1 \(volledig rapport\)](#). Alle conclusies die hier weergegeven worden, hebben betrekking op de WHI-studie.

Invasieve borstkanker

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor de incidentie van invasieve borstkanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de incidentie van invasieve borstkanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** (median follow-up 6,6 jaar en 10,8 jaar).

Het risico op invasieve borstkanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **lager** met CEE dan met de placebo na een mediane **cumulatieve follow-up (studie en postinterventiefase)** van maximaal 20,7 jaar.

Mortaliteit door borstkanker

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **mortaliteit door borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Het risico op **mortaliteit door borstkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was lager met CEE dan met de placebo na een mediane cumulatieve follow-up **van 17,7 jaar en 20,7 jaar**.

8.1.1.2 Colorectale kanker

Estrogen only versus placebo: colorectal cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial, Multiethnic Cohort Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Colorectal cancer Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	65 (1.22%) vs. 58 (1.07%); HR, 1.15 (95% CI, 0.81 to 1.64); p=0.44 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=NR NR Cohort study	Currently use estrogen only: 214 vs. 903 (2.3% calculated); HR, 0.77 (95% CI, 0.66 to 0.89) SS	
Colorectal cancer Cumulative follow-up	N=1 n=10739 13 years (median)	HR, 1.13 (95% CI, 0.85 to 1.51); p=0.39 NS	
	N=1 n=85734 16 years Cohort study	Ever used estrogen only: 547 (1.2% calculated) vs. 903 (2.3% calculated); HR, 0.85 (95% CI, 0.76 to 0.94) SS	
Colorectal cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	16 (0.041% annualized) vs. 17 (0.043%); HR, 0.98 (95% CI, 0.50 to 1.95); p=0.96 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
	Colorectal cancer mortality Cumulative follow-up	N=1 n=10739 17.7 years (median)	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst colorectale kanker. Er werd één RCT (WHI) gevonden en de auteurs hebben ook een grotere prospectieve cohortstudie geselecteerd.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de incidentie van colorectale kanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

De review van Gartlehner 2022 omvatte een prospectieve cohortstudie, de 'multi-etnische cohortstudie', die deel uitmaakte van een grotere studie en waarin bij 85.734 postmenopauzale vrouwen het verband onderzocht werd tussen het gebruik van oestrogeen alleen en de incidentie van colorectale kanker. Het type oestrogeen werd niet vermeld maar de gegevens werden verzameld in de periodes 1999-2002 en 2003-2007. Uit de multi-etnische cohortstudie bleek dat huidig of vroeger gebruik van oestrogeen alleen gepaard ging met een lager risico op colorectale kanker.

8.1.1.3 Cervixkanker

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar en grote cohortstudies bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst cervixkanker. Er werden geen studies gevonden.

8.1.1.4 Endometriumkanker

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst endometriumkanker. Er werden 4 studies gevonden (ERA, EPAT, PEPI en ULTRA). In die studies hebben zich geen gevallen van endometriumkanker voorgedaan. In Gartlehner 2022 worden die resultaten niet besproken omdat bekend is dat onbeschermd oestrogeengebruik een risico op endometriumhyperplasie en -kanker met zich meebrengt.

8.1.1.5 Ovariumkanker

Estrogen only versus placebo: ovarian cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (Black Women's Health Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Ovarian cancer	N=1 n=7166 18 years	17 (0.7% calculated) vs. 61 (1.3% calculated) HR, 1.66 (95% CI, 0.90 to 3.07) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: ok. Observational data Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst endometriumkanker. Er werden geen RCT's gevonden. Er werd één prospectieve cohortstudie gevonden, de 'Black Women's health study' van Bethea 2017. Er zijn geen details beschikbaar over het gebruikte type oestrogeen.

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken: de belangrijkste daarvan waren een matig risico op vertekening als gevolg van verstoring en classificatie van interventies.

Na een follow-up van 18 jaar was er **geen verschil in de incidentie van ovariumkanker** tussen postmenopauzale vrouwen die ooit of die nooit oestrogeen gebruikt hadden.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.1.1.6 Longkanker

Estrogen only versus placebo: lung cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Lung cancer Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	62 (0.16% annualized) vs. 61 (0.16% annualized); HR, 1.05 (95% CI, 0.74 to 1.49); p=0.79 NS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

Lung cancer	N=1 n=9666	47 (0.20% annualized) vs. 53 (0.22% annualized);
Postintervention (after stopping study treatment)	6.6 years (median) postintervention	HR, 0.90 (95% CI, 0.61 to 1.34); p=0.61 NS
lung cancer	N=1 n=10739	109 (0.18% annualized) vs. 114 (0.18% annualized);
Cumulative follow-up	13.0 years (median)	HR, 0.98 (95% CI, 0.75 to 1.27); p=0.87 NS
Lung cancer mortality	N=1 n=NR	34 (0.08% annualized) vs. 33 (0.08% annualized);
Intervention and partial postintervention follow-up	7.9 years (mean)	HR, 1.07 (95% CI, 0.66 to 1.72); p=0.79 NS

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst longkanker. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **incidentie van longkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up van 7,2 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **incidentie van longkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** (median follow-up 6,6 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **incidentie van longkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,0 jaar.

8.1.1.7 Non-hodgkinlymfoom

Estrogen only versus placebo: Non-Hodgkin's lymphoma			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Non-Hodgkin's lymphoma Intervention follow-up	N=1 n=10685 7.2 years (median)	HR, 0.89 (95% CI, 0.56 to 1.42) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Short study duration for rare cancer Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Non-Hodgkin's lymphoma Cumulative follow-up	N=1 n=10685 12.9 years (median)	80 (0.117% annualized) vs. 80 (0.115% annualized); HR, 1.02 (95% CI, 0.74 to 1.39) NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst non-hodgkinlymfoom. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **incidentie van non-hodgkinlymfoom** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **incidentie van non-hodgkinlymfoom** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 12,9 jaar.

8.1.1.8 Totale mortaliteit door kanker

Estrogen only versus placebo: total cancer mortality			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	126 (0.33% annualized) vs. 136 (0.34% annualized); HR, 0.96 (95% CI, 0.75 to 1.22); p=0.72) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Non-Hodgkin's lymphoma Cumulative follow-up	N=1 n=10739 12.9 years (median)	424 (0.49% annualized) vs. 439 (0.49% annualized); HR, 0.99 (95% CI, 0.86 to 1.13); p=0.86 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst totale mortaliteit. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **totale mortaliteit** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **totale mortaliteit** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 12,9 jaar.

8.1.2 Cardiovasculaire aandoeningen

8.1.2.1 Coronaire hartziekte

Estrogen only versus placebo: coronary heart disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
coronary heart disease (CHD)	N=3 n=11310 2-7.2 years	203/5596 (3.6%) vs 219/5714 (4.0%) RR, 0.95 [95% CI, 0.79 to 1.14] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Overall CHD (nonfatal myocardial infarction or coronary death) Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	CEE vs placebo 201 (annualized 0.53%) vs. 217 (annualized 0.56%); HR, 0.95 (95% CI, 0.79 to 1.16) NS	
Overall CHD (nonfatal myocardial infarction or coronary death) Postintervention	N=1 n=7645 3.9 years (median) postintervention	HR, 0.97 (95% CI, 0.75 to 1.25) NS	
Overall CHD (nonfatal myocardial infarction or coronary death)	N=1 n=10739 13.0 years (median)	363 (0.60% annualized) vs. 393 (0.63% annualized); HR, 0.94 (95% CI, 0.82 to 1.09); p=0.43 NS	
Cumulative follow-up	N=1 n=10739 19.4 years (median)	521 (9.8% calculated) vs. 550 (10.1%); HR, 0.97 (95% CI, 0.86 to 1.09); p=NR NS	
All cardiovascular events Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years	877 (2.51% annualized) vs. 813 (2.24%); HR, 1.11 (95% CI, 1.01 to 1.22); p=0.03 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst coronaire hartziekte.

Er werden vier RCT's (EPAT, PEPI, WHI en ERA) gevonden waarin het risico op coronaire hartziekte (CHD) gerapporteerd werd. De auteurs hebben een meta-analyse uitgevoerd op basis van drie RCT's die genoeg op elkaar leken om samengevoegd te worden. Van de samengevoegde gegevens was 99% afkomstig uit de WHI-studie. De ERA-studie werd niet opgenomen omdat daar alleen vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico aan konden deelnemen. De resultaten voor de aanvullende uitkomsten (myocardinfarct, hartfalen, CHD-mortaliteit enz.) van de WHI-studie en de resultaten voor de aanvullende tijdstippen voor de hier weergegeven uitkomsten (WHI) zijn te vinden in [Bijlage 13.2.1 \(volledig rapport\)](#).

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor **coronaire hartziekte (CHD)** bij postmenopauzale vrouwen die een hysterectomie ondergaan hadden na een mediane interventie-follow-up van 2 tot 7,2 jaar.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **totale CHD** bij postmenopauzale vrouwen in de postinterventiefase (mediane follow-up 3,9 jaar) die tot 19,4 jaar lang duurde.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **totale CHD** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 19,4 jaar.

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar) was het **risico op 'alle cardiovasculaire voorvallen' hoger** met CEE dan met de placebo.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.1.2.2 Veneuze trombo-embolie

Estrogen only versus placebo: venous thromboembolism			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Venous thromboembolism Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	111 (2.1% calculated) vs. 86 (1.6%); HR, 1.32 (95% CI, 1.00 to 1.76); p=NR SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Venous thromboembolism Cumulative follow-up	N=1 n=9939 19.4 years (median)	270 (5.1% calculated) vs. 288 (5.3% calculated); HR, 0.97 (95% CI, 0.82 to 1.14); p=NR NS	
Deep vein thrombosis Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	85 (1.6%) vs. 59 (1.0%); HR, 1.48 (95% CI, 1.06 to 2.07); p=0.02 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Deep vein thrombosis Postintervention	N=1 n=7645 3.9 years postintervention	HR, 0.63 (95% CI, 0.41 to 0.98); p=0.003 SS	
Deep vein thrombosis Cumulative follow-up	N=1 n=9939 13.0 years	135 (0.22% annualized) vs. 133 (0.21%); HR, 1.05 (95% CI, 0.82 to 1.33); p=0.71 NS	
Pulmonary embolism Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	107 (0.17% annualized) vs. 96 (0.15%); HR, 1.15 (95% CI, 0.87 to 1.51); p=0.34 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Pulmonary embolism Cumulative follow-up	N=1 n=9939 13.0 years (median)	52 (0.14% annualized) vs. 39 (0.10%); HR, 1.35 (95% CI, 0.89 to 2.05); p=0.15 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst veneuze trombo-embolie.

Er werden drie RCT's (WHI, EPAT en ERA) gevonden waarin het risico op veneuze trombo-embolie gerapporteerd werd. De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd wegens de heterogeniteit in studieduur en uitkomstmaten. Aangezien er zich in de twee andere studies weinig of geen events voorgedaan hebben, worden hier alleen de resultaten van de WHI-studie weergegeven.

We geven hier de resultaten op aanvullende tijdstippen in de WHI-studie weer. De resultaten van de andere twee studies staan in [Bijlage 13.2.2 \(volledig rapport\)](#).

Veneuze trombo-embolie

Geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) verhoogden het **risico op veneuze trombo-embolie** ten opzichte van de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane cumulatieve follow-up van 19,4 jaar.

Diepe veneuze trombose

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar) was het **risico op diepe veneuze trombose hoger** met CEE dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** was het risico op **diepe veneuze trombose** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE dan met de placebo na een mediane follow-up van maximaal 3,9 jaar.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **diepe veneuze trombose** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,0 jaar.

Longembolie

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **longembolie** bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **longembolie** bij postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** (median follow-up 3,9 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **longembolie** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,0 jaar.

8.1.2.3 Beroerte

Estrogen only versus placebo: stroke			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Intervention followup	N=1 n=10739 7.2 years (median)	169 (3.2% calculated) vs. 129 (2.4%); HR, 1.35 (95% CI, 1.07 to 1.70); p=0.01 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Postintervention	N=1 n=7645 3.9 years postintervention	66 (0.36% annualized) vs. 77 (0.41%); HR, 0.89 (95% CI, 0.64 to 1.24); p=NR NS	
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Cumulative follow-up	N=1 n=10739 19.4 years (median)	399 (7.5% calculated) vs. 392 (7.2%); HR, 1.06 (95% CI, 0.92 to 1.22); p=NR NS	
Stroke mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	23 (0.060%) vs. 24 (0.060%); HR, 1.00 (95% CI, 0.57 to 1.78); p=0.99 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Stroke mortality Cumulative follow-up	N=1 n=10739 17.7 years (median)	126 (0.14%) vs. 132 (0.15%); HR, 0.98 (95% CI, 0.77 to 1.26); p=0.89 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst beroerte. Er werden 3 RCT's gevonden (WHI, EPAT en ERA). Er werd geen meta-analyse uitgevoerd wegens de heterogeniteit in studieduur en uitkomstmaten. We geven hier de resultaten van de WHI weer, in de andere twee RCT's hebben zich weinig of geen evenementen voorgedaan. Zie [Bijlage 13.2.3 \(volledig rapport\)](#) voor details.

Beroerte

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar) was het **risico op beroerte hoger** met CEE dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: *MATIGE* kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **beroerte** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane follow-up van 3,9 jaar.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **beroerte** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 19,4 jaar.

Mortaliteit door beroerte

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **sterfte door beroerte** bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **sterfte door beroerte** bij postmenopauzale vrouwen na een **cumulatieve** follow-up van 17,7 jaar.

8.1.2.4 Perifeer arterieel vaatlijden

Estrogen only versus placebo: peripheral arterial disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Peripheral arterial disease	N=1 n=10739 7.2 years	82/5310 vs. 62/5429; HR, 1.35 (95% CI, 0.97 to 1.88)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up		NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst perifeer arterieel vaatlijden. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **perifeer arterieel vaatlijden** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.1.3 Cognitie en dementie

8.1.3.1 Incidentie van dementie en lichte cognitieve stoornis

Estrogen only versus placebo: dementia and mild cognitive impairment			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHIMS Estrogen-only trial; WHIMS Estrogen-only trial, WHISCA Estrogen-only trial; WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Probable dementia	N=1 n=2947 5.2 years	28 (1.9%) vs. 19 (1.3%); cumulative HR, 1.49 (95% CI, 0.83 to 2.66); p=0.18 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	N=1 n=886 2.7 years	4 (0.9%) vs. 2 (0.4%); calculated RR, 2.08 (95% CI, 0.38 to 11.31); p=0.40 NS	
Mild cognitive impairment	N=1 n=2947 5.2 years	76 (5.2%) vs. 58 (3.9%); cumulative HR, 1.34 (95% CI, 0.95 to 1.89); NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	N=1 n=886 2.7 years	18 (4.1%) vs. 15 (3.3%); calculated RR, 1.25 (95% CI, 0.64 to 2.45); p=0.52 NS	
Probable dementia or Mild cognitive impairment	N=1 n=2947 5.2 years	93 (6.4%) vs. 69 (4.7%); cumulative HR, 1.38 (95% CI, 1.01 to 1.89); p=0.04 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up			
Alzheimer's disease or other dementia mortality	N=1 n=10739 7.2 years (median)	5 (0.013% annualized) vs. 6 (0.015%); HR, 0.90 (95% CI, 0.27 to 2.95); p=0.86 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Intervention follow-up			
Alzheimer's disease or other dementia mortality	N=1 n=NR 10.8 years postintervention	122 (0.25% annualized) vs. 169 (0.34%); HR, 0.73 (95% CI, 0.58 to 0.92); p=0.008 SS	
Postintervention			

Alzheimer's disease or other dementia mortality	N=1 n=10739 17.7 years (median)	278 (0.46% annualized) vs. 253 (0.41%); 127 (0.15% annualized) vs. 175 (0.20%); HR, 0.74 (95% CI, 0.59 to 0.94); p=0.01 SS
Cumulative follow-up		

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor aandoeningen aan de galblaas.

De resultaten voor de uitkomsten waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis werden verkregen uit de Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) en Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA). De WHIMS-studie is een substudie van de WHI-studie die beperkt was tot vrouwen die bij aanvang tussen 65 en 79 jaar oud waren en die geen waarschijnlijke dementie vertoonden. De WHISCA-studie was een bijstudie van de WHIMS-studie die 3 jaar na het begin van de WHI- en de WHIMS-studie begon en waarin de veranderingen in de domeinspecifieke cognitieve functies meer in detail geëvalueerd werden. De resultaten voor met dementie samenhangende mortaliteit werden verkregen uit de WHI-studie.

Waarschijnlijke dementie

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor waarschijnlijke dementie bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Lichte cognitieve stoornis

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst lichte cognitieve stoornis bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar) was het **risico** op 'waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis' **hoger** met CEE dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Met dementie samenhangende mortaliteit

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst sterfte door dementie bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** was het risico op mortaliteit door dementie bij postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE dan met de placebo na een mediane follow-up van 10,8 jaar.

Het risico op mortaliteit door dementie bij postmenopauzale vrouwen was **lager** met CEE dan met de placebo na een mediane **cumulatieve follow-up** van 17,7 jaar.

8.1.3.2 Algemene cognitieve functie

Estrogen versus placebo: global cognitive function			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHIMS Estrogen-only trial; WHISCA Estrogen-only trial; WHIMSY Estrogen-only trial; ULTRA Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global cognitive functioning At the end of intervention	N=1 n=2947 5.4 years (mean)	Mean difference in change from baseline, -0.26 (95% CI, -0.52 to 0.00); p=0.04 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision:
	N=1 n=1213 3.6 years	Mean decrement -0.092 (SE, 0.039); p=0.02 SS	
Global cognitive functioning Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=1213 2.4 years (mean) postintervention	Mean decrement -0.081 (SE, 0.047); p=0.09 NS	
	N=1 n=1326 7.2 years postintervention	37.67 (SE, 0.26) vs. 37.28 (SE, 0.27); p=NR NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst algemene cognitieve functie.

Er waren 4 RCT's (WHIMS, WHISCA, WHIMSY en ULTRA) waarin de algemene cognitieve functie beoordeeld werd met het 3MSE-onderzoek (Modified Mini-Mental State) of het TICS-m-onderzoek (Telephone Interview for Cognitive Status-modified). Er kon geen meta-analyse uitgevoerd worden door de heterogeniteit in tijdsplanning.

