

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



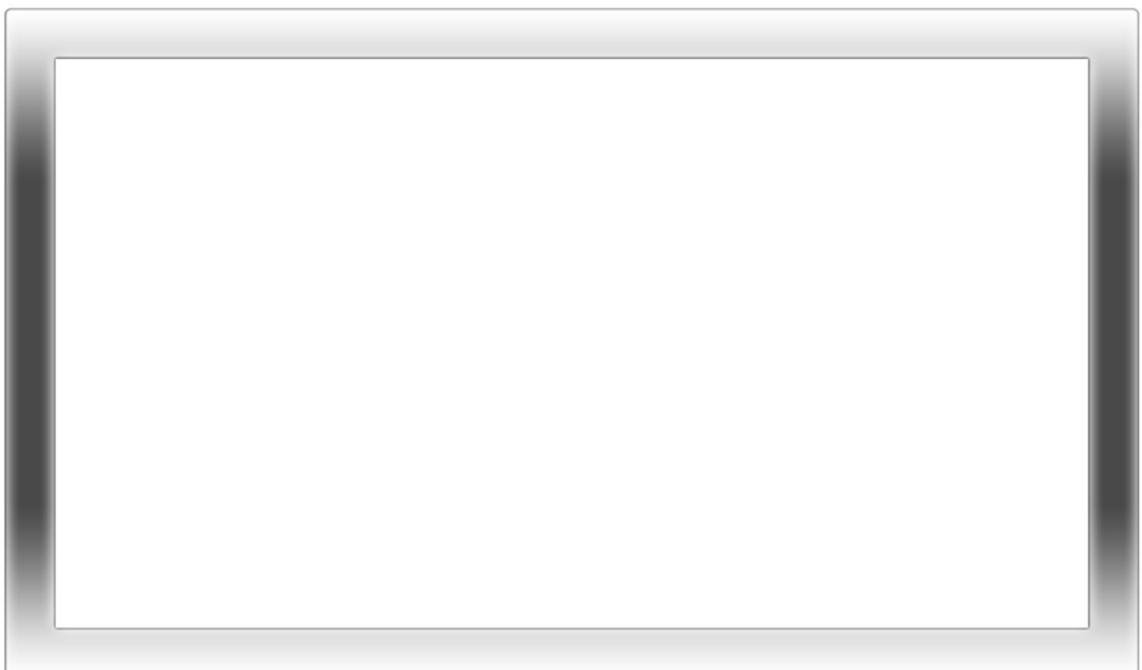
Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



**Peri- und Postmenopause –
Diagnostik und Interventionen**



AWMF-Registernummer

015-062

Leitlinienklasse

S3

Stand

Januar 2020 – inkl. Addendum (September 2020)

Version

1.1

In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
e.V. (AWMF)

Inhaltsverzeichnis

1	Leitlinieninformationen
1.1	Template-Version
1.2	Herausgeber*
1.3	Zitierweise des Leitlinienreports.....
1.4	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie
1.5	Genderhinweis.....
1.6	Verwendete Abkürzungen
2	Geltungsbereich und Zweck
2.1	Patientinnenzielgruppe und Adressaten.....
2.2	Zielsetzung
2.3	Begrifflichkeiten für die Therapie mit Östrogenen und Gestagenen in der Peri- und Postmenopause
2.4	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren
2.4.1	Addendum 2020.....
3	Zusammensetzung der Leitliniengruppe
3.1	Koordination und Redaktion
3.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....
3.3	Gesamte Leitliniengruppe mit Funktion, Stimmberechtigung und aktivem Zeitraum
3.4	Themenkomplexe und Arbeitsgruppen
3.5	Methodische Begleitung.....
3.6	Patientinnenbeteiligung
4	Fragestellungen und Gliederung
5	Methodik
5.1	Evidenzbasierung
5.1.1	Systematische Literaturrecherchen
5.1.1.1	Berücksichtigung evidenzbasierter Leitlinien
5.1.1.2	Adaptierungsprozess.....
5.1.1.3	Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz
5.1.1.4	Evidenzbasierung der Statements und Empfehlungen.....
5.2	Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung.....
5.2.1	Festlegung des Empfehlungsgrades.....
5.2.2	Schema der Empfehlungsgraduierung.....
5.2.3	Festlegung der Konsensstärke
5.2.4	Evidenzbasierte Statements und Empfehlungen.....
6	Konsultationsfassung und Verabschiedung
6.1	Zustimmung der Fachgesellschaften
7	Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenskonflikten
7.1	Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie.....
7.2	Offenlegung, Bewertung und Umgang mit Interessenskonflikten