Er werd nagegaan of het behandelingseffect in de ULTRA-studie afhankelijk was van de algemene cognitieve score van de deelnemster bij aanvang, en er werden geen verschillen gezien. Zie [Bijlage 13.3.2 \(volledig rapport\)](#) voor details.

Op het einde van de interventiefase waren de cognitieve stoornissen groter met CEE dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de postinterventiefase was er geen verschil in algemene cognitieve functie tussen CEE en de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

8.1.3.3 *Andere maatstaven voor cognitie*

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werden vier RCT's gevonden (WHISCA, WHIMSY, UTRA en ELITE-Cog) waarin andere maatstaven van de cognitieve functie geëvalueerd werden (bv. ruimtelijk inzicht, verbale kennis, werkgeheugen enz.). De resultaten zijn te vinden in [Bijlage 13.3.3 \(volledig rapport\)](#). Er kon geen meta-analyse uitgevoerd worden door de heterogeniteit in uitkomstmaten. Voor de meeste uitkomsten werden geen verschillen waargenomen.

8.1.4 Fracturen

Estrogen only versus placebo: Fractures			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fractures - Total Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years	544 (1.53% annualized) vs. 767 (2.14% annualized); HR, 0.72 (95% CI, 0.64 to 0.80); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=205 3.2 years	Calculated RR, 0.42 (95% CI, 0.17 to 1.04); p=0.06 NS	
Fractures - Total Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=9666 4.3 years (mean) postintervention	321 (3.11% annualized) vs. 378 (3.69% annualized); HR, 0.85 (95% CI, 0.73 to 0.98); p=0.03 SS	
Fractures – Hip Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years	48 (0.13% annualized) vs. 74 (0.19% annualized); HR, 0.67 (95% CI, 0.46 to 0.96); p=0.03 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Fractures – Hip Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=9666 3.9 years postintervention	66 (0.36% annualized) vs. 53 (0.28% annualized); HR, 1.27 (95% CI, 0.88 to 1.82); p=NR NS	
Fractures – Hip Cumulative follow- up	N=1 n=7645 19.4 years	208 (3.9% calculated) vs. 229 (4.2% calculated); HR, 0.92 (95% CI, 0.76 to 1.11); p=NR NS	
Fractures - Vertebral Intervention follow-up	N=1 n=205 3.2 years	44 (0.12% annualized) vs. 70 (0.18% annualized); HR, 0.64 (95% CI, 0.44 to 0.93); p=0.02 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst fracturen. Er werden 2 RCT's (WHI en ERA) gevonden waarin het risico op fracturen gerapporteerd werd. De resultaten voor de aanvullende tijdstippen in de WHI-studie die hier niet gerapporteerd worden, staan in [Bijlage 13.4 \(volledig rapport\)](#).

Fracturen

In de WHI-studie was het risico op fracturen lager op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar). In de kleinere en kortere ERA-studie (3,2 jaar) werden minder fracturen waargenomen dan met de placebo, maar het verschil was niet statistisch significant.

Op het einde van de interventiefase (median follow-up van 7,2 jaar) was het risico op fracturen **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** was het risico op fracturen bij postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE dan met de placebo na een gemiddelde follow-up van 4,3 jaar.

Heupfracturen

Op het einde van de interventiefase (median follow-up van 7,2 jaar) was het risico op heupfracturen **lager** met CEE dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** na een median follow-up van **3,9 jaar**.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen na een gemiddelde **cumulatieve** follow-up van 19,4 jaar.

Wervelfracturen

Op het einde van de interventiefase (median follow-up van 7,2 jaar) was het risico op wervelfracturen **lager** met CEE dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.1.5 Diabetes

Estrogen only versus placebo: diabetes			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes Intervention follow-up	N=1 n=9917 7.2 years (median)	449 (1.34% annualized) vs. 527 (1.55% annualized); HR, 0.86 (95% CI, 0.76 to 0.98); p=0.02 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Diabetes is self-reported Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Diabetes Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=NR 6.6 years (median) Postintervention	323 (1.64% annualized) vs. 306 (1.54% annualized); HR, 1.07 (95% CI, 0.92 to 1.25); p=0.39 NS	
Diabetes cumulative follow- up	N=1 n=9917 13.0 years (median)	772 (1.45% annualized) vs. 833 (1.55% annualized); HR, 0.94 (95% CI, 0.85 to 1.04); p=0.22 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst diabetes. De WHI was de enige studie waarin de incidentie van diabetes gerapporteerd werd bij vrouwen die bij aanvang geen behandeling voor diabetes kregen. De incidentie van diabetes werd door de patiënte zelf gerapporteerd en werd gedefinieerd als een nieuwe diagnose door een arts, gevolgd door een behandeling met orale antidiabetica of insuline.

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 7,2 jaar) was het risico op diabetes **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de postinterventiefase was er na een mediane follow-up van 6,6 jaar **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de incidentie van diabetes bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden.

8.1.6 Aandoeningen aan de galblaas

Estrogen only versus placebo: Gallbladder disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global gallbladder disease Intervention follow-up	N=1 n=8376 7.1 years (mean)	461 (1.64% annualized) vs. 312 (1.06% annualized); HR, 1.55 (95% CI, 1.34 to 1.79); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok gallbladder disease is self-reported Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Gallbladder disease Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=8376 6.6 years (median) Postintervention	57 (1.65% annualized) vs. 61 (1.66% annualized); HR, 0.98 (95% CI, 0.68 to 1.41); p=0.92 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor aandoeningen aan de galblaas. Er werden 2 RCT's (WHI en PEPI) gevonden waarin het risico op aandoeningen aan de galblaas gerapporteerd werd. De definitie van aandoeningen aan de galblaas was onduidelijk in PEPI, in WHI was algemene aandoening aan de galblaas een door de patiënte zelf gerapporteerd evaluatiecriterium dat alle acute of chronische ontstekingen van de galblaas en alle stenen in de galblaas of galwegen omvatte.

In de kleinere PEPI-studie was het aantal evenementen erg laag. We presenteren hier alleen de resultaten van de WHI-studie. De resultaten voor de andere uitkomsten (WHI-studie) en de resultaten van de PEPI-studie staan in [Bijlage 13.6 \(volledig rapport\)](#).

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 7,2 jaar) **was het risico op aandoeningen aan de galblaas hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **aandoeningen van de galblaas** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane **postinterventie-follow-up van 6,6 jaar**.

8.1.7 Urine-incontinentie

Estrogen only versus placebo: urinary incontinence			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial; ULTRA)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weekly total urinary incontinence Intervention follow-up	N=1 n=6767 1 year	773 (22.6% annualized) vs. 499 (14.0% annualized); HR, 1.61 (95% CI, 1.46 to 1.79); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Urinary incontinence is self-reported Consistency: ok Smaller ULTRA trial: NS Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=239 2 years	39.0% vs. 36.8%; OR, 1.2 (95% CI, 0.7 to 2.2); p=0.74 NS	
Weekly total urinary incontinence Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=5644 6.6 years (median) postintervention	HR, 1.24 (95% CI, 1.13 to 1.35); p<0.001 SS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst urine-incontinentie. Er werden 2 RCT's (WHI en ULTRA) gevonden. We geven hier de resultaten weer voor de uitkomst 'totale wekelijkse urine-incontinentie'. In beide studies wordt urine-incontinentie gedefinieerd als minstens een episode per week. In de WHI-studie was het risico op urine-incontinentie hoger na 1 jaar, en in de kleinere ULTRA-studie werd geen verschil gezien na 2 jaar. In de WHI-studie werden ook verschillende subtypes van urine-incontinentie geëvalueerd. Meer details zijn te vinden in [Bijlage 13.7 \(volledig rapport\)](#).

Na een follow-up van 1 jaar was het **risico op urine-incontinentie hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIG kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Het **risico** op urine-incontinentie bij postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE dan met de placebo na een mediane **postinterventie-follow-up van 6,6 jaar**.

8.1.8 Levenskwaliteit

Estrogen only versus placebo: quality of life			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Quality of life Intervention follow-up	N=1 n=10739	Physical functioning: NS Physical role: NS Bodily pain: NS General health: NS Vitality: NS Mental health: NS Social functioning: SS 85.8 vs. 86.9; p=0.01 Emotional role: SS 81.0 vs. 82.2; p=0.04	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst levenskwaliteit. De WHI-studie was de enige studie waarin over de levenskwaliteit gerapporteerd werd. De levenskwaliteit werd geëvalueerd met de SF-36 (Short Form Health Survey).

De postmenopauzale vrouwen in de WHI-studie hadden vergelijkbare scores op alle items van de SF-36, behalve voor emotionele rol en sociaal functioneren. Voor die items hadden de vrouwen die een placebo kregen statistisch significant hogere scores dan de vrouwen die met oestrogeen alleen behandeld werden.

Algemeen genomen was er **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor levenskwaliteit bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 7,2 jaar).

GRAAD: MATIG LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.1.9 Astma

Estrogen only versus control: Asthma			
Bibliography: Shah 2021(196)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Asthma	N=1 n=353173 17 years	Previous users vs non-users Adjusted HR 0.89 (95% CI : 0.84-0.95) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 No consistent results with other studies not included in this report.
		Current users vs non-users Adjusted HR 0.80 (95% CI : 0.73-0.87) SS	Directness: -1 Type of HT not specified. Possibly mostly CEE? Imprecision: ok +1 for dose-response association between duration of HT use and onset of asthma

De AHRQ-review van Garthlehner 2022 vermeldt in hun appendix van in aanmerking komende observationele studies twee studies met astma als uitkomst. Dit wordt niet verder onderzocht in hun review zonder hiervoor een reden te geven. Wij hebben één van de studies hier opgenomen en de andere studie in ons rapport uitgesloten vanwege de onderzochte populatie (vrouwen met astma). De grote retrospectieve cohortstudie van Shah 2021 vergeleek het gebruik van hormoontherapie met controles bij vrouwen uit eerstelijnspraktijken. Details zijn te vinden in Bijlage 13.9 (volledig rapport). De analyse was gecorrigeerd voor confounders, waaronder leeftijd, roken, Charlson Comorbidity Index score en BMI. Er werd geen aparte analyse uitgevoerd voor de toedieningsweg van HT vanwege inconsistente documentatie.

Het gebruik van hormoontherapie met alleen oestrogenen werd geassocieerd met een **lager risico** op het ontwikkelen van **astma** in vergelijking met niet-gebruikers bij vrouwen in de menopauze na 17 jaar follow-up.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.1.10 COPD

Estrogen only versus placebo: COPD			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
COPD incidence	No eligible studies		Insufficient data
COPD mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	6 (0.016% annualized) vs. 8 (0.020% annualized); HR, 0.76 (95% CI, 0.26 to 2.20); p=0.62 NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
COPD mortality Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=NR 10.8 years (median) Postintervention	77 (0.16% annualized) vs. 71 (0.14% annualized); HR, 1.09 (95% CI, 0.79 to 1.51); p=0.60 NS	
COPD mortality cumulative follow- up	N=1 n=10739 17.7 years (median)	83 (0.095% annualized) vs. 79 (0.088% annualized); HR, 1.07 (95% CI, 0.78 to 1.45); p=0.68 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst COPD. Er waren geen geschikte studies waarin de incidentie van COPD gerapporteerd werd. In de WHI-studie werden wel gegevens verzameld over de mortaliteit door COPD.

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor de **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up van 7,2 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden in de **postinterventiefase** (median follow-up van 10,8 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden na een mediane **cumulatieve** follow-up van 17,7 jaar.

8.1.11 Algemene mortaliteit

Estrogen only versus placebo: all-cause mortality			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial; ELITE-Cog; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality Intervention follow-up	N=3 n=11587 2 - 7.2 years	RR, 1.04 [95% CI, 0.89 to 1.21) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
All-cause mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 7.2 years (median)	300 (5.6%) vs. 297 (5.5%); HR, 1.04 (95% CI, 0.89 to 1.22); p=NR NS	
All-cause mortality Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=7645 3.9 years (mean)	277 (1.47% annualized) vs. 284 (1.48% annualized); HR, 1.00 (95% CI, 0.84 to 1.18); p=NR NS	
	N=1 n=7645 10.8 years (median)	1,204 (2.48% annualized) vs. 1,331 (2.69%); HR, 0.92 (95% CI, 0.85 to 0.99); p=0.03 NS	
All-cause mortality Cumulative follow- up	N=1 n=9939 10.7 years (mean)	577 (1.02% annualized) vs. 581 (1.00% annualized); HR, 1.02 (95% CI, 0.91 to 1.15); p=NR NS	
	N=1 n=9939 13.0 years (median)	704 (1.14% annualized) vs. 725 (1.14% annualized); HR, 0.99 (95% CI, 0.90 to 1.10); p=0.92 NS	
	N=1 n=9939 17.7 years (median)	1,505 (1.73% annualized) vs. 1,630 (1.83% annualized); HR, 0.94 (95% CI, 0.88 to 1.01); p=0.11 NS	
	N=1 n=9939 19.4 years (median)	1,899 (35.8% calculated) vs. 2,004 (36.9% calculated); HR, 0.97 (95% CI, 0.91 to 1.03); p=NR NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst algemene mortaliteit. Er werden 3 RCT's (WHI, ELITE-Cog en ERA) gevonden waarin de algemene mortaliteit gerapporteerd werd. De duur van behandeling in die studies ging van 2 tot 7,2 jaar. Er werd een meta-analyse uitgevoerd van de resultaten op het einde van de interventie. Van alle evenementen was 97% afkomstig uit de WHI-studie. De tabel geeft de resultaten van de meta-analyse weer, samen met gegevens van de WHI-studie om ook de resultaten op lange termijn te hebben.

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor de **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de algemene mortaliteit bij postmenopauzale vrouwen na een mediane postinterventie-follow-up van 10,8 jaar en na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 19,4 jaar.

8.2 Primaire preventie van chronische aandoeningen: oestrogeen plus progestageen versus placebo.

8.2.1 Kanker

8.2.1.1 Borstkanker

Estrogen + Progestin vs placebo: breast cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, EPHT Estrogen plus progestin trial, ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, WISDOM Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Invasive breast cancer Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	206 (0.43% annualized) vs. 155 (0.35% annualized); HR, 1.24 (95% CI, 1.01 to 1.53); p=0.04 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Invasive breast cancer Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=12788 2.4 years (median)	HR, 1.27 (95% CI, 0.91 to 1.78) NS	
	N=1 n=12788 8.2 years (median)	228 (0.43% annualized) vs. 168 (0.33% annualized); HR, 1.32 (95% CI, 1.08 vs. 1.61); p=0.007 SS	
Invasive breast cancer Cumulative follow-up	N=1 n=16608 19.4 years (median)	574 (6.7% calculated) vs. 432 (5.3% calculated); HR, 1.28 (95% CI, 1.13 to 1.45); p=NR SS	
Breast cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	5 (0.010% annualized) vs. 4 (0.009%); HR, 1.08 (95% CI, 0.29 to 4.03); p=0.91 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Breast cancer mortality Cumulative follow-up	N=1 n=16608 20.3 years (median)	71 (0.045%) vs. 53 (0.035%); HR, 1.35 (95% CI, 0.94 to 1.95); p=0.11 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst borstkanker.

Er werden 6 RCT's gevonden waarin de incidentie van borstkanker gerapporteerd werd. De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd, in de eerste plaats wegens de heterogeniteit in studieduur en in de definities van de incidentie van borstkanker. Slechts in 2 studies (WHI en HERS) werden de vrouwen meer dan 4 jaar lang gevolgd, en alleen in de WHI werd het risico op invasieve borstkanker (vs. alle vormen van borstkanker) gerapporteerd. We presenteren hier alleen de resultaten van de WHI-studie. De resultaten op aanvullende tijdstippen in de WHI-studie die hier niet weergegeven worden en de resultaten van de andere drie RCT's zijn te vinden in [Bijlage 13.11.1 \(volledig rapport\)](#). De mortaliteit door borstkanker werd alleen gerapporteerd in de WHI.

Invasieve borstkanker

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op invasieve borstkanker **hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de postinterventiefase was er **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de incidentie van invasieve borstkanker na een median follow-up van 2,4 jaar en was er een **hoger risico** op invasieve borstkanker na een median follow-up van 8,2 jaar.

Het risico op invasieve borstkanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo na een **cumulatieve** follow-up van 19,4 jaar.

Mortaliteit door borstkanker

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst sterfte door borstkanker bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst sterfte door borstkanker bij postmenopauzale vrouwen na een **cumulatieve** follow-up van 20,3 jaar.

8.2.1.2 Colorectale kanker

Estrogen + Progestin vs placebo: colorectal cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, WISDOM Estrogen plus progestin trial, EMS Estrogen plus progestin trial, Multiethnic Cohort Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Colorectal cancer	N=1 n=16608 5.6 years (median)	50 (0.59%) vs. 75 (0.93%); HR, 0.62 (95% CI, 0.43 to 0.89); p=0.009 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	N=1 n=NR NR Cohort study	Currently use estrogen plus progestin: 214 vs. 903 (2.3% calculated); HR, 0.72 (95% CI, 0.62 to 0.84) SS	
Colorectal cancer	N=1 n=15747 8.2 years (median) postintervention	HR, 0.97 (95% CI, 0.70 to 1.33); p=0.83 NS	
Postintervention follow-up			
Colorectal cancer	N=1 n=16608 13.2 years (median)	HR, 0.80 (95% CI, 0.63 to 1.01); p=0.06 NS	
Cumulative follow-up	N=1 n=85734 16 years Cohort study	Ever used estrogen plus progestin: 405 vs. 903 (2.3% calculated); HR, 0.76 (95% CI, 0.68 to 0.86) SS	
Colorectal cancer mortality	N=1 n=16608 5.6 years (median)	11 (0.022% annualized) vs. 12 (0.026%); HR, 0.87 (95% CI, 0.38 to 1.98); p=0.74 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Intervention followup			
Colorectal cancer mortality	N=1 n=16608 17.7 years (median)	53 (0.037% annualized) vs. 50 (0.037%); HR, 1.01 (95% CI, 0.69 to 1.49); p=0.96 NS	
Cumulative follow-up			

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst colorectale kanker. Er werden 4 RCT's gevonden (WHI, EMS, HERS en WISDOM). Er werd geen meta-analyse uitgevoerd. We vermelden hier alleen de resultaten van de WHI-studie omdat de drie andere studies van korte duur waren en er daarin weinig of geen gevallen van colorectale kanker gerapporteerd werden. We geven hier de resultaten op aanvullende tijdstippen in de WHI-studie weer. De resultaten van de andere drie studies staan in [Bijlage 13.11.2 \(volledig rapport\)](#).