8	Verbreitung und Implementierung
9	Literaturverzeichnis

1 Leitlinieninformationen

1.1 Template-Version

Version 2018-7-1

1.2 Herausgeber*

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

<http://www.dggg.de/>

In Repräsentanz durch den Präsidenten der DGGG

Prof. Dr. Anton Scharl

Direktor der Frauenkliniken Amberg-Tirschenreuth-Weiden

Klinikum St. Marien Amberg

Mariahilfbergweg 7

92224 Amberg

Tel.: +49 9621 38-0

1.3 Zitierweise des Leitlinienreports

Die korrekte Zitierweise der Langversion und des Leitlinienreports der Leitlinie besteht aus folgender Syntax, die bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten ist, wenn in den Autoren*hinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Peri- and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG and OEGGG (S3 Level, AWMF Registry No. 015-062, January 2020). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>

1.4 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Leitlinienreport bezeichnet. Die Langversion beinhaltet die Hintergrundtexte mit der Beschreibung der Evidenz und den daraus abgeleiteten Statements und Empfehlungen. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patientinnen, Laien) zu erleichtern, wird die Erstellung einer englischsprachigen Kurzversion und einer PowerPoint-Präsentation angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 1.0) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine Interessenkonflikterklärung nötig.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren* und den Leitlinienreport finden Sie im Kapitel 7 „Methodik“.

1.5 Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Im Folgenden wird ausschließlich die männliche Sprachform verwendet. Die DGPF und die DEGAM haben sich dafür ausgesprochen, alle Sex- und Gender-Formen zu berücksichtigen. Wir haben das Gender-Sternchen * an die männliche Endung angehängt, um deutlich zu machen, dass Männer, Frauen, trans-, intersexuelle und non-binäre Personen gemeint sind.

1.6 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Langtext
AFC	Antraler Follikel Count
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ALP	Alkalische Phosphate
AMH	Anti-Müller-Hormon

AUC	Area under the curve
BHT	Bioidentische HRT
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CBT	Kognitive Verhaltenstherapie
ccEPT	Kontinuierlich kombinierte EPT
CEE	Konjugierte equine Östrogene
CHM	Chinese herbal medicine
CI	Konfidenzintervall
CMA	Chlormadinonacetat
CPA	Cyproteronacetat
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNG	Dienogest
DRSP	Drospirenon
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogentherapie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HABITS	Hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?
HDL	high density Lipoprotein
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormone replacement therapy
HTA	Health Technology Assessment
HWI	Harnwegsinfekt
LDL	low density lipoproteine
LoE	Level of Evidence
MD	Mean difference
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
NET(A)	Norethisteron(acetat)
OAB	overactive bladder
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom

POF	premature ovarian failure
POI	Prämature Ovarialinsuffizienz
OR	Odds Ratio
QCT	quantitative Computertomographie
QUS	quantitative Ultraschallmessung
RCT(s)	randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
scEPT	Sequenziell kombinierte EPT
SSRI	Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wideraufnahmehemmer
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TIA	transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UAW	Unerwünschte Begleiterscheinungen
VTE	Venöse Thromboembolien
WHI	Women's Health Initiative
WHIMS	The Women's Health Initiative Memory Study

2 Geltungsbereich und Zweck

2.1 Patientinnenzielgruppe und Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an Ärzte*, die peri- und postmenopausale Frauen über die physiologischen Veränderungen sowie Störungen und deren Behandlungsmöglichkeiten beraten und behandeln.

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- ➡ Gynäkologen* in der Niederlassung
- ➡ Gynäkologen* mit Klinikanstellung
- ➡ Ärzte*, die peri- und postmenopausale Frauen beraten bzw. deren Beschwerden und Erkrankungen behandeln, wie z. B. Allgemeinärzte*, Internisten*, Psychiater*, Neurologen*, u. a.