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op invasieve colorectale kanker **lager** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de mortaliteit door colorectale kanker bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die een hysterectomie ondergaan hadden op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

De review van Gartlehner 2022 omvatte een prospectieve cohortstudie, de 'multi-etnische cohortstudie', die deel uitmaakte van een grotere studie en waarin bij 85.734 postmenopauzale vrouwen het verband onderzocht werd tussen het gebruik van oestrogeen plus progestageen en de incidentie van colorectale kanker. Het type oestrogeen werd niet vermeld maar de gegevens werden verzameld in de periodes 1999-2002 en 2003-2007. Uit de multi-etnische cohortstudie bleek dat huidig of vroeger gebruik van oestrogeen plus progestageen gepaard ging met een **lager risico** op colorectale kanker.

8.2.1.3 Cervixkanker

Estrogen + Progestin vs placebo: cervical cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cervical cancer	N=1 n=16608 5.6 years (median)	8 (0.09%) vs. 5 (0.06%); HR, 1.44 (95% CI, 0.47 to 4.42) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: -1
Intervention follow-up			

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor cervixkanker. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van cervixkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 5,6 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.2.1.4 Endometriumkanker

Estrogen + Progestin vs placebo: endometrial cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial, Danish Sex Hormone Register Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endometrial cancer	N=1 n=16608 5.6 years (median)	27 (0.32%) vs. 30 (0.37%); HR, 0.83 (95% CI, 0.49 to 1.40); p=0.49 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 Short study duration for a rare cancer Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	N=1 n=2763 4.1 years (mean)	2 (0.14%) vs. 5 (0.36%); HR, 0.39 (95% CI, 0.08 to 2.02); p=0.26 NS	
Endometrial cancer	N=1 n=15747 8.2 years (median) postintervention	41 (0.08% annualized) vs. 65 (0.13% annualized); HR, 0.59 (95% CI, 0.40 to 0.88); p=0.008 SS	
Postintervention			

Endometrial cancer Cumulative follow-up	N=1 n=16608 13.2 years (median)	66 (0.06% annualized) vs. 95 (0.10% annualized); HR, 0.65 (95% CI, 0.48 to 0.89); p=0.007 SS
	N=1 n=2763 6.8 years (mean)	HR, 0.25 (95% CI, 0.05 to 1.18); p=0.08 NS

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor cervixkanker. Er zijn 2 RCT's waarin de incidentie van endometriumkanker ingeschat werd: WHI en HERS. In die studies hebben in het totaal slechts 64 vrouwen endometriumkanker gekregen. De auteurs selecteerden ook een grote retrospectieve Deense cohortstudie: de Danish Sex Hormone Register Study.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van endometriumkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen in de WHI-studie en HERS-studie op het einde van de interventiefase (WHI: mediane follow-up van 5,6 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** (mediane follow-up van 8,2 jaar) was het **risico op endometriumkanker** in de WHI-studie **lager** met CEE+MPA dan met de placebo.

Het **risico op endometriumkanker** in de WHI-studie was **lager** met CEE+MPA dan met de placebo na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13.2 jaar. Er was geen verschil in risico in de HERS-studie.

Uit een grote, retrospectieve Deense cohortstudie waarin meer dan 900.000 vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud die geen hysterectomie ondergaan hadden opgenomen werden, bleek dat het **risico op endometriumkanker hoger** was bij vrouwen die op dat moment oestrogeen plus progestageen gebruikten dan bij vrouwen die nooit een hormoontherapie gekregen hadden. Na stratificering volgens behandelingsschema bleek echter dat een continu combinatieschema van oestrogeen en progestageen (**dat ook in de WHI gebruikt werd**) **niet tot een hoger risico leidde**. Een cyclisch combinatieschema daarentegen verhoogde het risico in statistisch significante mate, en een lang cyclisch combinatieschema eveneens. Er werden geen verschillen in risico's waargenomen tussen oraal en transdermaal gebruik.

8.2.1.5 Ovariumkanker

Estrogen + Progestin vs placebo: ovarian cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, Black Women's Health Study)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Ovarian cancer Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	24 (0.28%) vs.16 (0.20%); HR, 1.41 (95% CI, 0.75 to 2.66); p=0.28 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality :-1 Short study duration for a rare cancer Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Ovarian cancer Postintervention	N=1 n=15747 8.2 years (median) Postintervention	HR, 1.24 (95% CI, 0.83 to 1.87); p=0.30 NS	
Ovarian cancer Cumulative follow-up	N=1 n=16608 13.2 years (median)	HR, 1.24 (95% CI, 0.83 to 1.87); p=0.30 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor ovariumkanker. Er werd één RCT gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van ovariumkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+PMA en de placebo voor de **incidentie van ovariumkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** (mediane follow-up 8,2 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van ovariumkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

In Gartlehner 2022 werd een prospectieve cohortstudie gevonden met gegevens over 6.525 postmenopauzale zwarte vrouwen die een behandeling met oestrogeen plus progestageen gebruikten hadden of die nooit hormoontherapie gebruikt hadden. In de loop van de follow-up van 18 jaar werd **geen verschil** in het risico op ovariumkanker waargenomen.

8.2.1.6 Longkanker

Estrogen + Progestin vs placebo: lung cancer			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial, HERS Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Lung cancer Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	78 (0.92%) vs. 70 (0.86%); HR, 1.05 (95% CI, 0.76 to 1.45); p=0.78 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Lung Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=15747 5.6 years (median) postintervention	120 (0.22% annualized) vs. 101 (0.19% annualized); HR, 1.13 (95% CI, 0.86 to 1.47); p=0.38 NS	
Lung cancer Cumulative follow-up	N=1 n=16608 14 years (median)	219 (0.19% annualized) vs. 184 (0.17% annualized); HR, 1.12 (95% CI, 0.92 to 1.37); p=0.24 NS	
Lung cancer mortality Cumulative follow-up	N=1 n=16608 14 years (median)	153 (0.13% annualized) vs. 132 (0.12% annualized); HR, 1.09 (95% CI, 0.87 to 1.38); p=0.45 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor cervixkanker. Er zijn 2 RCT's waarin de incidentie van longkanker ingeschat werd: WHI en HERS. De mortaliteit door longkanker werd alleen gerapporteerd in de WHI.

Longkanker

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van longkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+PMA en de placebo voor de **incidentie van longkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** (median follow-up 8,2 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van longkanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 14 jaar.

Mortaliteit door longkanker

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **mortaliteit door longkanker** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane cumulatieve follow-up van 14 jaar.

8.2.1.7 Non-hodgkinlymfoom

Estrogen + Progestin vs placebo: non-Hodgkin's lymphoma			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Non-Hodgkin's lymphoma Intervention follow-up	N=1 n=16544 5.6 years (median)	HR, 0.81 (95% CI, 0.51 to 1.29) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Non-Hodgkin's lymphoma Cumulative follow-up	N=1 n=16544 13.5 years (median)	113 (0.099% annualized) vs. 110 (0.101% annualized); HR, 0.98 (95% CI, 0.76 to 1.28) NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst non-hodgkinlymfoom. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van non-hodgkinlymfoom** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **incidentie van non-hodgkinlymfoom** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane cumulatieve follow-up van 13,5 jaar.

8.2.1.8 Totale mortaliteit door kanker

Estrogen + Progestin vs placebo: total cancer mortality			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Total cancer mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	133 (0.27% annualized) vs. 111 (0.24% annualized); HR, 1.10 (95% CI, 0.86 to 1.42); p=0.44 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Total cancer mortality Postintervention	N=1 n=16608 12.5 years postintervention	573 (0.62% annualized) vs. 527 (0.59% annualized); HR, 1.05 (95% CI, 0.93 to 1.18); p=0.43 NS	
Total cancer mortality Cumulative follow-up	N=1 n=16608 17.7 years (median)	706 (0.50% annualized) vs. 638 (0.47% annualized); HR, 1.06 (95% CI, 0.95 to 1.18); p=0.31 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst mortaliteit door kanker. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **totale mortaliteit door kanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **totale mortaliteit door kanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** (median follow-up 12,5 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **totale mortaliteit door kanker** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 17,7 jaar.

8.2.2 Cardiovasculaire aandoeningen

8.2.2.1 Coronaire hartziekte

Estrogen + Progestin versus placebo: coronary heart disease and all cardiovascular events			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial; EPHT Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
coronary heart disease (CHD) 2 to 5.6 years; mean 4 years	N=3 n=18085 4 years	2.8% vs 2.6% RR, 1.12 [95% CI, 0.94 to 1.33] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Overall CHD (nonfatal myocardial infarction or coronary death) Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	196 (0.41% annualized) vs. 159 (0.35% annualized); HR, 1.18 (95% CI, 0.95 to 1.45) NS	
Overall CHD Postintervention	N=1 n=16608 2.4 years (median) postintervention	HR, 1.04 (95% CI, 0.89 to 1.21) NS	
Overall CHD Cumulative follow-up	N=1 n=16608 19.4 years (median)	710 (8.3% calculated) vs. 652 (8.0%); HR, 1.05 (95% CI, 0.95 to 1.17); p=NR NS	
All cardiovascular events Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	786 (1.7% annualized) vs. 663 (1.52%); HR, 1.13 (95% CI, 1.02 to 1.25); p=0.02 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
All cardiovascular events Cumulative follow-up	N=1 n=16608 13 years (median)	1,606 (1.7% annualized) vs. 1,446 (1.6% annualized); HR, 1.08 (95% CI, 1.00 to 1.15); p=0.05 SS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst coronaire hartziekte.

Er werden 6 RCT's (EMS, EPHT, PEPI, WHI, WISDOM en ERA) gevonden waarin het risico op coronaire hartziekte gerapporteerd werd. De auteurs hebben een meta-analyse uitgevoerd op basis van drie RCT's die genoeg op elkaar leken om samengevoegd te worden. Van de samengevoegde gegevens was 99% afkomstig uit de WHI-studie. De ERA-studie werd niet opgenomen omdat daar alleen vrouwen met een verhoogd cardiovasculair risico aan konden deelnemen. De EMS-studie werd niet opgenomen omdat de definitie van cardiovasculaire evenementen in die studie ook diepe veneuze trombose en cerebrovasculaire accidenten omvatte. De WISDOM-studie werd niet opgenomen omdat de follow-up in die studie slechts 1 jaar bedroeg. De resultaten voor de aanvullende uitkomsten (myocardinfarct, hartfalen enz.) van de WHI-studie en de resultaten voor de aanvullende tijdstippen voor de hier weergegeven uitkomsten (WHI) zijn te vinden in [Bijlage 13.12.1 \(volledig rapport\)](#).

Coronaire hartziekte

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) en de placebo voor coronaire hartziekte bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een gemiddelde interventie-follow-up van 4 jaar.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor coronaire hartziekte bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen in de **postinterventiefase** (median follow-up 2,4 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor coronaire hartziekte bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 19,4 jaar.

Alle cardiovasculaire voorvallen

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op 'alle cardiovasculaire voorvallen' met CEE+MPA **hoger** dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Het risico op 'alle cardiovasculaire voorvallen' was met CEE+MPA **hoger** dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 13,0 jaar.

8.2.2.2 Veneuze trombo-embolie

Estrogen plus progestin versus placebo: venous thromboembolism			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial, HERS)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Venous thromboembolism Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	167 (1.96% calculated) vs. 76 (0.94%); HR, 2.06 (95% CI, 1.57 to 2.70) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=2763 4.1 years (mean)	34 (2.5% calculated) vs. 13 (0.9% calculated); HR, 2.66 (95% CI, 1.41 to 5.04); p=0.003 SS	
Venous thromboembolism Cumulative follow-up	N=1 n=16608 19.4 years (median)	416 (4.9% calculated) vs. 348 (4.3%); HR, 1.14 (95% CI, 0.99 to 1.31); p=NR NS	
	N=1 n=2763 6.8 years (mean)	49 (4.2% calculated) vs. 24 (1.7% calculated); HR, 2.06 (95% CI, 1.26 to 3.36); p=NR SS	
Deep vein thrombosis Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	122 (1.4% calculated) vs. 61 (0.8%); HR, 1.87 (95% CI, 1.37 to 2.54); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=15730 2.4 years postintervention	HR, 1.07 (95% CI, 0.66 to 1.75) NS	
Deep vein thrombosis Cumulative follow-up	N=1 n=16608 13.2 years (median)	212 (0.21% annualized) vs. 162 (0.17%); HR, 1.24 (95% CI, 1.01 to 1.53); p=0.04 SS	
Pulmonary embolism	N=1 n=10739 5.6 years (median)	87 (1.0% calculated) vs. 41 (0.5%); HR, 1.98 (95% CI, 1.36 to 2.87); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

Pulmonary embolism	N=1 n=15730	HR, 1.07 (95% CI, 0.62 to 1.86)
Postintervention follow-up	2.4 years (mean) postintervention	NS
Pulmonary embolism	N=1 n=9939	172 (0.17% annualized) vs. 128 (0.13%);
Cumulative follow-up	13.0 years (median)	HR, 1.26 (95% CI, 1.00 to 1.59); p=0.05
		SS

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor veneuze trombo-embolie.

Er werden 5 RCT's (WHI, ERA, EMS, EPHT en HERS) gevonden waarin het risico op veneuze trombo-embolie gerapporteerd werd. De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd wegens de heterogeniteit in studieduur en uitkomstmaten. We presenteren hier de resultaten van de WHI- en de HERS-studie. De resultaten van de drie kleinere studies, waarin weinig of geen evenementen werden waargenomen, zijn te vinden in [Bijlage 13.12.2 \(volledig rapport\)](#).

Veneuze trombo-embolie

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar) was het **risico op veneuze trombo-embolie hoger** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Zowel in de WHI- als in de HERS-studie was het risico op veneuze trombo-embolie hoger op het einde van de interventiefase. Na een cumulatieve follow-up van 19,4 jaar werden de resultaten van de WHI borderline niet-significant. In de HERS-studie bleef het hogere risico bestaan na een gemiddelde cumulatieve follow-up van 6,8 jaar.

Diepe veneuze trombose

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar) was het **risico op diepe veneuze trombose hoger** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** was er **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor diepe veneuze trombose bij postmenopauzale vrouwen na een mediane follow-up van 2,4 jaar.

Het risico op diepe veneuze trombose bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

Longembolie

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up 5,6 jaar) was het **risico op longembolie hoger** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen.
GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** was er **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor longembolie bij postmenopauzale vrouwen na een mediane follow-up van 2,4 jaar.

Het risico op longembolie bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

8.2.2.3 Beroerte

Estrogen plus progestin versus placebo: stroke			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Intervention follow-up: Median 5.6 years	N=1 n=16608 5.6 years	159 (1.9% calculated) vs. 109 (1.3%); HR, 1.37 (95% CI, 1.07 to 1.76); p=0.01(197) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: Directness: -1 Imprecision: ok
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Postintervention	N=1 n=15730 3.9 years postintervention	217 (0.40% annualized) vs. 202 (0.39%); HR, 1.04 (95% CI, 0.86 to 1.26); p=0.67 NS	
Stroke (Ischemic or hemorrhagic stroke) Cumulative follow-up	N=1 n=16608 13.2 years (median)	376 (0.37% annualized) vs. 311 (0.32%); HR, 1.16 (95% CI, 1.00 to 1.35); p=0.06 NS	
	N=1 n=16608 19.4 years (median)	579 (6.8% calculated) vs. 492 (6.1%); HR, 1.13 (95% CI, 1.00 to 1.27); p=NR SS	
Stroke mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (median)	27 (0.055% annualized) vs. 16 (0.035%); HR, 1.58 (95% CI, 0.85 to 2.94); p=0.14	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

	NS	
Stroke mortality Cumulative follow-up	N=1	161 (0.17%) vs. 145 (0.16%);
	n=16608	HR, 1.08 (95% CI, 0.86 to
	12.5 years	1.35); p=0.52
	(median)	NS
	N=1	188 (0.13% annualized) vs.
	n=16608	161 (0.12%);
	17.7 years	HR, 1.12 (95% CI, 0.91 to
	(median)	1.38); p=0.29
		NS

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst beroerte. Er werden 4 RCT's (WHI, ERA, EPHT en ERA) gevonden waarin het risico op beroerte gerapporteerd werd. De auteurs hebben de studieresultaten niet samengevoegd wegens de heterogeniteit in studieduur en uitkomstmaten. We presenteren hier de resultaten van de WHI-studie. De resultaten van de vier kleinere studies, waarin weinig of geen evenementen werden waargenomen, en de resultaten voor een aantal andere uitkomsten zijn te vinden in [Bijlage 13.12.3 \(volledig rapport\)](#).

Beroerte

Op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op beroerte **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** was er **geen verschil** tussen CEE en de placebo voor de uitkomst **beroerte** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane follow-up van 3,9 jaar.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst beroerte bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar. Na een mediane **cumulatieve** follow-up van 19,4 jaar was het **risico** op beroerte echter hoger dan met de placebo.

Mortaliteit door beroerte

Er was **geen verschil** tussen CEE+PMA en de placebo voor de uitkomst sterfte door beroerte bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst sterfte door beroerte bij postmenopauzale vrouwen na een mediane cumulatieve follow-up van 12,5 jaar en 17,7 jaar.