2.2 Zielsetzung

Ziel der Stufe-3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ ist es, Ärzten* bei der Aufklärung von Frauen über die physiologischen Veränderungen in dieser Lebensphase und Behandlungsmöglichkeiten behilflich zu sein. Ratsuchende Frauen sollen durch das ärztliche Aufklärungsgespräch insbesondere fundierte Informationen über Nutzen und Risiken der HRT erhalten. Dabei müssen Präferenzen, Bedürfnisse, Sorgen und Ängste der Frauen berücksichtigt werden, um eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

Die in der S3-Leitlinie vorhandenen Statements und Empfehlungen basieren dabei insbesondere auf methodisch hochwertigen Publikationen. Die Aussagen der aktuellen Literatur wurden nach den üblichen Kriterien der Evidenz-basierten Medizin (EbM) durch den Expertenkreis bewertet: Als besonders relevant wurden dabei Ergebnisse aus Sekundärquellen aufgearbeiteter Evidenz (qualitativ hochwertige internationale und nationale Leitlinien oder Metaanalysen) sowie aus Primärpublikationen prospektiv randomisierter klinischer Studien eingestuft. Bei Bedarf wurden auch Daten aus Beobachtungsstudien und Fallserien berücksichtigt. Für die Evidenzbewertung konnte überwiegend auf die NICE-Guideline Menopause

(<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-pdf-1837330217413>) und S3-Leitlinien der AWMF i.S. einer Leitlinienadaptation zurückgegriffen werden (Kapitel 5). Um die Transparenz des Entstehungsprozesses der Leitlinie und die zugehörige Evidenz darzulegen, sind sämtliche Empfehlungen und Statements mit den zugrundeliegenden Literaturstellen, Levels of Evidence (LoE) und Empfehlungsgraden nachvollziehbar verknüpft.

Ziele, Aufgaben und Erstellungsprozess der Leitlinie sind im Leitlinienreport beschrieben. In den Quellentexten der Langversion wird die zugrundeliegende Literatur detailliert dargestellt und bewertet.

Die vorgelegte Leitlinie soll Grundlage für Entscheidungsprozesse im ärztlichen Alltag sein. Sie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung peri- und postmenopausaler Frauen zu gewährleisten und die Basis für eine individuell adaptierte, qualitätsgesicherte Therapie bieten. Die Entscheidungsfindung über die Anwendung einer HRT stellt besondere Anforderungen an die ärztliche Aufklärung. Zur Erleichterung einer Nutzen-Risiko-Beurteilung sind die relevantesten Informationen in dem Kapitel "Patientinneninformation" zusammengefasst. Darüber hinaus müssen das individuelle Risikoprofil, das Therapieziel sowie die Präferenzen von Frauen bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

2.3 Begrifflichkeiten für die Therapie mit Östrogenen und Gestagenen in der Peri- und Postmenopause

Derzeit existiert keine einheitliche Begrifflichkeit für die endokrine Therapie mit Östrogenen und Gestagenen in der Behandlung peri- und postmenopausaler Frauen. In Deutschland wird überwiegend die Abkürzung HRT verwendet. Für die Therapie mit Östrogenen wird international überwiegend die Abkürzung ET (Estrogen Therapy) verwendet, für die kombinierte Therapie mit Östrogenen und Gestagenen EPT (Estrogen Progestin Therapy). Als Sammelbegriff werden vorwiegend drei Begriffe verwendet. Dies sind HRT (Hormone Replacement Therapy), MHT (Menopausal Hormone Therapy) und HT (HRT in der Peri- und Postmenopause). Die letzten beiden Begriffe wurden erst

in den letzten Jahren eingeführt, um klar zu machen, dass die Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen in der Peri- und Postmenopause kein Substitutionsprinzip verfolgt, wie dies bei anderen endokrinen Therapien der Fall ist (z. B. Substitution von Schilddrüsenhormonen bei Hypothyreose). Niedrige Östrogenspiegel in der Peri- und Postmenopause sind physiologisch und nicht Ausdruck eines Mangelzustandes. In der Leitliniengruppe wurde die Verwendung eines geeigneten Begriffs diskutiert. Dabei wurden einerseits die Begriffe HT und MHT favorisiert, um klar zu machen, dass die ET bzw. EPT kein Substitutionsprinzip im klassischen endokrinologischen Sinne verfolgt. Andererseits wurde auch im Sinne einer besseren Leitlinienimplementierung der Begriff HRT favorisiert, da dieser in Deutschland nach wie vor der am häufigsten verwendete ist. Die Befürworter* dieses Begriffes machen allerdings deutlich, dass sie mit der Verwendung nicht beabsichtigten einen generellen Substitutionsbedarf bei peri- und postmenopausalen Frauen für sinnvoll zu halten. Nachdem unter den Mandatsträgern* keine Einigkeit für die Begriffsauswahl erzielt werden konnte, wurde eine Abstimmung über die Begriffe durchgeführt. Die Mehrheit sprach sich für die Verwendung des Begriffs HRT aus.