8.2.2.4 Perifeer arterieel vaatlijden

Estrogen plus progestin versus placebo: peripheral arterial disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Peripheral arterial disease	N=1 n=16608 5.6 years (median)	48 vs. 50; HR, 0.89 (95% CI, 0.60 to 1.32); p=0.57	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up		NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst perifeer arterieel vaatlijden. Er werd één studie gevonden: de WHI-studie. Perifeer arterieel vaatlijden werd gedefinieerd als nieuwe gevallen van afwijkingen aan de carotisarteriën, abdominaal aorta-aneurysma of arterieel vaatlijden in de onderste ledematen.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor **perifeer arterieel vaatlijden** bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (median follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.2.3 Cognitie en dementie

8.2.3.1 Incidentie van dementie en lichte cognitieve stoornis

Estrogen + Progestin versus placebo: dementia and mild cognitive impairment			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHIMS Estrogen plus progestin trial; WHISCA Estrogen plus progestin trial; WHI Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Probable dementia Intervention follow-up	N=1 n=4532 ~4 years	40 (1.8%) vs. 21 (0.9%); cumulative HR, 2.05 (95% CI, 1.21 to 3.48); p=0.01 SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=1416 1.4 years (in WISCA after 3 years in WHI)	5 (0.7%) vs. 6 (0.8%); calculated RR, 0.88 (95% CI, 0.27 to 2.86); p=0.83 NS	
Mild cognitive impairment Intervention follow-up	N=1 n=4532 ~4 years	56 (2.5%) vs. 55 (2.4%); cumulative HR, 1.07 (95% CI, 0.74 to 1.55); p=0.72 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=1416 1.4 years (in WISCA after 3 years in WHI)	6 (0.9%) vs. 13 (1.8%); calculated RR, 0.49 (95% CI, 0.19 to 1.27); p=0.14 NS	
Probable dementia or Mild cognitive impairment Intervention follow-up	N=1 n=2947 5.2 years	85 (3.8%) vs. 66 (2.9%); cumulative HR, 1.37 (95% CI, 0.99 to 1.89) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Alzheimer's disease or other dementia mortality Intervention follow-up: Median 5.6 years	N=1 n=16608 5.6 years	CEE+MPA vs placebo 0 (0% annualized) vs. 0 (0%); HR not estimable	Insufficient data
Alzheimer's disease or other	N=1 n=15747 12.5 years	223 (0.24% annualized) vs. 233 (0.26%);	

dementia mortality		HR, 0.94 (95% CI, 0.78 to 1.13); p=0.52 NS
Postintervention follow-up: Median 12.5 years		
Alzheimer's disease or other dementia mortality	N=1 n=12788 17.7 years	223 (0.16% annualized) vs. 233 (0.17%); HR, 0.93 (95% CI, 0.77 to 1.11); p=0.42 NS
Cumulative follow-up: Median 17.7 years		

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor dementie en lichte cognitieve stoornis.

De resultaten voor de uitkomsten waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis werden verkregen uit de Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) en Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA). De WHIMS-studie is een substudie van de WHI-studie die beperkt was tot vrouwen die bij aanvang tussen 65 en 79 jaar oud waren en die geen waarschijnlijke dementie vertoonden. De WHISCA-studie was een bijstudie van de WHIMS-studie die 3 jaar na het begin van de WHI- en de WHIMS-studie begon en waarin de veranderingen in de domeinspecifieke cognitieve functies meer in detail geëvalueerd werden. De resultaten voor met dementie samenhangende mortaliteit werden verkregen uit de WHI-studie.

Waarschijnlijke dementie

Op het einde van de interventiefase was het **risico** op waarschijnlijke dementie **hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de WHIMS-studie werd een hoger risico op waarschijnlijke dementie waargenomen. In de WHISCA-studie werd geen verschil met de placebo waargenomen, maar het aantal evenementen in die studie was erg laag (5 vs. 6).

Lichte cognitieve stoornis

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst lichte cognitieve stoornis bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor 'waarschijnlijke dementie of lichte cognitieve stoornis' bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Met dementie samenhangende mortaliteit

Op het einde van de interventiefase werden geen gevallen van mortaliteit door dementie waargenomen (mediane follow-up van 7,2 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de mortaliteit door dementie in de postinterventiefase (mediane follow-up: 12,5 jaar) of na een mediane cumulatieve follow-up van 17,7 jaar.

8.2.3.2 Algemene cognitieve functie

Estrogen + Progestin versus placebo: global cognitive function			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHIMS Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial; WHISCA Estrogen plus progestin trial; WHIMSY Estrogen + progestin trial; KEEPS-Cog Estrogen plus progestin trial; KEEPS-MRI)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global cognitive functioning Intervention follow-up	N=1 n=4344 5.4 years	Mean difference in change from baseline, -0.18 (95% CI, -0.37 to 0.00); p=0.055 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
	N=1 n=1328 4.2 years	93.1 (SD, 6.4) vs. 93.4 (SD, 6.4); difference, -0.4 (95% CI, -1.1 to 0.4); p=0.36 NS	
	N=1 n=1213 2 years (during WHISCA and after 3 years in WHI)	Mean decrement in global cognitive function -0.080 (SE, 0.034); p=0.02 SS	
	N=1 n=693 4 years	Oral estrogen: Beta estimate, 1.02×10^{-2} (95% CI, -4.45×10^{-3} to 2.48×10^{-2}); p=0.178 NS	

		Transdermal estrogen: Beta estimate, -9.40×10^{-4} (95% CI, -1.57×10^{-2} to 1.38×10^{-2}); p=0.840 NS
	N=1 n=101 4 years	NS
Global cognitive functioning	N=1 n=1326 7.2 years	38.08 (SE, 0.20) vs. 38.26 (SE, 0.21); p=NR NS
Postintervention (after stopping treatment)	postintervention N=1 n=NR 4 years (after 3 years in WHI and 2 years in WHISCA)	NS -0.059 (SE, 0.032); p=0.06 NS

3MS-scores of TICS-m-scores.

3MS=Modified Mini-Mental State Examination; TICS=Telephone Interview for Cognitive Status

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst algemene cognitieve functie.

Er waren 3 studies (HERS, KEEPS and WHI) met in het totaal 6 substudies (HERS; KEEPS-Cog; KEEPS-MRI; WHIMS; WISCA en WHIMSY) waarin de algemene cognitieve functie beoordeeld werd met het 3MS-onderzoek (Modified Mini-Mental State) of het TICS-m-onderzoek (Telephone Interview for Cognitive Status). De KEEPS-Cog- en de KEEPS-MRI-studie waren substudies waarin patiënten uit de KEEPS-studie opgenomen werden. De WHIMS- en de WISCA-studie worden hoger vermeld. De WHIMSY-studie is een substudie van de WHI-studie die beperkt was tot vrouwen die bij aanvang tussen 50 en 55 jaar oud waren. Er werd geen meta-analyse uitgevoerd. Het behandelingsschema in de HERS-studie was vergelijkbaar met dat in de WHI-studies.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst algemene cognitieve functie bij postmenopauzale vrouwen **op het einde van de interventiefase**.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de uitkomst algemene cognitieve functie bij postmenopauzale vrouwen **in de postinterventiefase**.

8.2.3.3 *Andere maatstaven voor cognitie*

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werden vier RCT's gevonden (EMS, HERS, WHISCA en WHIMSY) waarin andere maatstaven van de cognitieve functie geëvalueerd werden (bv. ruimtelijk inzicht, verbale kennis, werkgeheugen enz.). De resultaten zijn te vinden in [Bijlage 13.13.3 \(volledig rapport\)](#). Er kon geen meta-analyse uitgevoerd worden door de heterogeniteit in uitkomstmaten. Voor de meeste uitkomsten werden geen verschillen waargenomen.

8.2.4 Fracturen

Estrogen + Progestin versus placebo: Fractures			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial; EPHT Estrogen plus progestin trial; EMS Estrogen plus progestin trial; ERA Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Fractures During or at the end of intervention period	N=5 n=20499 2-5.6 years	CEE+MPA vs placebo 8.7% vs 10.9%; RR, 0.79 (95% CI, 0.66 to 0.94) SS Heterogeneity: $T^2=0.01$, $I^2=34.24\%$, $H^2=1.52$	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Fractures Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (mean)	741 (1.61% annualized) vs. 903 (2.12% annualized); HR, 0.76 (95% CI, 0.69 to 0.83); p<0.001 SS	
Fractures Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=16608 2.4 years postintervention	337 (1.95% annualized) vs. 346 (2.16% annualized); HR, 0.91 (95% CI, 0.78 to 1.06); p=0.06 NS	
Fractures - Hip Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (mean)	53 (0.11% annualized) vs. 75 (0.17% annualized); HR, 0.67 (95% CI, 0.47 to 0.96); p=0.03 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Fractures – Hip Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=15730 2.4 years (mean) postintervention	54 (0.28% annualized) vs. 57 (0.31% annualized); HR, 0.92 (95% CI, 0.64 to 1.34); p=0.20 NS	
	N=1 n=15730 4.2 years (mean) postintervention	50 (0.24% annualized) vs. 56 (0.26% annualized); HR, 0.93 (95% CI, 0.63 to 1.36); p=0.70 NS	
Fractures – Hip	N=1 n=16608	232 (0.23% annualized) vs. 270 (0.28% annualized);	

Cumulative follow-up	13.2 years	HR, 0.81 (95% CI, 0.68 to 0.97); p=0.02 SS
	N=1 n=16608 19.4 years	394 (4.6% calculated) vs. 421 (5.2% calculated); HR, 0.90 (95% CI, 0.78 to 1.03); p=NR NS

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor dementie en lichte cognitieve stoornis. Er werden 5 RCT's (WHI, HERS, ERA, EPHT en EMS) gevonden waarin het risico op fracturen gerapporteerd werd. De auteurs hebben een meta-analyse uitgevoerd waarin het totale aantal fracturen tijdens of op het einde van de interventieperiode gemeten werd. De periode van rapportage varieerde tussen 2 en 5,6 jaar en de grootte van de steekproef varieerde sterk tussen de studies. De resultaten voor de aanvullende tijdstippen in de WHI-studie en andere uitkomsten die hier niet gerapporteerd worden, staan in [Bijlage 13.14 \(volledig rapport\)](#).

Interventiefase

Op het einde van de interventiefase was het **risico op fracturen lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Op het einde van de interventiefase (median follow-up van 5,6 jaar) was het **risico op heupfracturen lager** met CEE+MPA dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Postinterventiefase (totale fracturen en heupfracturen)

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor **totale fracturen** en **heupfracturen** bij postmenopauzale vrouwen na een gemiddelde **postinterventie-follow-up van 2,4 jaar**.

Cumulatieve follow-up (heupfracturen)

Het risico op heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen was **lager** met CEE+MPA dan met de placebo na een **cumulatieve follow-up van 13,2 jaar**.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen na een gemiddelde **cumulatieve follow-up van 19,4 jaar**.

8.2.5 Diabetes

Estrogen plus progestin versus placebo: diabetes			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial, HERS Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes	N=1 n=15784 5.6 years (mean)	328 (0.72% annualized) vs. 373 (0.88% annualized); HR, 0.81 (95% CI, 0.70 to 0.94); p=0.005 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	N=1 n=2029 4.1 years (mean)	62 (6.2%) vs. 98 (9.5%); HR, 0.65 (95% CI, 0.48 to 0.89); p=0.006 SS	
Diabetes	N=1 n=NR 8.2 years (median) Postintervention	603 (1.24% annualized) vs. 482 (1.04% annualized); HR, 1.19 (95% CI, 1.05 to 1.34); p=0.005 SS	
Postintervention (after stopping treatment)			
Diabetes	N=1 n=9917 13.2 years (median)	931 (0.99% annualized) vs. 855 (0.96% annualized); HR, 1.02 (95% CI, 0.93 to 1.12); p=0.66 NS	
cumulative follow- up			

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst diabetes.

Er waren 2 studies (WHI en HERS) met gegevens over de incidentie van diabetes. In de WHI-studie werd de incidentie van diabetes door de patiënte zelf gerapporteerd en gedefinieerd als een nieuwe diagnose door een arts, gevolgd door een behandeling met orale antidiabetica of insuline. In de HERS-studie werd diabetes gedefinieerd als een nuchtere glykemie van 6,9 mmol/l of hoger (≥ 126 mg/dl), een door de patiënte zelf gemelde nieuwe diagnose van diabetes of met diabetes samenhangende complicaties (diabetische neuropathie, diabetische retinopathie, diabetisch voetulcus, diabetisch nierlijden, of hypoglykemie bij inname van een antidiabeticum), of het opstarten van glycoselagerende medicatie; het ging om een post-hocanalyse die dus voorzichtig geïnterpreteerd moet worden.

Tijdens de interventiefase (median follow-up: was het **risico** op diabetes **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen. 4,1-7,2 jaar).

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de **postinterventiefase** was het **risico** op diabetes bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen **lager** met CEE+MPA dan met de placebo na een gemiddelde follow-up van 8,2 jaar.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de incidentie van diabetes bij over het algemeen gezonde postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud na een mediane **cumulatieve** follow-up van 13,2 jaar.

8.2.6 Aandoeningen aan de galblaas

Estrogen + Progestin versus placebo: Gallbladder disease			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial; PEPI Estrogen-only and estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global gallbladder disease Intervention follow-up	N=1 n=14203 5.6 years (mean)	528 (1.31% annualized) vs. 319 (0.84% annualized); HR, 1.57 (95% CI, 1.36 to 1.80); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok gallbladder disease is self- reported Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
Gallbladder disease Postintervention follow-up (after stopping treatment)	N=1 n=14203 8.2 years (median) Postintervention	213 (1.27% annualized) vs. 166 (1.01% annualized); HR, 1.24 (95% CI, 1.01 to 1.52); p=0.04 SS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de incidentie van aandoeningen aan de galblaas. Er werden 2 RCT's (WHI en PEPI) gevonden waarin het risico op aandoeningen aan de galblaas gerapporteerd werd. De definitie van aandoeningen aan de galblaas was onduidelijk in PEPI, in WHI was algemene aandoening aan de galblaas een door de patiënte zelf gerapporteerd evaluatiecriterium dat alle acute of chronische ontstekingen van de galblaas en alle stenen in de galblaas of galwegen omvatte.

In de kleinere PEPI-studie was het aantal evenementen erg laag. We presenteren hier alleen de resultaten van de WHI-studie. De resultaten voor de andere uitkomsten (WHI-studie) en de resultaten van de PEPI-studie staan in [Bijlage 13.16 \(volledig rapport\)](#).

Op het einde van de interventiefase (mediane follow-up van 5,6 jaar) **was het risico op aandoeningen aan de galblaas hoger** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

In de postinterventiefase (mediane follow-up van 8,2 jaar) **was het risico op aandoeningen aan de galblaas hoger** met CEE+ MPA dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

8.2.7 Urine-incontinentie

Estrogen plus progestin versus placebo: urinary incontinence			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen plus progestin trial; HERS Estrogen plus progestin trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Weekly total urinary incontinence	N=1 n=10073 1 year	1,021 (16.6% annualized) vs. 641 (11.1% annualized); HR, 1.49 (95% CI, 1.36 to 1.63); p<0.001 SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Urinary incontinence is self-reported Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Intervention follow-up	N=1 n=1208 4.2 years	382 vs. 302; OR, 1.6 (95% CI, 1.3 to 1.9); p<0.001 SS	
Weekly total urinary incontinence	N=1 n= 8.2 years (median) postintervention	1,221 calculated (23.5%) vs. 990 calculated (20.3%); HR, 1.16 (95% CI, 1.08 to 1.25); p<0.001 SS	
Postintervention (after stopping study treatment)			

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor urine-incontinentie. Er werden 2 RCT's (WHI en HERS) gevonden. Het behandelingsschema van de studies was vergelijkbaar en in beide studies werd urine-incontinentie gedefinieerd als minstens een episode per week. We geven hier de resultaten weer voor de uitkomst 'totale wekelijkse urine-incontinentie'. In de WHI- en de HERS-studie werden ook verschillende subtypes van urine-incontinentie geëvalueerd. Meer details zijn te vinden in [Bijlage 13.17 \(volledig rapport\)](#).

Na een follow-up van 1 tot 4,2 jaar was het risico op urine-incontinentie hoger met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE)+ medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIG LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Het **risico op urine-incontinentie** bij postmenopauzale vrouwen was **hoger** met CEE+MPA dan met de placebo na een mediane **postinterventie-follow-up van 8,2 jaar**.

8.2.8 Levenskwaliteit

Estrogen plus progestin versus placebo: quality of life			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Quality of life Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 year (mean)	Bodily pain: NS Vitality: NS Mental health: NS Social functioning: NS Emotional role: NS Physical functioning: SS 82.6 vs. 81.8; p<0.001 Physical role: SS 77.4 vs. 76.2; p=0.02 bodily pain: SS 77.6 vs. 75.6; p<0.001 General health: SS 76.6 vs. 76.1; p=0.02	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen plus progestageen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst levenskwaliteit. De WHI-studie was de enige studie waarin over de levenskwaliteit gerapporteerd werd. De levenskwaliteit werd geëvalueerd met de SF-36 (Short Form Health Survey).

Er waren geen statistisch significante verschillen tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) en de placebo voor de verschillende punten van de SF-36, met uitzondering van lichamelijk functioneren (p<0,001), lichamelijke rol (p=0,02), lichamelijke pijn (p<0,001) en algemene gezondheid (p=0,02). De vrouwen die CEE+MPA kregen scoorden statistisch significant beter op die punten. Die verschillen lijken echter niet klinisch significant te zijn.

Algemeen genomen was er **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor levenskwaliteit bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase (gemiddelde follow-up 5,6 jaar).

GRAAD: MATIG LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.2.9 Astma

Estrogen plus progestin versus control: Asthma			
Bibliography: Shah 2021(196)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Asthma	N=1 n=353173 17 years	Previous users vs non-users Adjusted HR 0.82 (95% CI : 0.76-0.88) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 No consistent results with other studies not included in this report.
		Current users vs non-users Adjusted HR 0.78 (95% CI : 0.70-0.87) SS	Directness: -1 Type of HT not specified. Possibly mostly CEE? Imprecision: ok +1 for dose-response association between duration of HT use and onset of asthma

De AHRQ-review van Garthlehner 2022 vermeldt in hun appendix van in aanmerking komende observationele studies twee studies met astma als uitkomst. Dit wordt niet verder onderzocht in de review zonder hiervoor een reden te geven. Wij hebben één van de studies hier opgenomen en de andere studie in ons rapport uitgesloten vanwege de onderzochte populatie (vrouwen met astma). De grote retrospectieve cohortstudie van Shah 2021 vergeleek het gebruik van hormoontherapie met controles bij vrouwen uit eerstelijnspraktijken. Details zijn te vinden in Bijlage 13.20 (volledig rapport). De analyse was gecorrigeerd voor confounders, waaronder leeftijd, roken, Charlson Comorbidity Index score en BMI. Er werd geen aparte analyse uitgevoerd voor de toedieningsweg van HT vanwege inconsistente documentatie.

Het gebruik van oestrogeen plus progestageen werd in verband gebracht met een **lager risico** op het ontwikkelen van **astma** in vergelijking met niet-gebruikers bij vrouwen in de menopauze na 17 jaar follow-up.

GRADE: LAGE kwaliteit van bewijs

Ons vertrouwen dat de resultaten van de onderzoeken het werkelijke effect weerspiegelen is laag.