Resultat der Abstimmungen, die in elektronischer Form durchgeführt wurde: Es haben sich insgesamt 19 Mandatsträger* beteiligt: 14 haben für HRT gestimmt, 2 für HT, 2 für MHT, darunter die DEGAM. Ein Mandatsträger hat sich enthalten.

2.4 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission im Oktober 2018 und November 2018 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 01.01.2020 bis 31.12.2024. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt.

Werden vor Ablauf der Gültigkeit Änderungen als erforderlich betrachtet, wird die Steuergruppe sich dazu beraten und mit der Leitliniengruppe Änderungsvorschläge in einem strukturierten Prozess abstimmen.

Ansprechpartner* für diese Prozesse sind die federführenden Autoren* (Prof. Dr. O. Ortmann, PD Dr. E. C. Inwald) der Leitlinie in enger Zusammenarbeit innerhalb der

festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit. Es wurde festgestellt, dass eine geringe Dringlichkeit der Überarbeitung vorliegt. Stand der Aktualisierung dieser Version ist 01.01.2020.

2.4.1 Addendum 2020

Im Januar 2020 wurde die S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ publiziert. Die im August 2019 von der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer publizierte umfassende Meta-Analyse prospektiver und retrospektiver Beobachtungsdaten sowie randomisierter Studiendaten zur Assoziation zwischen einer peri- und postmenopausalen Hormontherapie (HRT) und dem Brustkrebsrisiko wurde in der S3-Leitlinie zum Zeitpunkt der Publikation noch nicht berücksichtigt. Aufgrund der Relevanz dieser Daten aktualisieren die Autoren der S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“, vertreten durch die Steuergruppe der Leitlinie, die S3-Leitlinie um ein Addendum, welches zur Meta-Analyse der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Stellung nimmt (siehe 6.1).

Die Autoren des Kapitels 6 „HRT und Krebsrisiko“, O. Ortmann, C. Tempfer und G. Emons haben die die Metaanalyse der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer geprüft und eine entsprechende Bewertung verfasst. Diese enthält auch Tabellen für das mit einer HRT assoziierter Brustkrebsrisiko zur Unterstützung der Patientinneninformation. Dieses Addendum wurde dann von der Steuergruppe bewertet und unterstützt. Danach erfolgte eine Abstimmung durch die stimmberechtigten Mandatsträger. Diese haben das Addendum einstimmig angenommen.

3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1 Koordination und Redaktion

Der hier genannten Koordinatoren* haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren* zu richten.

Leitlinienkoordinator:

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Lehrstuhl der Universität Regensburg

Caritas-Krankenhaus St. Josef

Landshuter Straße 65
93053 Regensburg
fon +49 (941) 782-7511
fax +49 (941) 782-7515
www.caritasstjosef.de
olaf.ortmann@klinik.uni-regensburg.de

2. Leitlinienkoordinatorin:

PD Dr. med. Elisabeth C. Inwald

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Lehrstuhl der Universität Regensburg
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuter Straße 65
93053 Regensburg
fon +49 (941) 782-7511
fax +49 (941) 782-7515
www.caritasstjosef.de
elisabeth.inwald@klinik.uni-regensburg.de

Redaktion Ansprechpartnerin:

Anja Murrer

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Lehrstuhl der Universität Regensburg
Caritas-Krankenhaus St. Josef
Landshuter Straße 65
93053 Regensburg

fon +49 (941) 782-7511
fax +49 (941) 782-7515
www.caritasstjosef.de
amurrer@caritasstjosef.de

Journalistische Anfragen sind an den 1.2 Herausgeber* oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

<http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de>

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Leitliniensekretariat der Leitlinienprogramme der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Christina Fuchs

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 oder +49 (0) 9131-85/33507

Telefax: +49 (0) 9131-85/33951

fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de

<http://www.dggg.de/leitlinienstellungennahmen/>

3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwender*zielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB)
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
D·A·CH-Gesellschaft Herz-Kreislauf-Prävention
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP)
Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Menopause Gesellschaft (DMG)
Dachverband Osteologie (DVO)
European Menopause and Andropause Society (EMAS)
Frauenselbsthilfe nach Krebs
Gesellschaft für Phytotherapie (GPT)
International Menopause Society (IMS)
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Die Moderation der Leitlinie wurde dankenswerterweise von Frau Dr. M. Nothacker (AWMF - Institut für Medizinisches Wissensmanagement) übernommen.

3.3 Gesamte Leitliniengruppe mit Funktion, Stimmberechtigung und aktivem Zeitraum

Tabelle 2: Beteiligte Leitlinienautoren*:

Autor* Mandatsträger*	Funktion, Zeitraum	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF- Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. med. C. Albring	Steuergruppe, nicht stimmberechtigt, 2015 - 2019	BVF
Prof. Dr. E. Baum	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DEGAM
Dr. med. M. Beckermann	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGPFG
Prof. Dr. K. Bühling	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	D·A·CH
Prof. Dr. G. Emons	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGGG
Prof. Dr. T. Gudermann	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGP
Prof. Dr. P. Hadji	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DVO
Prof. Dr. B. Imthurn	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	SGGG
PD Dr. med. E.C. Inwald	2. Leitlinienkoordinatorin, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2019	2. Leitlinienkoordinatorin
Prof. Dr. L. Kiesel	Mandatsträger, Steuergruppe, stimmberechtigt, 2015 - 2019	DMG
Prof. Dr. D. Klemperer	Experte, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2019	Experte, Risikokommunikation
Dr. Petra Klose	Mandatsträgerin in Vertretung von Prof. Langhorst, stimmberechtigt, 2017 - 2019	GPT
Dr. med. K. König	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	BVF
Prof. Dr. S. Krüger	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGPPN
Prof. Dr. J. Langhorst	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	GPT
Prof. Dr. M. Leitzmann	Experte, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2019	Experte, Epidemiologie

Autor* Mandatsträger*	Funktion, Zeitraum	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF- Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. A. Ludolph	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGN
Prof. Dr. D. Lüftner	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGHO
Frau D. Müller	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2019	Frauenselbsthilfe nach Krebs
Prof. Dr. J. Neulen	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGGEF
Dr. med. M. Nothacker	Moderatorin, nicht stimmberechtigt, 2015 - 2019	AWMF
Prof. Dr. O. Ortmann	Leitlinienkoordinator, Steuergruppe, nicht stimmberechtigt, 2015 - 2019	Leitlinienkoordinator, federführender Leitlinienautor
Prof. Dr. E. Petri (verstorben am 21.09.2019)	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	AGUB
Dr. med. H. Prautzsch	Mandatsträger in Vertretung von Frau Prof. Baum, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DEGAM
Prof. Dr. F. Regitz-Zagrosek	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGK
Dr. med. K. Schaudig	Expertin, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2019	Expertin, Gynäkologische Endokrinologie
Prof. Dr. F. Schütz	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGS
Dr. med. A. Schwenkhagen	Expertin, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2019	Expertin, Gynäkologische Endokrinologie
Prof. Dr. T. Strowitzki	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGE
Prof. Dr. P. Stute	Mandatsträgerin, Steuergruppe, stimmberechtigt, 2015 - 2019	EMAS
Prof. Dr. B.-M. Taute	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGA
Prof. Dr. C. Tempfer	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2019	AGO
Prof. Dr. C. von Arnim	Mandatsträgerin in Vertretung von Herrn Prof. Ludolph, stimmberechtigt, 2016 - 2019	DGN

Autor* Mandatsträger*	Funktion, Zeitraum	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF- Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Prof. Dr. L. Wildt	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	OEGGG
Prof. Dr. E. Windler	Mandatsträger, Steuergruppe, stimmberechtigt, 2015 - 2019	DGIM