8.2.10 COPD

Estrogen plus progestin versus placebo: COPD			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI Estrogen-only trial)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
COPD incidence	No eligible studies		Insufficient data
COPD mortality Intervention follow-up	N=1 n=10739 5.6 years (median)	1 (0.002% annualized) vs. 8 (0.017% annualized); HR, 0.12 (95% CI, 0.01 to 0.93); p=0.01 SS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 Very few events Consistency: NA Directness: -1 Imprecision: ok
COPD mortality Postintervention (after stopping treatment)	N=1 n=NR 12.5 years (median) Postintervention	107 (0.12% annualized) vs. 92 (0.10% annualized); HR, 1.13 (95% CI, 0.85 to 1.49); p=0.41 NS	
COPD mortality cumulative follow- up	N=1 n=10739 17.7 years (median)	108 (0.076% annualized) vs. 100 (0.074% annualized); HR, 1.03 (95% CI, 0.79 to 1.36); p=0.81 NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst COPD. Er waren geen geschikte studies waarin de incidentie van COPD gerapporteerd werd. In de WHI-studie werden wel gegevens verzameld over de mortaliteit door COPD.

In de WHI-studie was het risico op mortaliteit door COPD op het einde van de interventiefase lager in de interventiegroep. Dat resultaat moet echter voorzichtig beoordeeld worden aangezien er op dat tijdstip slechts 9 vrouwen gestorven waren aan COPD. Bovendien werd de daling op latere tijdstippen niet meer waargenomen.

Op het einde van **de interventiefase** (median follow-up 5,6 jaar) was het **risico** op mortaliteit door COPD **lager** met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) dan met de placebo bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud in de **postinterventiefase** (median follow-up van 12,5 jaar).

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor **mortaliteit door COPD** bij postmenopauzale vrouwen tussen 50 en 79 jaar oud na een mediane **cumulatieve** follow-up van 17,7 jaar.

8.2.11 Algemene mortaliteit

Estrogen plus progestin versus placebo: all-cause mortality			
Bibliography: Gartlehner 2022(5) (WHI, HERS, ERA)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality Intervention follow-up	N=3 n=19580 3.2 - 5.6 years	RR, 1.01 [95% CI, 0.88 to 1.16] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
All-cause mortality Intervention follow-up	N=1 n=16608 5.6 years (mean)	250 (2.9% calculated) vs. 239 (2.9% calculated); HR, 0.97 (95% CI, 0.81 to 1.16) NS	
All-cause mortality Postintervention (after stopping study treatment)	N=1 n=12788 2.4 years (mean)	233 (1.20% annualized) vs. 196 (1.06% annualized); HR, 1.15 (95% CI, 0.95 to 1.39); p=0.27 NS	
	N=1 n=12788 8.2 years (median)	761 (1.39% annualized) vs. 728 (1.39% annualized); HR, 1.01 (95% CI, 0.91 to 1.11); p=0.90 NS	
All-cause mortality Cumulative follow-up	N=1 n=16608 12.5 years (mean)	1,994 (2.15% annualized) vs. 1,872 (2.11% annualized); HR, 1.04 (95% CI, 0.97 to 1.10); p=0.28 NS	
	N=1 n=16608 13.2 years (median)	1,011 (0.98% annualized) vs. 966 (0.99% annualized); HR, 0.99 (95% CI, 0.91 to 1.08); p=0.87 NS	
	N=1 n=16608 17.7 years (median)	2,244 (1.58% annualized) vs. 2,110 (1.57% annualized); HR, 1.02 (95% CI, 0.96 to 1.08); p=0.51 NS	
	N=1 n=16608 19.4 years (median)	2,802 (32.9% calculated) vs. 2,638 (32.6% calculated); HR, 1.02 (95% CI, 0.97 to 1.08); p=NR NS	

In de systematische review en meta-analyse van het AHRQ door Gartlehner 2022 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar alle RCT's met een studieduur van ≥ 1 jaar bij postmenopauzale vrouwen waarin oestrogeen alleen vergeleken werd met een placebo voor de uitkomst algemene mortaliteit. Er werden 3 RCT's (WHI, HERS en ERA) gevonden waarin de algemene mortaliteit gerapporteerd werd. De duur van behandeling in die studies ging van 2 tot 7,2 jaar. Er werd een meta-analyse uitgevoerd van de resultaten op het einde van de interventie. Van alle evenementen was 64% afkomstig uit de WHI-studie. De tabel geeft de resultaten van de meta-analyse weer, samen met gegevens van de WHI-studie om ook de resultaten op lange termijn te hebben.

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) + medroxyprogesteronacetaat (MPA) en de placebo voor de **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen **op het einde van de interventiefase**.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen CEE+MPA en de placebo voor de **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen na een mediane **postinterventie**-follow-up van 8,2 jaar en na een **cumulatieve** follow-up van maximaal 19,4 jaar.

8.3 Niet-orale hormoontherapie

8.3.1 Niet-orale HT versus controle: veneuze trombo-embolie

Non-oral hormone therapy versus control: venous thromboembolism			
Bibliography: Rovinski 2018(198) including			
Scarabin 2003(199); Douketis 2005(200), ESTHER 2007(201), Daly 1996(202), Pérez Gutthann 1997(203), Renoux 2010(204), Roach 2013(205), Bergendal 2016(206), E3N 2010(207), MILLION 2012(208)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Venous thromboembolism	(Non-oral hormone therapy (estrogen-only AND combined estrogen and progestin therapies) versus control) N=9 n=821155	OR 0.97 [0.9-1.06] NS Heterogeneity: I ² 0%	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: no RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Venous thromboembolism	(Non-oral hormone therapy (estrogen-only) versus control) N=6 n=745697	OR 0.95 [0.81-1.10] NS Heterogeneity: I ² 14%	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: no RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Venous thromboembolism	(Non-oral hormone therapy (combined estrogen and progestin) versus control) N=5 n=712900	OR 0.92 [0.77-1.09] NS Heterogeneity: I ² 0%	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: no RCTs Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

De systematische review en meta-analyse van Rovinski 2018 zocht naar studies (RCT's+ cohortstudies+ case control) die veneuze trombo-embolie (VTE) (longembolie en/of diepe veneuze trombose) beoordeelden bij postmenopauzale vrouwen zonder eerdere VTE die orale of niet-orale hormonale behandeling (HT) gebruikten.

De auteurs vonden 10 observationele studies en geen RCT's waarin niet-orale HT werd vergeleken met controle (niet-gebruikers van HT-therapie).

Alle studies evalueerden transdermaal 17 β -estradiol als niet-orale HT. Er werd geen afzonderlijk analyse uitgevoerd voor gels of patches.

Er zijn enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de schatting van de resultaten beperken. De belangrijkste is dat er geen RCT's werden gevonden, wat resulteert in een verminderd vertrouwen in het bewijs.

Niet-orale HT was **niet** geassocieerd met een verschil in risico op **veneuze trombo-embolie** vergeleken met controle bij postmenopauzale vrouwen zonder eerdere VTE.

GRADE: LAGE kwaliteit van bewijs

Ons vertrouwen dat de resultaten van de onderzoeken het werkelijke effect weerspiegelen is laag.

8.3.2 Niet-orale HT versus orale HT: veneuze trombo-embolie

Non-oral hormone therapy versus oral hormone therapy: venous thromboembolism			
Bibliography: Rovinski 2018(198) including Douketis 2005(200), ESTHER 2007(201), Daly 1996(202), Pérez Gutthann 1997(203), Renoux 2010(204), Roach 2013(205), Bergendal 2016(206), E3N 2010(207), Laliberte 2011(209) , MILLION 2012(208), Dinger 2016(210), Simon 2016(211)			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Venous thromboembolism	N=12 n=394077 1.8-20.2 years	OR 1.66 [1.39–1.98] SS Increased risk with oral HT	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: no RCTs Consistency: -1 Heterogeneity: I ² 58% Directness: -1 predominant CEE use Imprecision: ok
Venous thromboembolism sensitivity analysis: restricted to studies including participants without risk factors for VTE, cancer, previous HT use, or use of other (oral) HT-containing co-	N=7 n=90817	OR 1.88 [1.35–2.39] SS Increased risk with oral HT	

medication or other medication (aspirin) that could possibly influence VTE risk.	
--	--

In de systematische review en meta-analyse door Rovinski 2018(198) werd een zoekopdracht uitgevoerd naar studies (RCT's+ cohortstudies + casus-controlestudies) waarin de incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) (longembolie en/of diepe veneuze trombose) onderzocht werd bij postmenopauzale vrouwen die een orale of niet-orale hormoontherapie (HT) gebruikten. De auteurs vonden 12 studies. Voor de vergelijking tussen niet-orale en orale HT werden alleen cohortstudies en casus-controlestudies gevonden en daarvoor werden alleen postmenopauzale vrouwen gerekruteerd die geen ziekten hadden die het risico op VTE konden verhogen.

In de verschillende studies werden oestrogenen alleen of in combinatie met progestagenen gebruikt. Er werden ook verschillende types van progestagenen gebruikt. In meerdere studies werden vrouwen opgenomen die gemicroniseerd estradiol, estradiolvaleraat of geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) gebruikten. In een grote studie werden alleen vrouwen opgenomen die CEE gebruikten. Er werden geen afzonderlijke analyses uitgevoerd voor pleisters of gel, en bij de evaluatie van het risico werd geen rekening gehouden met de dosis.

Er waren enkele methodologische problemen die ons vertrouwen in de inschatting van de resultaten beperken. Het belangrijkste is dat er geen RCT's gevonden werden, waardoor de bewijzen minder betrouwbaar zijn. In de analyses van de groepen met orale vs. niet-orale HT werd een matige heterogeniteit waargenomen. Het niveau van bewijs werd ook verlaagd voor directheid aangezien in de meeste studies vooral vrouwen werden opgenomen die CEE gebruikten en in de grootste studie alleen CEE werd gebruikt als comparator, waardoor de resultaten minder algemeen toepasbaar zijn. CEE wordt momenteel niet gebruikt in België en is niet beschikbaar op de Belgische markt.

Het risico op veneuze trombo-embolie was hoger met orale HT dan met niet-orale HT bij postmenopauzale vrouwen die geen aandoeningen hadden die het risico op VTE konden verhogen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.4 Intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft vs. controle

Intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft vs. controle bij perimenopauzale vrouwen: borstkanker

We hebben een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's of grote cohortstudies waarin de langetermijneffecten onderzocht werden van een intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft bij peri- en postmenopauzale vrouwen.

We hebben 1 retrospectieve cohortstudie gevonden, Siegelmann 2018(212), waarin het risico op borstkanker geëvalueerd werd aan de hand van gegevens van een Israelische gegevensbank voor ziekteverzekering.

In Siegelmann 2018 werd het risico op borstkanker (borstkanker, ductaal carcinoma in situ (DCIS) en invasieve borstkanker) geëvalueerd bij perimenopauzale patiënten (vrouwen tussen 40 en 50 jaar) die een intra-uterien systeem dat levonorgestrel afgeeft (LNG-IUS) gebruikten en vergeleken met het risico bij voor de leeftijd geselecteerde niet-gebruiksters van LNG-IUS.

Een eerdere diagnose van borstkanker of een diagnose van borstkanker binnen 6 maanden na inclusie vormden exclusiecriteria.

In deze observationele studie werd de leeftijd gebruikt om de menopauzale status te beoordelen.

Daardoor is de vruchtbaarheidsstatus van de deelnemers niet bevestigd en is het waarschijnlijk dat de meeste van de vrouwen die een LNG-IUS gebruikten dat deden met als indicatie anticonceptie of menorrhagie en niet om menopauzale symptomen te behandelen.

Er bestaat een risico op vertekening door selectie in deze studie aangezien de keuze van het anticonceptivum beïnvloed kan zijn door een persoonlijke of familiale medische voorgeschiedenis die verband houdt met de uitkomst van borstkanker.

We beoordelen deze resultaten als van ZEER LAGE kwaliteit van bewijs aangezien het over observationele gegevens met een hoog risico op vertekening gaat.

Er was **geen significant verband** tussen het gebruik van LNG-IUS en borstkanker, ductaal carcinoma in situ, of invasieve borstkanker in vergelijking met niet-gebruik.

8.5 Tibolon vs. placebo bij postmenopauzale vrouwen

Zie conclusie hoofdstuk 6.13 voor tabellen

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **endometriumhyperplasie** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **endometriumkanker** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **cardiovasculaire voorvallen** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er erg weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor **cerebrovasculaire accidenten** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en placebo voor de **mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

8.6 Tibolon vs. oestrogeen/progestageen (EPT) bij postmenopauzale vrouwen

Zie conclusie hoofdstuk 6.15 voor tabellen

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **endometriumhyperplasie** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **endometriumkanker** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **borstkanker** bij postmenopauzale vrouwen zonder voorgeschiedenis van borstkanker.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er zeer weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **veneuze trombo-embolie** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er erg weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **cardiovasculaire voorvallen** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er erg weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor **cerebrovasculaire accidenten** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: ZEER LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er erg weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen significant verschil** tussen tibolon en oestrogeen-progestageen voor de **mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: LAGE kwaliteit van bewijs

We hebben er weinig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

9 Hormoontherapie voor de secundaire preventie van cardiovasculaire ziekte. Samenvatting en conclusies van het literatuuroverzicht

Oral hormone therapy versus placebo: secondary prevention of cardiovascular disease			
Boardman 2015(3)			
Including: (EAGAR 2006(213); ERA 2000(214, 215) ; ESPRIT 2002(216); HERS I 1998(217); (218); (219); (220); (221); (222); (223); (224); (225); (226); (227) ; WAVE 2002(228); Waters 2001(229); WEST 2001(230); (231); (232); WHISP 2006(233); WELL-HART 2003(234); EVTET 2000(235))			
Outcomes	N° of studies (n° of participants) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Death (all causes)	N=7 n=5445 2-7 years	241/2801 vs 223/2644 RR 1.04 [95%CI: 0.87–1.24] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok WHISP 2006 (n=100): high risk incomplete outcome data; unclear for blinding outcome data and outcome death not prespecified Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Death (cardiovascular causes)	N=6 n=5259 2-4.1 years	118/2684 vs 115/2575 RR 1.00 [95%CI: 0.78–1.29] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok EAGAR 2006 (n=83): unclear for multiple sources of bias Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Stroke	N=5 n=5172 2-4.1 years	187/2640 vs 164/2532 RR 1.09 [95%CI: 0.89–1.33] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
Venous thromboembolism	N=6 n=4399 1.3-7 years	57/2251 vs 24/2148 RR 2.02 [95%CI: 1.13–3.26] SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok -EVTET 2000 (n=140): unclear for allocation concealment, high risk for incomplete outcome data -WHISP 2006 (n=100): high risk incomplete outcome data; unclear for blinding outcome data and cardiovascular outcomes were not prespecified as outcomes Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok

Pulmonary thromboembolism	N=3 n=3920 1.3-4.1years	22/1964 vs 8/1956 RR 2.48 [95%CI: 0.92–6.70] NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok -EVTET 2000 (n=140): unclear for allocation concealment, high risk for incomplete outcome data Consistency: ok Directness: -1 Imprecision: ok
----------------------------------	-------------------------------	--	---

In de Cochrane review door Boardman 2015 werd een zoekopdracht uitgevoerd naar RCT's met een studieduur ≥ 6 maanden waarin orale hormoontherapie vergeleken werd met een placebo of geen behandeling bij postmenopauzale vrouwen.

Er werden 10 studies gevonden waarin vrouwen met bevestigde cardiovasculaire ziekte opgenomen werden. De meeste studies werden uitgevoerd met geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE). Een beperking van de Boardman 2015-review is dat er geen stratificatie gebeurde tussen hormoontherapie met alleen oestrogeen en een combinatietherapie.

In ERA 2000, WAVE 2002 en WELL-HART 2003 werden vrouwen opgenomen met een op angiogram aangetoonde stenose van een coronaire arterie. Zowel in HERS I 1998 als in EAGAR 2006 werden vrouwen opgenomen die een revascularisatieprocedure ondergaan hadden (coronaire-overbruggingschirurgie of percutane coronaire interventie), terwijl in ESPRIT 2002, WEST 2001 en WHISP 2006 vrouwen opgenomen werden die in het verleden een acuut coronair syndroom of een transiënte ischemische aanval (TIA) hadden gehad. In HALL 1998 werden vrouwen gerekruteerd die in het verleden opgenomen waren wegens angor en in EVTET 2000 werden vrouwen gerekruteerd die een trombo-embolie, longembolie of diepe veneuze trombose doorgemaakt hadden.

Sommige studies vertoonden methodologische problemen. Zo bestond er in de EAGAR 2006-studie onduidelijkheid over vertekening door selectie, verhulling van de toewijzing en blinding.

De resultaten voor de uitkomsten niet-fataal myocardinfarct, angor en revascularisatie staan in [Bijlage 16 \(volledig rapport\)](#).

Er was **geen verschil** tussen geconjugeerde paardenoestrogenen (CEE) en de placebo voor de **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen op het einde van de interventiefase.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen hormoontherapie en de placebo voor de secundaire preventie van **algemene mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen hormoontherapie en de placebo voor de secundaire preventie van **cardiovasculaire mortaliteit** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen hormoontherapie en de placebo voor de secundaire preventie van **beroerte** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Hormoontherapie leidde tot **meer gevallen van veneuze trombo-embolie** dan een placebo bij postmenopauzale vrouwen met een bevestigde cardiovasculaire ziekte.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

Er was **geen verschil** tussen hormoontherapie en de placebo voor de secundaire preventie van **trombo-embolie in de longen** bij postmenopauzale vrouwen.

GRAAD: MATIGE kwaliteit van bewijs

We hebben er een matig vertrouwen in dat de studies het werkelijke effect weergeven.