3.4 Themenkomplexe und Arbeitsgruppen

Tabelle 3: Themenkomplexe und Arbeitsgruppen

Titel der Arbeitsgruppe	Leiter* der Arbeitsgruppe	Mitarbeiter* der Arbeitsgruppe
AG 1: Diagnostik und therapeutische Interventionen bei peri- und postmenopausalen Frauen	Dr. med. M. Beckermann	Dr. med. K. Schaudig Dr. med. A. Schwenkhagen Prof. Dr. med. C. Tempfer Prof. Dr. med. J. Langhorst
AG 2: Urogynäkologie	Prof. Dr. med. E. Petri (verstorben am 21.09.2019)	Dr. med. K. König
AG 3: Kardiovaskuläre Erkrankungen	Prof. Dr. med. E. Windler	Prof. Dr. med. B.-M. Taute Prof. Dr. med. E. Baum Prof. Dr. med. B. Imthurn Prof. Dr. med. K. Bühling Prof. Dr. med. J. Neulen
AG 4: Osteoporose	Prof. Dr. med. P. Hadji	Prof. Dr. med. E. Baum Prof. Dr. med. D. Lüftner Fr. D. Müller
AG 5: Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen	Prof. Dr. med. C. von Arnim	Prof. Dr. med. S. Krüger Prof. Dr. med. C. Tempfer
AG 6: HRT und Krebsrisiko	Prof. Dr. med. O. Ortmann	Prof. Dr. med. G. Emons Prof. Dr. med. F. Schütz Prof. Dr. med. L. Kiesel Prof. Dr. med. C. Tempfer
AG 7: Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)	Prof. Dr. med. T. Stowitzki	Prof. Dr. med. Petra Stute
AG 8: Andere Erkrankungen	Prof. Dr. med. J. Neulen	Prof. Dr. med. S. Krüger Prof. Dr. med. E. Baum

Titel der Arbeitsgruppe	Leiter* der Arbeitsgruppe	Mitarbeiter* der Arbeitsgruppe
AG 9: Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie	Prof. Dr. med. T. Gudermann	
AG 10: Patientinnen-information	Prof. Dr. med. O.Ortmann	Prof. Dr. med. D. Klemperer

3.5 Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung erfolgte durch Frau Dr. M. Nothacker, AWMF.

3.6 Patientinnenbeteiligung

Es existieren keine Patientinnenvertretungen, die sich gezielt mit der Thematik Peri- und Postmenopause und deren Diagnostik und Therapie befasst. Dies wurde durch eine Anfrage bei NAKOS (Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen) bestätigt.

Die Vertretung der Patientinneninteressen hat Frau Dorothea Müller, Frauenselbsthilfe nach Krebs wahrgenommen.

4 Fragestellungen und Gliederung

Die Grundstruktur der Leitlinie basiert auf der Einteilung in Hauptkomplexe, die mit den folgenden Kapiteln der Langversion korrespondieren:

- 1 Diagnostik der Peri- und Postmenopause und Effektivität von Interventionen
- 2 Urogynäkologie
- 3 Kardiovaskuläres Erkrankungen
- 4 Osteoporose
- 5 Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen
- 6 HRT und Krebsrisiko
- 7 Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)
- 8 Andere Erkrankungen

9 Pharmakologie, Substanzen

10 Patientinneninformation

Zur Bearbeitung der verschiedenen Aspekte dieser Hauptkomplexe formulierte das Leitliniengremium zu Beginn des Erstellungsprozesses Schlüsselfragen. Die aufgestellten Schlüsselfragen wurden in einem formalisierten Konsensusverfahren durch die gesamte Leitliniengruppe im Rahmen eines ersten Konsenstreffens am 19.07.2016 verabschiedet. An den konsentierten Schlüsselfragen orientierten sich die Evidenzrecherche sowie die spätere Formulierung von Empfehlungen und Statements.

Diagnostik und therapeutische Interventionen bei peri- und postmenopausalen Frauen

1. Aufgrund welcher diagnostischer Parameter werden die Peri- und Postmenopause diagnostiziert?
2. Welche peri- und postmenopausalen Symptome werden von Frauen berichtet und wie häufig sind diese in den verschiedenen Lebensphasen, welche Faktoren beeinflussen sie?
3. Welches sind die Informationsbedürfnisse peri- und postmenopausaler Frauen?
4. Welche Wirkungen haben die zur Verfügung stehenden Interventionen auf peri- und postmenopausale Beschwerden?

Urogynäkologie

5. Beeinflusst die HRT die Entstehung einer Harninkontinenz? Beeinflusst die HRT eine bestehende Harninkontinenz?
6. Sind eine orale HRT bzw. eine vaginale ET für die Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfekten geeignet?

Kardiovaskuläre Erkrankungen

7. Wie ist das vaskuläre Risiko peri- und postmenopausaler Frauen zu bewerten?
8. Hat eine HRT einen Effekt auf das Risiko für koronare Herzkrankheit?
9. Hat eine HRT einen Effekt auf das Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen?
10. Hat eine HRT einen Effekt auf das Risiko venöser Thrombosen und Lungenembolien (VTE)?

Osteoporose

11. Hat eine HRT einen Effekt auf das Risiko für Osteoporose-assoziierte Frakturen?

Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen

12. Hat eine HRT Einfluss auf die Kognition?
13. Hat eine HRT einen Effekt auf das Risiko von Demenzen?

HRT und Krebsrisiko

14. Hat eine HRT einen Effekt auf das Mammakarzinomrisiko?
15. Beeinflusst eine HRT nach Mammakarzinom das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?
16. Hat eine HRT einen Effekt auf das Endometriumkarzinomrisiko?
17. Hat eine HRT einen Effekt auf das Ovarialkarzinomrisiko?
18. Beeinflusst eine HRT nach Genitalkarzinom das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?
19. Hat eine HRT einen Effekt auf das Risiko kolorektaler Karzinome?
20. Beeinflusst eine HRT nach kolorektalen und anderen Karzinomen das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?

Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)

21. Ist eine HRT bei prämaturer Ovarialinsuffizienz indiziert?
22. Wie ist die Effektivität einer HRT im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva?

Andere Erkrankungen

23. Verändert eine HRT das Risiko von Gallenwegserkrankungen?

Für die Kapitel 8 bis 10 wurden Hintergrundtexte ohne spezifische Statements und Empfehlungen formuliert.

5 Methodik

5.1 Evidenzbasierung

5.1.1 Systematische Literaturrecherchen

Aufgrund der Tatsache, dass zu der Thematik eine Reihe von nationalen und internationalen Leitlinien kurz vor der Überarbeitung erschienen ist, wurde festgelegt, zunächst eine systematische Leitlinienrecherche durchzuführen. Diese wurde durch das Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement GmbH (EsFoMed) vorgenommen. Die Systematik dazu ist dem folgenden Dokument zu entnehmen.

Die aktuellste, hochwertigste und umfangreichste Leitlinie, die eine systematisch nachvollziehbare Evidenzbewertung enthielt und somit nach Auffassung der Autoren* für Adaptationszwecke geeignet erschien, war die Leitlinie „Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>

Die Recherche erbrachte weitere Treffer. Diese waren ganz überwiegend für die geplante Überarbeitung der Leitlinie unbrauchbar oder nicht aktuell genug, um eine Adaptation vorzunehmen. Zwei Leitlinien bzw. systematische Reviews mit Empfehlungen waren weniger aktuell und bezogen sich nur auf Teilaspekte (Management of menopausal symptoms 2001, revised 2014, NGC: 010193; Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions : U. S. Preventive Services Task Force 1996, revised 2013, NGC 009371)

Das EsFoMed führte eine Leitlinienbewertung nach DELBI durch und extrahierte zu den Schlüsselfragen Empfehlungen und Evidenzgrundlagen aus der Leitlinie.

Darüberhinaus wurden Statements und Empfehlungen aus weiteren AWMF S3-Leitlinien übernommen. Zusätzlich waren wenige Recherchen erforderlich, da Leitlinienadaptationen für Statements und Empfehlung nicht möglich waren. Diese wurden durch Mandatsträger* und Experten* vorgenommen (siehe dazu 5.2).