10 Aanvullende veiligheidsinformatie uit andere bronnen

10.1 Oestrogenen

De gegevens over hormonale substitutietherapie met oestrogenen alleen (gebruikt bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan hebben) zijn tegenstrijdig.(236)

10.1.1 Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong.
- Borstkanker of andere hormoongevoelige tumoren, of een voorgeschiedenis daarvan.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van, of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
- Leverinsufficiëntie, acute leveraandoening.(236)

10.1.2 Bijwerkingen

Het is minder duidelijk of er een verschil is tussen de bijwerkingen van natuurlijke en van synthetische oestrogenen, en of de wijze van toediening invloed heeft. (237)

- Maag-darmstelselaandoeningen, gewichtstoename, mastodynie, premenstrueel syndroom, vochtretentie, chloasma en huiduitslag, krampen in de benen.
- Veranderingen van de libido, hoofdpijn, migraine, duizeligheid, stemmingsstoornissen en depressie.
- Endometriumhyperplasie
- Spotting, dysmenorroe, vaginale candidiasis.
- Glucose intolerantie.(236)
- Veranderingen in de bloedlipiden(237), cholestatische icterus.(236)
- Huidig gebruik van HST voor de menopauze gaat gepaard met een hoger risico op veneuze trombo-embolie en borstkanker. (237)
 - Diepe veneuze trombose, waarschijnlijk minder vaak met transdermale toediening. Uit observationele studies blijkt dat het risico op diepe veneuze trombose lager is bij transdermale toediening van oestrogenen, maar dat moet bevestigd worden met gerandomiseerde studies.(236)
 - Verhoogd risico op endometriumkanker bij vrouwen met een baarmoeder(237), vooral als er geen progestageen wordt toegevoegd aan het oestrogeen(236), ongeacht de wijze van toediening. (237)
 - Tegenstrijdige gegevens over het hogere risico op borstkanker met oestrogeen alleen.(236)
- Hoewel er een verband aangetoond is tussen hoge dosissen van oestrogeen en een verhoogde bloeddruk, heeft het gebruik van hormoontherapie voor de menopauze bij normotensieve en hypertensieve vrouwen weinig effect op de bloeddruk, en kan het gepaard gaan met een lichte verlaging. (237)
- Transdermale en vaginale toediening:
 - Plaatselijke irritatie, allergische reacties.(236)
 - Mogelijkheid van ernstige overgevoelighedsreacties bij continue blootstelling.

- Pleisters voor transdermaal gebruik waarin de estradiol opgelost is in de kleefmatrix veroorzaken mogelijk minder huidreacties dan pleisters die de estradiol afgeven vanuit een alcoholreservoir. (237)
- Het gebruik van vaginale oestrogenen ging niet gepaard met een verhoogd risico op kanker(238).

10.1.3 Interacties

- Aangezien orale oestrogenen de concentratie van vrije thyroxine waarschijnlijk zullen verlagen, kan het nodig zijn om de dosis van levothyroxine te verhogen. Daarom moet de schildklierfunctie gecontroleerd worden bij het starten en stoppen van de behandeling met orale oestrogenen.(236)
- Oestrogenen zijn substraten van CYP3A4 en remmers van CYP1A2.(236)

Geneesmiddelen die het levermetabolisme van oestrogenen en progestagenen verhogen zijn in verband gebracht met falen van orale combinatiepillen. Belangrijke voorbeelden daarvan zijn rifamycine en bepaalde anti-epileptica. Het is niet onredelijk om aan te nemen dat ook die geneesmiddelen de werkzaamheid van HST zullen verlagen, maar daar blijken weinig gegevens over te bestaan. (237)
- Hoewel orale anticonceptiva de effecten van tal van geneesmiddelen wijzigen, wordt er vanuit gegaan dat de lagere dosissen van oestrogenen die in HST gebruikt worden minder risico op interacties met zich meebrengen, hoewel de mogelijkheid blijft bestaan. (237)

10.1.4 Bijzondere voorzorgen

- Voor er HST wordt toegediend voor menopauzale symptomen moet de vrouw een grondig medisch onderzoek ondergaan en moet haar medische voorgeschiedenis zorgvuldig geëvalueerd worden. Het verdient aanbeveling om vrouwen tijdens HST-gebruik regelmatig te onderzoeken. (237)
- Een langdurige behandeling met systemisch toegediende oestrogenen alleen veroorzaakt endometriumhyperplasie en verhoogt het risico op endometriumcarcinoom. Om dat risico te beperken wordt er systematisch een progestageen toegevoegd bij vrouwen die nog een baarmoeder hebben. Het progestageen moet gedurende minstens 12 opeenvolgende dagen per maand ingenomen worden, maar het kan ook continu ingenomen worden in een lagere dosis. Bij vrouwen die een hysterectomie ondergaan hebben, mag er geen progestageen toegevoegd worden aan het oestrogeen.(236)
- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van HST bij vrouwen met antifosfolipiden-antilichamen of voorbeschikkende factoren voor trombo-embolie en bij vrouwen met aandoeningen aan de galblaas, migraine, een voorgeschiedenis van knobbels in de borsten of fibrocystische borsten, baarmoederfibromen of een voorgeschiedenis van endometriose. Voorzichtigheid is ook geboden als HST gebruikt wordt bij vrouwen met diabetes wegens het hogere risico op hartziekte. (237)
- Gezien het verhoogde risico op veneuze trombo-embolie verdient het aanbeveling om de behandeling met oestrogeen een maand voor een geplande heelkundige ingreep stop te zetten, en ook in het geval van immobilisatie.(236)

- Als een van de volgende symptomen optreden, moet de HST onmiddellijk stopgezet worden en moet de patiënte de nodige onderzoeken ondergaan en een geschikte behandeling krijgen:
 - plotselinge hevige pijn in de borstkas, plotselinge kortademigheid of ernstige pijn/zwelling in een kuit (wat op trombo-embolische complicaties kan wijzen)
 - ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn, plotselinge stoornissen van het gezicht of het gehoor of andere perceptuele stoornissen, flauwvallen, uitgesproken verdoofd gevoel of zwakte aan een kant van het lichaam, of andere tekenen of symptomen die wijzen op een cerebrovasculair accident
 - een eerste onverklaarde epileptische aanval
 - hepatitis, icterus, veralgemeende jeuk, leververgroting, ernstige pijn in de bovenbuik
 - significante stijging van de bloeddruk (hoger dan 160 mmHg systolisch of 95 mmHg diastolisch) (237)
- Let op dat kinderen niet per ongeluk in contact komen met een spray of gel. Er is melding gemaakt van (reversibele) gevallen van borstontwikkeling en vroegtijdige geslachtelijke ontwikkeling (vroegtijdige puberteit bij meisjes en gynaecomastie bij jongens) (237) bij kinderen die blootgesteld waren aan een oestrogeen bevattende spray of gel, bijvoorbeeld na contact met de huid waarop de spray of gel aangebracht was. Als kinderen per ongeluk in contact zijn gekomen met een spray of gel, moet de betreffende zone zo snel mogelijk gewassen worden met water en zeep.(236)
- Er is gebleken dat oestrogenen bepaalde tests zoals die voor de schildklierfunctie en de glucosetolerantie kunnen beïnvloeden.
- De dosissen van het oestrogeen in HST zijn niet hoog genoeg om een anticonceptieve werking te hebben. (237)

10.2 Combinaties van oestrogeen en progestageen

Zie ook 'oestrogenen'.

Het gebruik van een oestrogeen zonder progestageen veroorzaakt endometriumhyperplasie en verhoogt het risico op endometriumcarcinoom. Toevoeging van een progestageen gedurende 10 tot 14 dagen aan een cyclus van 28 dagen verlaagt dat risico, maar veroorzaakt regelmatige onttrekkingsbloedingen tegen het einde van de toediening van het progestageen. Continu gebruik van progestageen en oestrogeen vermijdt die onttrekkingsbloeding, maar kan onregelmatige doorbraakbloedingen veroorzaken, vooral in het begin van de behandeling, of als het binnen 12 maanden na de laatste menstruatie toegediend wordt. (237)

De combinatie met een progestageen verlaagt het risico op endometriumhyperplasie en -carcinoom, maar sluit het niet volledig uit.(236)

10.2.1 Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie, acute leveraandoening.
- Estradiol + drospirenon: ernstige nierinsufficiëntie.(236)
- Progesteron en progestagenen mogen niet toegediend worden aan patiënten met een vaginale bloeding van onbekende oorsprong of patiënten met een voorgeschiedenis van flebotrombose, trombo-embolie of hersenbloeding, en moeten over het algemeen vermeden worden bij leverinsufficiëntie, vooral als die ernstig is. Tenzij progestagenen gebruikt worden als deel van de behandeling van borstkanker of carcinoom van de genitale tractus mogen ze niet toegediend worden aan patiënten met dergelijke aandoeningen. (237)

10.2.2 Bijwerkingen

- Progestagenen spelen waarschijnlijk een rol in het licht verhoogde risico op borstcarcinoom op lange termijn met combinatiebehandelingen met oestrogenen en progestagenen.(236)

Het blijft onduidelijk of hormonale substitutietherapie (HST) voor de menopauze het risico op borstkanker verhoogt. Uit niet-gerandomiseerde studies naar dat onderwerp blijkt over het algemeen dat zowel substitutietherapie met oestrogeen-progestageen als met oestrogeen alleen het risico op borstkanker verhoogt (hoewel de verhoging van het risico minder uitgesproken is met oestrogeen alleen)(239).

Een langdurige HST (oraal of transdermaal), vooral van 5 jaar of langer, verhoogt het aantal gevallen van invasieve borstkanker licht. Het risico stijgt met de duur van de behandeling. Hoewel het risico afneemt na stopzetting van de behandeling, houdt blijft het nog meer dan 10 jaar na stopzetting bestaan(240).

Een korte HST (oraal of transdermaal) verhoogt het risico op borstkanker niet(238).

- Uit de resultaten van gerandomiseerde studies naar de primaire en secundaire cardiovasculaire preventie blijkt over het algemeen dat de incidentie van beroerte en veneuze trombo-embolie toeneemt. Wat coronaire aandoeningen betreft, lijken de gegevens geruststellend.(236)
- De meeste gegevens zijn afkomstig van retrospectieve studies waarin vaak geen onderscheid gemaakt wordt tussen de verschillende toedieningswijzen en de verschillende types (zowel hoog als laag gehalte aan oestrogeen).(236)
- De bijwerkingen hangen af van de dosis en het type progestageen. Zo zijn androgene effecten zoals acne en hirsutisme waarschijnlijker met nortestosteronderivaten zoals

norethisteron en norgestrel. Die derivaten zullen ook vaker de serumlipiden ongunstig beïnvloeden. Anderzijds zijn bijwerkingen op de serumlipiden minder waarschijnlijk met gestodeen en desogestrel, maar die twee geneesmiddelen zijn in verband gebracht met een hogere incidentie van trombo-embolie dan norethisteron en norgestrel als ze in orale combinatiepillen gebruikt worden. (237)

- Progesteron en progestagenen kunnen aanleiding geven tot maag-darmstoornissen, veranderingen in de eetlust of het gewicht, vochtretentie, oedeem, acne, chloasma (melasma), allergische huiduitslag, urticaria, mentale depressie, veranderingen in de borsten zoals ongemak of af en toe gynaecomastie, veranderingen van de libido, haaruitval, hirsutisme, vermoeidheid, sufheid of slapeloosheid, koorts, hoofdpijn, premenstrueel-syndroomachtige symptomen en stoornissen van de menstruatiecycclus of onregelmatig menstrueel bloedverlies. Zelden kunnen anafylaxie of anafylactoïde reacties optreden. Er kunnen afwijkingen in het profiel van de serumlipiden optreden, en zelden ook afwijkingen van de leverfunctietests en icterus. (237)
- Omkeerbare stijging van de bloeddruk, dyslipidemie, glucose-intolerantie.
- Afwijkingen in bepaalde tests van de schildklierwerking en van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, zonder klinische gevolgen.(236)
- Cholestase, icterus, benigne levertumoren. Zelden: maligne levertumoren. (236)
- Doorbraakbloedingen komen vaker voor met orale anticonceptiva die alleen progestageen bevatten dan wanneer progestagenen gebruikt worden wegens onregelmatige menstruatie of als onderdeel van menopauzale HST. (237)
- Er zijn geen bewijzen dat het risico op trombo-embolie lager is met natuurlijk progesteron dan met synthetische progestagenen(241).
- Transdermale toediening: ook plaatselijke reacties.(236)

10.2.3 Interacties

- Progestagenen zijn CYP3A4-substraten. Inductoren van CYP3A4 kunnen de werkzaamheid van (orale, transdermale en vaginale) combinaties van oestrogeen-progestageen verminderen en metrorragie (spotting) veroorzaken.(236)
- Enzyminducerende geneesmiddelen zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine kunnen de klaring van progesteron en van progestagenen verhogen.
- Aminoglutethimide verlaagt de plasmaconcentraties van medroxyprogesteronacetaat en van megestrol aanzienlijk, mogelijk via inductie van de leverenzymen. Waarschijnlijk zal de dosis van het progestageen verhoogd moeten worden.
- Progestagenen kunnen het metabolisme van ciclosporine remmen, wat kan leiden tot hogere plasmaconcentraties van ciclosporine en een risico op toxiciteit. (237)

10.2.4 Bijzondere voorzorgen

- De aanbeveling om de behandeling niet langer voor te schrijven dan nodig om de menopauzale klachten te behandelen blijft geldig voor de meeste vrouwen. (236)
- Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van progesteron en progestagenen bij patiënten met hypertensie, hart- of nierfalen, astma, epilepsie en migraine, en andere aandoeningen die verergerd kunnen worden door vochtretentie. Progestagenen kunnen de glucosetolerantie verminderen en diabetespatiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden. Voorzichtigheid is ook geboden als progestagenen gebruikt worden bij patiënten met een geschiedenis van depressie. Hoge dosissen moeten voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een risico op trombo-embolie.
- Aangezien progesteron en andere progestagenen invloed kunnen hebben op de diabetescontrole, kan het nodig zijn om de dosering van de antidiabetica aan te passen. (237)

10.3 Combinatie van bazedoxifeen + geconjugeerd oestrogeen

10.3.1 Bazedoxifeen

Toevoeging van bazedoxifeen aan geconjugeerde oestrogenen vermindert het risico op oestrogeen-geïnduceerde endometriumhyperplasie bij vrouwen voor wie progestagenen niet geschikt zijn. (236)

10.3.1.1 *Contra-indicaties*

- Veneuze trombo-embolie
- Ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie. (236)

10.3.1.2 *Bijwerkingen*

- Warmteopwellingen, griepachtige symptomen, hoofdpijn, maag-darmsymptomen: vaak.
- Kuitkrampen, enkeloedeem.
- Veneuze trombo-embolie en beroerte; hypertensie. (236)
- Slaperigheid
- Droge mond.
- Stijgingen van de triglyceriden en leverenzymen in het bloed treden vaak op.
- Wat raloxifeen betreft:
 - Raloxifeen verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie, waaronder diepe veneuze trombose, longembolie en retinale veneuze trombose, vooral tijdens de eerste 4 maanden van de behandeling.
 - Zeer zelden zijn huiduitslag, trombocytopenie, hoofdpijn waaronder migraine en lichte borstsymptomen zoals pijn, vergroting en gevoeligheid opgetreden. (237)

10.3.1.3 *Bijzondere voorzorgen*

- Hetzelfde als raloxifeen:
 - Raloxifeen moet vermeden worden bij vrouwen met een actieve veneuze trombo-embolie of een voorgeschiedenis van trombo-embolie.
 - Bij perioden van langdurige immobilisatie, zoals herstel na een chirurgische ingreep, moet het minstens 72 uur van tevoren stopgezet worden.
 - Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van raloxifeen bij vrouwen met risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, waaronder congestief hartfalen of actieve kanker, of risicofactoren voor beroerte zoals een transiënte ischemische aanval of atriumfibrilleren.
 - Het moet vermeden worden in het geval van leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie en voorzichtigheid is geboden in het geval van matige nierinsufficiëntie
 - Het mag niet toegediend worden aan vrouwen met een uteriene bloeding van onbekende oorsprong. (237)

10.3.2 Geconjugeerde oestrogenen

- Hetzelfde als voor oestrogenen in het algemeen (237)

10.4 Tibolon

Tibolon is een synthetisch 19-nor-steroïde met progestagene, oestrogene en androgene eigenschappen.

Er zijn veel minder gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn van tibolon dan over die van oestrogeen-progestageen-combinaties. (236)

10.4.1 Contra-indicaties

Oestrogeenafhankelijke tumoren (endometriumcarcinoom, borstcarcinoom) (236) en onbehandelde endometriumhyperplasie.

- Tibolon is gecontra-indiceerd bij vrouwen met borstkanker of oestrogeenafhankelijke tumoren, cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen waaronder arteriële of veneuze trombo-embolie, of een voorgeschiedenis van die aandoeningen. (237)
- Vaginale bloeding van onbekende oorsprong.
- Leverinsufficiëntie, acute leveraandoening.(236)
- Tibolon mag niet toegediend worden aan vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en is niet bestemd voor gebruik bij premenopauzale vrouwen, behalve als die met een gonadoreline-analoog behandeld worden. (237)

10.4.2 Bijwerkingen

- Spotting,(236) vooral tijdens de eerste paar maanden van de behandeling; in tegenstelling tot cyclische maar net zoals continue combinatie-HT veroorzaakt tibolon geen regelmatige onttrekkingsbloeding. (237)
- Leucorroe, vaginale candidiase(236), jeuk en vaginitis. (237)
- Hoofdpijn, duizeligheid, maag-darmstoornissen, huiduitslag, gewichtstoename, hypertrichose(236), pijn in de borsten, oedeem, visuele stoornissen, leverfunctiestoornis, depressie en artralgie of myalgie. (237)
- Trombo-embolie.
- Verhoogd risico op borstkanker (met name een verhoogd risico op recidief) en endometriumcarcinoom. (236)

10.4.3 Interacties

- Versterkt het effect van vitamine K-antagonisten. (236)
- Verbindingen die de leverenzymen induceren, zoals fenytoïne, carbamazepine en rifampicine, kunnen in theorie het metabolisme van tibolon verhogen en zo de werking ervan verminderen. (237)

10.4.4 Bijzondere voorzorgen

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van tibolon aan patiënten met baarmoederfibromen, endometriose, leveraandoeningen, galstenen, aandoeningen die verergerd kunnen worden door vochtretentie zoals hart- of nierinsufficiëntie, hypertensie, epilepsie of migraine, of met een voorgeschiedenis van die aandoeningen. Voorzichtigheid is ook geboden bij toediening aan patiënten met dyslipidemie of diabetes mellitus. Patiënten met risicofactoren voor trombo-embolie of oestrogeenafhankelijke tumoren, of met een voorgeschiedenis van endometriumhyperplasie, moeten strikt gecontroleerd worden. Tibolon moet stopgezet worden bij tekenen van trombo-embolie, een significante stijging van de bloeddruk, migraineachtige hoofdpijn die voor het eerst optreedt, of als de leverfunctietests gestoord zijn of de patiënte cholestatische icterus krijgt. Er moet worden overwogen om tibolon 4 tot 6 weken voor een geplande chirurgische ingreep stop te zetten als langdurige immobilisatie na de ingreep waarschijnlijk is. (237)

10.5 Levonorgestrel bevattend IUD

10.5.1 Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Gynaecologische infecties, afwijkingen of tumoren, onverklaard vaginaal bloedverlies.
- Borstkanker of een voorgeschiedenis ervan, leverfalen, levertumoren en acute leverziekte.(236)

10.5.2 Bijwerkingen

- Vasovagale reactie tijdens insertie.
- Plaatselijke complicaties in de weken na insertie, zoals expulsie, infectie en, zelden, perforatie.
- Verhoogd risico op ectopische zwangerschap in het geval van zwangerschap in aanwezigheid van het IUD.
- Uitgesproken vermindering of verdwijning van de menstruatie (amenorroe bij tot 30% van de gebruiksters), onregelmatige cycli, langdurig bloedverlies en spotting (vooral tijdens de eerste drie cycli), ovariumcysten (soms symptomatisch).
- Systemische hormonale effecten (met inbegrip van depressieve stemming, hoofdpijn, acne, gewichtstoename en mastodynïe).(236)

10.5.3 Interacties

- De contraceptieve werking van een levonorgestrel bevattend IUD wordt niet beïnvloed door geneesmiddeleninteracties.(236)

10.5.4 Bijzondere voorzorgen

- Vrouwen met een risico op seksueel overdraagbare infecties (soi's) moeten gescreend worden op chlamydia en gonokokken, vooral als ze < 25 jaar zijn, al een soi gehad hebben of meerdere partners hebben.
- Licht vrouwen in over de symptomen van infectie of ectopische zwangerschap.
- Als een vrouw een ischemische hartziekte ontwikkelt terwijl ze een levonorgestrel bevattend IUD gebruikt, is het beter om dat te verwijderen.
- Het gebruik van menstruatiecups of tampons lijkt het risico op expulsie niet te verhogen.(236)

10.6 Vaginaal prasteron (DHEA)

Prasteron, of dehydro-epiandrosteron (DHEA), is een natuurlijk steroïd dat een precursor is van het mannelijk geslachtshormoon (testosteron) en, in mindere mate, van het vrouwelijk geslachtshormoon (estradiol). (236)

10.6.1 Contra-indicaties

- De contra-indicaties voor prasteron zijn dezelfde als die voor de oestrogenen die in de menopauze gebruikt worden(242).
- Leverinsufficiëntie, acute leveraandoeningen. (236)

10.6.2 Bijwerkingen

- De gegevens over de veiligheid van prasteron op lange termijn zijn beperkt. (236)
- De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn leucorroe, urineweginfectie, cervixdysplasie en gewichtsverlies of gewichtstoename(242).
- Andere minder frequente bijwerkingen zijn acne, erytheem, hypertrichose, hoofdpijn en hypertensie (242).
- Gezien de concentraties van DHEA die gemeten worden in het bloed, kunnen systemische androgene en oestrogene effecten (bv. verhoogd risico op borst- en ovariumkanker, risico op trombo-embolie) niet uitgesloten worden (242).

10.6.3 Bijzondere voorzorgen

- De risico-batenverhouding moet minstens eenmaal om de zes maanden geëvalueerd worden. (236)

10.7 Fytotherapie (Cimicifuga racemosa, zwarte zilverkaars)

Het droog extract van Cimicifuga racemosa (syn. zwarte zilverkaars) wordt gebruikt als behandeling van menopauzale klachten. Het werkingsmechanisme ervan is niet bekend. Gezien het beperkte bewijs voor de werkzaamheid en de mogelijke bijwerkingen, is de risico-batenverhouding van dit product ongunstig. (236)

10.7.1 Contra-indicaties

- Leverfalen. (236)

10.7.2 Bijwerkingen

- Levertoxiciteit, soms ernstig.
- Huidreacties. (236)
- Van cimicifuga is bekend dat het duizeligheid, draaierigheid, hoofdpijn, braken en maag-darmirritatie kan veroorzaken als het in grote dosissen ingenomen wordt. (237)

- Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft melding gemaakt van een risico op ernstige leverbeschadiging, allergische reacties en gastro-intestinale stoornissen(243).
- Tot maart 2006 had het Britse UK MHRA² 21 meldingen gekregen van hepatotoxiciteit na ingestie van cimicifuga vanaf 1998, en die maakten meer dan twee derde van het totale aantal meldingen van reacties op cimicifuga uit. Ook in landen zoals de VS, Duitsland en Zweden zijn vergelijkbare gevallen van hepatotoxiciteit gemeld.

De bijwerkingen op de lever die wereldwijd gemeld zijn, waren onder meer gestoorde leverfunctietests, icterus, hepatitis en leverfalen. Over het algemeen verbeterde de toestand van de patiënten na stopzetting van de inname.

Volgens sommige regelgevende instanties wijzen de beschikbare bewijzen erop dat cimicifuga in zeldzame gevallen een risico op levertoxiciteit inhoudt, hoewel het niveau van dat risico moeilijk te bepalen is. Die instanties hebben aanbevolen om in de productinformatie waarschuwingen toe te voegen over mogelijke bijwerkingen op de lever en gebruikers te adviseren om met cimicifuga te stoppen als ze symptomen van leverbeschadiging ontwikkelen. Daarnaast moeten patiënten die in het verleden leverproblemen of andere ernstige gezondheidsproblemen gehad hebben hun arts raadplegen voor ze cimicifuga beginnen in te nemen. (237)

10.7.3 Interacties

- Sommige auteurs hebben hun bezorgdheid geuit over het feit dat kruidengeneesmiddelen zoals Chinese engelwortel (dat gebruikt werd om warmteopwellingen na chemotherapie voor borstkanker tegen te gaan), monnikspeper, zwarte zilverkaars, ginseng en hop significante oestrogene effecten bleken te hebben in dierstudies en in vitro, en mogelijk kunnen interfereren met de werking van competitieve oestrogenreceptorantagonisten zoals tamoxifen.(237)

11 Referenties

1. Grant MD, Marbella A, Wang AT, Pines E, Hoag J, Bonnell C, et al. Menopausal Symptoms: Comparative Effectiveness of Therapies. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2015.
2. Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2022;328(17):1747-65.
3. Boardman HMP, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(3).
4. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2012(9):Cd007244.
5. Gerald Gartlehner, Sheila V. Patel, Shivani Reddy, Caroline Rains, Manny Coker-Schwimmer, Leila Kahwati. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [book]2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586478/>.
6. AWMF. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. AMWF online. 2020.
7. Trémollières F, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, et al. [Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines (Short version)]. *Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie*. 2021;49(5):305-17.
8. Blom JWDV, C. J., Eekhof H, Hoenjet E, Janssen CA, Schep A, Stevens NT, et al. NHG-Standaard De overgang (M73) NHG. 2022.
9. NICE. Menopause: diagnosis and management. Clinical Guideline NG23. NICE Clinical Guideline. 2019.
10. Archer DF. Percutaneous 17beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2003;10(6):516-21.
11. Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, Warren MP. Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(6):622-9.
12. Archer DF, Schmelter T, Schaefer M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2014;21(3):227-35.
13. Bacchi-Modena A, Bolis P, Campagnoli C, De Cicco F, Meschia M, Pansini F, et al. Efficacy and tolerability of Estraderm MX, a new estradiol matrix patch. *Maturitas*. 1997;27(3):285-92.
14. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(4):771-9.
15. Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(2):132-40.
16. Baerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Swensson E, Heldaas K, Norling B, et al. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 1998;1(3):219-28.
17. Baksu B, Baksu A, Göker N, Citak S. Do different delivery systems of hormone therapy have different effects on psychological symptoms in surgically menopausal women? A randomized controlled trial. *Maturitas*. 2009;62(2):140-5.

18. Baumgardner SB, Condrea H, Daane TA, Dorsey JH, Jurow HN, Shively JP, et al. Replacement estrogen therapy for menopausal vasomotor flushes. Comparison of quinestrol and conjugated estrogens. *Obstetrics and gynecology*. 1978;51(4):445-52.
19. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, Ulrich LG, Eiken P, Nielsen SP. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychotherapy and psychosomatics*. 1998;67(4-5):259-65.
20. Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(6):1343-51.
21. Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clinics in obstetrics and gynaecology*. 1977;4(1):31-47.
22. Chung TK, Yip SK, Lam P, Chang AM, Haines CJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of oral oestradiol on acute menopausal symptoms. *Maturitas*. 1996;25(2):115-23.
23. Cohen L, Coxwell WL, Melchione T, Koltun W, Gibson E, Gupta N, et al. Low-dose 17-beta estradiol matrix transdermal system in the treatment of moderate-to-severe hot flushes in postmenopausal women. *Current Therapeutic Research*. 1999;60(10):534-47.
24. Coope J. Is oestrogen therapy effective in the treatment of menopausal depression? *The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1981;31(224):134-40.
25. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(4):400-4.
26. de Vrijer B, Snijders MP, Troostwijk AL, Thé S, Iding RJ, Friesse S, et al. Efficacy and tolerability of a new estradiol delivering matrix patch (Estraderm MX) in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;34(1):47-55.
27. De Aloysio D, Rovati LC, Giacobelli G, Setnikar I, Bottiglioni F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittel-Forschung*. 2000;50(3):293-300.
28. Derman RJ, Dawood MY, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy -- a placebo-controlled study. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1995;40(2):73-8.
29. Endrikat J, Graeser T, Mellinger U, Ertan K, Holz C. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of a continuous-combined hormone therapy preparation containing 1mg estradiol valerate/2mg dienogest on hot flushes in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;58(2):201-7.
30. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, et al. Effects of low-dose, continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas*. 2003;44(2):157-63.
31. Gast MJ, Freedman MA, Vieweg AJ, De Melo NR, Girão MJ, Zinaman MJ. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(2):247-56.
32. Gelfand MM, Moreau M, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, Lau CY. Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2003;10(1):29-36.
33. Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Double-masked, multicenter study of an estradiol matrix transdermal delivery system (Alora) versus placebo in postmenopausal women experiencing menopausal symptoms. Alora Study Group. *Clinical therapeutics*. 1996;18(6):1093-105.
34. Haines C, Yu SL, Hiemeyer F, Schaefer M. Micro-dose transdermal estradiol for relief of hot flushes in postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(5):419-26.

35. Hassa H, Tanir HM, Oge T. Is placebo as effective as estrogen regimens on vasomotor symptoms in women with surgical menopause? *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2010;37(2):135-7.
36. Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, Halvorsen MB, Lambrecht LJ. Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(1):132-40.
37. Lee BS, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas*. 2007;57(4):361-9.
38. Lin SQ, Sun LZ, Lin JF, Yang X, Zhang LJ, Qiao J, et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2011;14(4):472-81.
39. Liu J, Allgood A, Derogatis LR, Swanson S, O'Mahony M, Nedoss B, et al. Safety and efficacy of low-dose esterified estrogens and methyltestosterone, alone or combined, for the treatment of hot flashes in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and sterility*. 2011;95(1):366-8.
40. Liu JH, Reape KZ, Hait HI. Synthetic conjugated estrogens-B and postmenopausal nocturnal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(1):78-84.
41. Martin PL, Burnier AM, Segre EJ, Avier Huix F. Graded sequential therapy in the menopause: A double-blind study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1971;111(2):178-86.
42. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2006;145(12):869-79.
43. Nielsen TF, Ravn P, Pitkin J, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy improves postmenopausal quality of life: a 2-year placebo-controlled study. *Maturitas*. 2006;53(2):184-90.
44. Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C, et al. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;182(1 Pt 1):7-12.
45. Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, Kerber IJ, Nanavati N, Arce J. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(5):726-31.
46. Notelovitz M, Mattox JH. Suppression of vasomotor and vulvovaginal symptoms with continuous oral 17beta-estradiol. *Menopause (New York, NY)*. 2000;7(5):310-7.
47. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2007;10(2):120-31.
48. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Racketa J, Shi H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) trials. *Journal of women's health (2002)*. 2014;23(1):18-28.
49. Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas*. 2013;74(2):172-8.
50. Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, Pullinen S, Virtanen I, Polo O. Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 1999;71(5):873-80.
51. Rebar RW, Trabal J, Mortola J. Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2000;3(3):176-82.
52. Rovati LC, Setnikar I, Genazzani AR. Dose-response efficacy of a new estradiol transdermal matrix patch for 7-day application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Italian*

- Menopause Research Group. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2000;14(4):282-91.
53. Rozenbaum H, Chevallier O, Moyal M, Durand G, Perineau M, This P. Efficacy and tolerability of pulsed estrogen therapy: a 12-week double-blind placebo-controlled study in highly symptomatic postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2002;5(3):249-58.
 54. Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2004;7(2):189-96.
 55. Shulman LP, Yankov V, Uhl K. Safety and efficacy of a continuous once-a-week 17beta-estradiol/levonorgestrel transdermal system and its effects on vasomotor symptoms and endometrial safety in postmenopausal women: the results of two multicenter, double-blind, randomized, controlled trials. *Menopause (New York, NY)*. 2002;9(3):195-207.
 56. Simon JA, Symons JP. Unscheduled bleeding during initiation of continuous combined hormone replacement therapy: a direct comparison of two combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol to medroxyprogesterone acetate and conjugated equine estrogens. *Menopause (New York, NY)*. 2001;8(5):321-7.
 57. Simon JA. Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(2):222-31.
 58. Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low dose of transdermal estradiol gel for treatment of symptomatic postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(3):588-96.
 59. Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 1996;88(4 Pt 1):587-92.
 60. Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J. The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinyl estradiol (femhrt) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2000;7(6):383-90.
 61. Speroff L, Haney AF, Gilbert RD, Ellman H. Efficacy of a new, oral estradiol acetate formulation for relief of menopause symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(3):442-50.
 62. Speroff L. Efficacy and tolerability of a novel estradiol vaginal ring for relief of menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102(4):823-34.
 63. Stevenson JC, Durand G, Kahler E, Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas*. 2010;67(3):227-32.
 64. Strickler R, Stovall DW, Merritt D, Shen W, Wong M, Silfen SL. Raloxifene and estrogen effects on quality of life in healthy postmenopausal women: a placebo-controlled randomized trial. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(3):359-65.
 65. Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, et al. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. *Aerodiol Study Group. Lancet (London, England)*. 1999;353(9164):1574-8.
 66. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertility and sterility*. 2001;75(6):1065-79.
 67. Utian WH, Lederman SA, Williams BM, Vega RY, Koltun WD, Leonard TW. Relief of hot flushes with new plant-derived 10-component synthetic conjugated estrogens. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(2):245-53.
 68. Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;63(4):329-35.

69. Veerus P, Fischer K, Hovi SL, Karro H, Rahu M, Hemminki E. Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Womens Health*. 2008;8:5.
70. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sørensen OH, Eiken P, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure-a randomised controlled study. *Maturitas*. 2003;46(2):123-32.
71. von Holst T, Salbach B. Efficacy and tolerability of a new 7-day transdermal estradiol patch versus placebo in hysterectomized women with postmenopausal complaints. *Maturitas*. 2000;34(2):143-53.
72. von Holst T, Salbach B. Efficacy of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch in women. *Maturitas*. 2002;41(3):231-42.
73. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;337:a1190.
74. Wiklund I, Karlberg J, Lindgren R, Sandin K, Mattsson LA. A Swedish version of the Women's Health Questionnaire. A measure of postmenopausal complaints. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1993;72(8):648-55.
75. Yang TS, Wang HL, Chen YJ, Chang SP, Yuan CC. Effect of continuous administration of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate (Premelle) in postmenopausal women in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2004;67(7):336-43.
76. Alexandersen P, Byrjalsen I, Christiansen C. Piperazine oestrone sulphate and interrupted norethisterone in postmenopausal women: effects on bone mass, lipoprotein metabolism, climacteric symptoms, and adverse effects. 2000;107(3):356-64.
77. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Archives of internal medicine*. 2005;165(17):1976-86.
78. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, Lam CW, Lau EW, Ng MH, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas*. 2003;44(3):207-14.
79. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *The New England journal of medicine*. 2003;348(19):1839-54.
80. Jensen J, Christiansen C. Dose-response and withdrawal effects on climacteric symptoms after hormonal replacement therapy. A placebo-controlled therapeutic trial. *Maturitas*. 1983;5(2):125-33.
81. Jirapinyo M, Theppisai U, Manonai J, Suchartwatnachai C, Jorgensen LN. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naïve Thai women. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2003;82(9):857-66.
82. Rigano A, Rigano M, Cancellieri F, Pullè C. Sexually and well-being in early menopause. Effect of transdermal estradiol therapy. *Panminerva medica*. 2001;43(2):115-8.
83. Saletu B, Brandstätter N, Metka M, Stamenkovic M, Anderer P, Semlitsch HV, et al. Double-blind, placebo-controlled, hormonal, syndromal and EEG mapping studies with transdermal oestradiol therapy in menopausal depression. *Psychopharmacology*. 1995;122(4):321-9.
84. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.
85. Demetrio FN, Rennó J, Jr., Gianfaldoni A, Gonçalves M, Halbe HW, Filho AH, et al. Effect of estrogen replacement therapy on symptoms of depression and anxiety in non-depressive menopausal women: a randomized double-blind, controlled study. *Archives of women's mental health*. 2011;14(6):479-86.

86. Rudolph I, Palombo-Kinne E, Kirsch B, Mellinger U, Breitbarth H, Gräser T. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2004;7(3):301-11.
87. Onalan G, Onalan R, Selam B, Akar M, Gunenc Z, Topcuoglu A. Mood scores in relation to hormone replacement therapies during menopause: a prospective randomized trial. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2005;207(3):223-31.
88. Pefanco MA, Kenny AM, Kaplan RF, Kuchel G, Walsh S, Kleppinger A, et al. The effect of 3-year treatment with 0.25 mg/day of micronized 17beta-estradiol on cognitive function in older postmenopausal women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(3):426-31.
89. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*. 2018;75(2):149-57.
90. Zhang J, Yin J, Song X, Lai S, Zhong S, Jia Y. The effect of exogenous estrogen on depressive mood in women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of psychiatric research*. 2023;162:21-9.
91. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, Tobin MB, Roca CA, Murphy JH, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: A preliminary report. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000;183(2):414-20.
92. de Novaes Soares C, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of Estradiol for the Treatment of Depressive Disorders in Perimenopausal Women: A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Archives of General Psychiatry*. 2001;58(6):529-34.
93. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):774-80.
94. Kulkarni J, Gavrilidis E, Thomas N, Hudaib A-R, Worsley R, Thew C, et al. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *Journal of Affective Disorders*. 2018;236:88-92.
95. Schmidt PJ, Wei S-M, Martinez PE, Dor RRB, Guerrieri GM, Palladino PP, et al. The short-term effects of estradiol, raloxifene, and a phytoestrogen in women with perimenopausal depression. 2021;28(4):369-83.
96. Berlanga C, Mendieta D, Alva G, del Carmen Lara M. Failure of Tibolone to Potentiate the Pharmacological Effect of Fluoxetine in Postmenopausal Major Depression. *Journal of women's health (2002)*. 2003;12(1):33-9.
97. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biological Psychiatry*. 2004;55(4):406-12.
98. Rudolph I, Palombo-Kinne E, Kirsch B, Mellinger U, Breitbarth H, Gräser T. Influence of a continuous combined HRT (2 mg estradiol valerate and 2 mg dienogest) on postmenopausal depression. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2004;7(3):301-11.
99. Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, Altshuler LL, Troung C, Elman S, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: A pilot study. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(3):338-43.
100. Karsidag Ç, Karsidag AYK, Büyükbayrak EE, Kars B, Pirimoglu M, al e. Comparison of Effects of Two Different Hormone Therapies on Mood in Symptomatic Postmenopausal Women. *Noropsikiyatri Arsivi*. 2012;49.
101. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(5):877-82.
102. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, Ranganath R, Altomare C, Vieweg A, et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(4):719-27.

103. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2008;111(1):67-76.
104. Cano A, Estévez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, et al. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause (New York, NY)*. 2012;19(10):1130-9.
105. Casper F, Petri E. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. Vaginal Ring Study Group. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 1999;10(3):171-6.
106. Eriksen PS, Rasmussen H. [Vagifem. A new low-dosage estradiol preparation for local treatment of postmenopausal urogenital atrophy]. *Ugeskrift for laeger*. 1992;154(16):1122-4.
107. Foidart J-M, Beliard A, Hedon B, Ochsenbein E, Bernard A-M, Bergeron C, et al. Impact of percutaneous oestradiol gels in postmenopausal hormone replacement therapy on clinical symptoms and endometrium. 1997;104(3):305-10.
108. Freedman M, Kaunitz AM, Reape KZ, Hait H, Shu H. Twice-weekly synthetic conjugated estrogens vaginal cream for the treatment of vaginal atrophy. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(4):735-41.
109. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H, 3rd, Siddhanti S, Plouffe L, Jr. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(2):346-52.
110. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2010;7(3):1284-90.
111. Simunić V, Banović I, Ciglar S, Jeren L, Pavčić Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2003;82(2):187-97.
112. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(1):49-56.
113. Meziou N, Scholfield C, Taylor CA, Armstrong HL. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis update. *Menopause (New York, NY)*. 2023;30(6):659-71.
114. Bumphenkiatikul T, Panyakhamlerd K, Chatsuwan T, Ariyasriwatana C, Suwan A, Taweepolcharoen C, et al. Effects of vaginal administration of conjugated estrogens tablet on sexual function in postmenopausal women with sexual dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Women's Health*. 2020;20(1):173.
115. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. 2018;25(1):21-8.
116. Lillemon JN, Karstens L, Nardos R, Garg B, Boniface ER, Gregory WT. The Impact of Local Estrogen on the Urogenital Microbiome in Genitourinary Syndrome of Menopause: A Randomized-Controlled Trial. 2022;28(6):e157-e62.
117. Mac Bride MB. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Low Dose Vaginal Estrogens in the Treatment of Vulvovaginal Atrophy [dissertation]. Rochester, MN: Mayo Graduate School. 2013.
118. Diem SJ, Guthrie KA, Mitchell CM, Reed SD, Larson JC, Ensrud KE, et al. Effects of vaginal estradiol tablets and moisturizer on menopause-specific quality of life and mood in healthy postmenopausal women with vaginal symptoms: a randomized clinical trial. *Menopause (New York, NY)*. 2018;25(10):1086-93.

119. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, et al. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2018;178(5):681-90.
120. Gibson CJ, Huang AJ, Larson JC, Mitchell C, Diem S, LaCroix A, et al. Patient-centered change in the day-to-day impact of postmenopausal vaginal symptoms: results from a multicenter randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;223(1):99.e1-.e9.
121. Olmez H, Kucucuk S, Akhan SE, Bastu E, Alatlı FC, Disci R, et al. Effects of tibolone and hormone therapy (estradiol and medroxyprogesterone acetate) on the late toxic effects of radiotherapy in cervical cancer survivors: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. 2017;38(5):736-40.
122. Reed SD, Mitchell CM, Joffe H, Cohen L, Shifren JL, Newton KM, et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(2 Pt 1):233-41.
123. Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Carpenter JS, et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(6):607-15.
124. Kingsberg SA, Derogatis L, Simon JA, Constantine GD, Graham S, Bernick B, et al. TX-004HR Improves Sexual Function as Measured by the Female Sexual Function Index in Postmenopausal Women With Vulvar and Vaginal Atrophy: The REJOICE Trial. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016;13(12):1930-7.
125. Sun Z, Zhu L, Xu T, Shi X, Lang J. Effects of preoperative vaginal estrogen therapy for the incidence of mesh complication after pelvic organ prolapse surgery in postmenopausal women: is it helpful or a myth? A 1-year randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(7):740-8.
126. Verghese TS, Middleton L, Cheed V, Leighton L, Daniels J, Latthe PM. Randomised controlled trial to investigate the effectiveness of local oestrogen treatment in postmenopausal women undergoing pelvic organ prolapse surgery (LOTUS): a pilot study to assess feasibility of a large multicentre trial. *BMJ open*. 2020;10(9):e025141.
127. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;168(3 Pt 1):824-30.
128. Dayal M, Sammel MD, Zhao J, Hummel AC, Vandembourne K, Barnhart KT. Supplementation with DHEA: effect on muscle size, strength, quality of life, and lipids. *Journal of women's health* (2002). 2005;14(5):391-400.
129. Lara LA, Cartagena-Ramos D, Figueiredo JB, Rosa ESACJ, Ferriani RA, Martins WP, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2023;8(8):Cd009672.
130. Davison SL, Bell RJ, Robinson PJ, Jane F, Leech J, Maruff P, et al. Continuous-combined oral estradiol/drospirenone has no detrimental effect on cognitive performance and improves estrogen deficiency symptoms in early postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. 2013;20(10):1020-6.
131. Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM, Brinton EA, et al. Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause: Ancillary Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA internal medicine*. 2017;177(10):1471-9.
132. Czarnecka D, Klocek M, Betkowska-Korpała B, Jankowski P, Olszanecka A, Kawecka-Jaszcz K. [Influence of hormone replacement therapy on the quality of life in postmenopausal women with hypertension]. *Przegląd lekarski*. 2000;57(7-8):397-401.
133. Osmanağaoğlu MA, Atasaral T, Baltacı D, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2006;9(6):464-72.

134. Vickers MR, Martin J, Meade TW, the Wst. The Women's international study of long-duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial. *BMC Women's Health*. 2007;7(1):2.
135. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(5):907-22.
136. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, Cusan L, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(9):950-63.
137. Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015;12(12):2401-12.
138. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(3):243-56.
139. Good WR, John VA, Ramirez M, Higgins JE. Comparison of Alora estradiol matrix transdermal delivery system with oral conjugated equine estrogen therapy in relieving menopausal symptoms. Alora Study Group. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 1999;2(1):29-36.
140. Parsey K, Ellman H, Rahman M. Randomised, Controlled Comparison of Transdermal Estradiol with Oral Conjugated Estrogens for the Relief of Hot Flushes. *Clinical Drug Investigation*. 2000;20(4):207-14.
141. Polvani F, Zichella L, Bocci A, Bottiglioni F, Cagnazzo G, Campagnoli C, et al. A randomized comparative study for the clinical evaluation of hormone replacement by transdermal and oral routes. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1991;18(4):207-13.
142. Serrano D, Mariani L, Mora S, Guerrieri-Gonzaga A, Cazzaniga M, Daldoss C, et al. Quality of life assessment in a chemoprevention trial: fenretinide and oral or transdermal HRT. *Maturitas*. 2006;55(1):69-75.
143. Studd JW, McCarthy K, Zamblera D, Burger HG, Silberberg S, Wren B, et al. Efficacy and tolerance of Menorest compared to Premarin in the treatment of postmenopausal women. A randomised, multicentre, double-blind, double-dummy study. *Maturitas*. 1995;22(2):105-14.
144. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10(10):Cd008536.
145. Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of Org OD 14 in climacteric women. *Maturitas*. 1987;Suppl 1:25-33.
146. Berning B, van Kuijk C, Bennink HJ, Fauser BC. Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;35(1):81-8.
147. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, Vincendon P, Bao W, Cheng RJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2012;15(1):12-20.
148. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2008;359(7):697-708.
149. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(10):4717-26.
150. Hudita D, Posea C, Ceausu I, Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2003;7(5):117-25.

151. Jacobsen DE, Melis RJ, Verhaar HJ, Olde Rikkert MG. Raloxifene and tibolone in elderly women: a randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012;13(2):189.e1-7.
152. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. 2009;10(2):135-46.
153. Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N, et al. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(2):228-33.
154. Kubista E, Planellas Gomez JV, Dowsett M, Foidart JM, Pohlodek K, Serreyn R, et al. Effect of tibolone on breast cancer cell proliferation in postmenopausal ER+ patients: results from STEM trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(14):4185-90.
155. Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(10):1109-14.
156. Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(5):1320-7.
157. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;41(1):35-43.
158. Morais-Socorro M, Cavalcanti MA, Martins R, Neto Francisco P, Rezende A, Azevedo G, et al. Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2012;28(6):483-7.
159. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(6):917-25.
160. Vieira CS, Pereira FV, de Sá MF, Paulo LJ, Martins WP, Ferriani RA. Tibolone in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Maturitas*. 2009;62(3):311-6.
161. Wender MC, Edelweiss MI, Campos LS, de Castro JA, Spritzer PM. Endometrial assessment in women using tibolone or placebo: 1-year randomized trial and 2-year observational study. *Menopause (New York, NY)*. 2004;11(4):423-9.
162. Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(2):147-56.
163. Gupta B, Mittal P, Khuteta R, Bhargava A. A Comparative Study of CEE, Tibolone, and DHEA as Hormone Replacement Therapy for Surgical Menopause. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2013;63(3):194-8.
164. Mendoza N, Suárez AM, Alamo F, Bartual E, Vergara F, Herruzo A. Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 beta-estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas*. 2000;37(1):37-43.
165. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstetrics and gynecology*. 1999;93(2):258-64.
166. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, et al. Endometrial effects of tibolone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):911-8.

167. Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, Haidar MA, Marinho RM. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2002;5(1):60-9.
168. de Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, Salgarello M, Ventura V. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas: comparison between two regimens of HRT. *Maturitas*. 1998;29(3):261-4.
169. Dören M, Rübig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Impact on uterine bleeding and endometrial thickness: tibolone compared with continuous combined estradiol and norethisterone acetate replacement therapy. *Menopause (New York, NY)*. 1999;6(4):299-306.
170. Elfituri A, Sherif F, Elmahaishi M, Chrystyn H. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for middle-eastern postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;52(1):52-9.
171. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1998;105(8):904-11.
172. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(12):1522-9.
173. Hänggi W, Bersinger N, Altermatt HJ, Birkhäuser MH. Comparison of transvaginal ultrasonography and endometrial biopsy in endometrial surveillance in postmenopausal HRT users. *Maturitas*. 1997;27(2):133-43.
174. Huber J, Palacios S, Berglund L, Hänggi W, Sathanandan SM, Christau S, et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2002;109(8):886-93.
175. Kökçü A, Cetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyalioglu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas*. 2000;36(1):75-80.
176. Mendoza N, Pisón JA, Fernández M, Sánchez MC, Malde J, Miranda JA. Prospective, randomised study with three HRT regimens in postmenopausal women with an intact uterus. *Maturitas*. 2002;41(4):289-98.
177. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(5):818-25.
178. Nijland EA, Nathorst-Böös J, Palacios S, van de Weijer PW, Davis S, Stathopoulos VM, et al. Improved bleeding profile and tolerability of tibolone versus transdermal E2/NETA treatment in postmenopausal women with female sexual dysfunction. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(2):114-21.
179. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17beta-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2002;13(3):241-8.
180. Siseles NO, Halperin H, Benencia HJ, Berg G, Pilnik S, Mesch V, et al. A comparative study of two hormone replacement therapy regimens on safety and efficacy variables. *Maturitas*. 1995;21(3):201-10.
181. Uygur D, Yeşildaglar N, Erkaya S. Effect on sexual life--a comparison between tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2005;20(4):209-12.

182. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertility and sterility*. 2000;74(1):10-9.
183. Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2001;4(4):314-9.
184. Amsterdam JD, Yao Y, Mao JJ, Soeller I, Rockwell K, Shults J. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(5):478-83.
185. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhäuser M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*. 2005;51(4):397-404.
186. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(6):1156-66.
187. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2739-45.
188. Kronenberg F, Warren MP, Coletton M, Jin Z, McMahon DJ, Sauberli W. Effect of black cohosh extract on hot flashes and other menopausal symptoms. Poster presentation, 20th Annual Meeting, North American Menopause Society, San Diego, CA. 2009.
189. Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(5 Pt 1):1074-83.
190. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2836-41.
191. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches vaginales Epithel: doppelblindversuch *Cimicifuga* vs. Östrogenpräparat. *Therapeutikum*. 1987(1):23-31.
192. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S67-77.
193. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007;58(1):31-41.
194. Lehmann-Willenbrock WE, Riedel HH. Klinische und endokrinologische Untersuchungen zur Therapie ovarialer Ausfallserscheinungen nach Hysterektomie unter Belastung der Adnexe. *Zentralblatt für Gynäkologie*. 1988;110(10):611-8.
195. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2005;20(1):30-5.
196. Shah SA, Tibble H, Pillinger R, McLean S, Ryan D, Critchley H, et al. Hormone replacement therapy and asthma onset in menopausal women: National cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021;147(5):1662-70.
197. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*. 2013;310(13):1353-68.

198. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2018;168:83-95.
199. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9382):428-32.
200. Douketis JD, Julian JA, Kearon C, Anderson DR, Crowther MA, Bates SM, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(5):943-8.
201. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5.
202. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet (London, England)*. 1996;348(9033):977-80.
203. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997;314(7083):796-800.
204. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(5):979-86.
205. Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Cannegieter SC, 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 : JTH*. 2013;11(1):124-31.
206. Bergendal A, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoska-Maras L. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(6):593-9.
207. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2010;30(2):340-5.
208. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(11):2277-86.
209. Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2011;18(10):1052-9.
210. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2016;19(4):349-56.
211. Simon JA, Laliberté F, Duh MS, Pilon D, Kahler KH, Nyirady J, et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2016;23(6):600-10.
212. Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV, Segal Y, Bachar R, Rabinovich HR, et al. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast cancer research and treatment*. 2018;167(1):257-62.
213. Ouyang P, Tardif JC, Herrington DM, Stewart KJ, Thompson PD, Walsh MN, et al. Randomized trial of hormone therapy in women after coronary bypass surgery. Evidence of differential effect of hormone therapy on angiographic progression of disease in saphenous vein grafts and native coronary arteries. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):375-86.

214. Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. *Controlled clinical trials*. 2000;21(3):257-85.
215. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *The New England journal of medicine*. 2000;343(8):522-9.
216. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, et al. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9350):2001-8.
217. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, et al. Effect of hormone therapy on mortality rates among women with heart failure and coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2005;95(2):289-91.
218. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Controlled clinical trials*. 1998;19(4):314-35.
219. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Jama*. 2002;288(1):49-57.
220. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(9):689-96.
221. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. *Jama*. 2002;287(5):591-7.
222. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*. 1998;280(7):605-13.
223. Khan MA, Hlatky MA, Liu MW, Lin F, Rogers WJ, Shlipak MG. Effect of postmenopausal hormone therapy on coronary heart disease events after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *The American journal of cardiology*. 2003;91(8):989-91, a7.
224. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, Lin F, Barrett-Connor E, Knopp RH, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *Jama*. 2000;283(14):1845-52.
225. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103(5):638-42.
226. Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittner V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Annals of epidemiology*. 2006;16(2):138-45.
227. Speroff L. The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS). *Maturitas*. 1998;31(1):9-14.
228. Hsia J, Alderman EL, Verter JI, Rogers WJ, Thompson P, Howard BV, et al. Women's angiographic vitamin and estrogen trial: design and methods. *Controlled clinical trials*. 2002;23(6):708-27.
229. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(19):2432-40.
230. Kernan WN, Brass LM, Viscoli CM, Sarrel PM, Makuch R, Horwitz RJ. Estrogen after ischemic stroke: clinical basis and design of the Women's Estrogen for Stroke Trial. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 1998;7(1):85-95.

231. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. Estrogen therapy and risk of cognitive decline: results from the Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST). *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;192(2):387-93.
232. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2001;345(17):1243-9.
233. Collins P, Flather M, Lees B, Mister R, Proudler AJ, Stevenson JC. Randomized trial of effects of continuous combined HRT on markers of lipids and coagulation in women with acute coronary syndromes: WHISP Pilot Study. *European heart journal*. 2006;27(17):2046-53.
234. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, Shoupe D, Mahrer PR, et al. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *The New England journal of medicine*. 2003;349(6):535-45.
235. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thrombosis and haemostasis*. 2000;84(6):961-7.
236. BCFI/CBIP. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. <https://www.bcfibe.nl/chapters> [last accessed: 01/06/2023].
237. Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference* (40th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2020.
238. BCFI/CBIP. Réaction de la Société Belge de la Ménopause à l'article "Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif" paru dans les Folia de novembre 2019. *Folia Pharmacotherapeutica*. février 2020.
239. BCFI/CBIP. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein: suivi sur 20 ans des études WHI (Women's Health Initiative). *Folia Pharmacotherapeutica*. novembre 2020.
240. BCFI/CBIP. Traitement hormonal de substitution et risque accru de cancer du sein invasif. *Folia Pharmacotherapeutica*. novembre 2019.
241. BCFI/CBIP. Informations récentes février 2022 : nouveautés, suppressions, autres modifications. *Folia Pharmacotherapeutica*. mars 2022.
242. BCFI/CBIP. Informations récentes août 2019. *Folia Pharmacotherapeutica*. septembre 2019.
243. BCFI/CBIP. Nouveautés 2014 : état de la question 5 ans plus tard. *Folia Pharmacotherapeutica*. juillet 2020.