**Bewertung der NICE-Leitlinie „Menopause“
mit dem Deutschen Instrument zur methodischen
Leitlinien-Bewertung (DELBI)**

Stand: 28.04.2016

Gutachter 1

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion, Teil 1 von 3					
Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck		1	2	3	4
1	Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
2	Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen / Probleme sind differenziert beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
3	Die Patienten*, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen		1	2	3	4
4	Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
5	Die Ansichten und Präferenzen der Patienten* wurden ermittelt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
6	Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
7	Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung		1	2	3	4
8	Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
9	Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
10	Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
11	Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
12	Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
13	Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
14	Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
Bewertung 1: Trifft überhaupt nicht zu Bewertung 4: Trifft uneingeschränkt zu					

**Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-
Bewertung (DELBI)
Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion,
Teil 2 von 3**

Domäne 4: Klarheit und Gestaltung		1	2	3	4
15	Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
16	Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
18	Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit		1	2	3	4
19	Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und / oder die Überprüfungskriterien.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit		1	2	3	4
22	Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem		1	2	3	4
24	Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
27	Es ist eine Strategie / ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
28	Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

29	Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
----	---	--------------------------	-------------------------------------	---	--------------------------

Von den Leitlinien-Autoren* wurde keine systematische Berücksichtigung (inkl. Recherche) von existierenden Leitlinien angegeben und für die Bewerter* der Leitlinie ist nicht offensichtlich, dass bei der Erstellung der Leitlinienempfehlungen andere Leitlinien als Evidenzquellen genutzt wurden. Daher findet Domäne 8 keine Berücksichtigung.

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion, Teil 3 von 3					
	Domäne 8: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien	1	2	3	4
30	Bei der Suche nach existierenden Leitlinien wurden systematische Methoden angewandt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Die Auswahl der als Evidenzquellen verwendeten Leitlinien (sogenannte Quelleitlinien) ist transparent und explizit begründet.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Die Qualität der Quelleitlinien wurde überprüft.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Es wurden systematische Aktualisierungsrecherchen zu den Quelleitlinien durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Modifikationen von Empfehlungen der Quelleitlinien sind eindeutig benannt und begründet.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewertung 1: Trifft überhaupt nicht zu Bewertung 4: Trifft uneingeschränkt zu					

Gutachter 2

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion, Teil 1 von 3					
Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck		1	2	3	4
1	Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
2	Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen / Probleme sind differenziert beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
3	Die Patienten*, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen		1	2	3	4
4	Die Entwicklergruppe der Leitlinie schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
5	Die Ansichten und Präferenzen der Patienten* wurden ermittelt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
6	Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
7	Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung		1	2	3	4
8	Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
9	Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
10	Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
11	Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
12	Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten* begutachtet worden.	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewertung 1: Trifft überhaupt nicht zu Bewertung 4: Trifft uneingeschränkt zu					

**Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-
Bewertung (DELBI)
Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion,
Teil 2 von 3**

Domäne 4: Klarheit und Gestaltung		1	2	3	4
15	Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
16	Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>
17	Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
18	Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit		1	2	3	4
19	Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Die Leitlinie benennt wesentliche Messgrößen für das Monitoring und / oder die Überprüfungskriterien.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit		1	2	3	4
22	Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem		1	2	3	4
24	Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
27	Es ist eine Strategie / ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x
28	Ein Konzept zur Implementierung der Leitlinie wird beschrieben.	x	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>

Von den Leitlinien-Autoren* wurde keine systematische Berücksichtigung (inkl. Recherche) von existierenden Leitlinien angegeben und für die Bewerter* der Leitlinie ist nicht offensichtlich, dass bei der Erstellung der Leitlinienempfehlungen andere Leitlinien als Evidenzquellen genutzt wurden. Daher findet Domäne 8 keine Berücksichtigung.

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion, Teil 3 von 3					
	Domäne 8: Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien	1	2	3	4
30	Bei der Suche nach existierenden Leitlinien wurden systematische Methoden angewandt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Die Auswahl der als Evidenzquellen verwendeten Leitlinien (sogenannte Quelleitlinien) ist transparent und explizit begründet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Die Qualität der Quelleitlinien wurde überprüft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Es wurden systematische Aktualisierungsrecherchen zu den Quelleitlinien durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	Modifikationen von Empfehlungen der Quelleitlinien sind eindeutig benannt und begründet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bewertung 1: Trifft überhaupt nicht zu Bewertung 4: Trifft uneingeschränkt zu					

Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck

	Kriterium 1	Kriterium 2	Kriterium 3	Summe
Gutachter 1	3	4	4	11
Gutachter 2	3	4	4	11
Summe	6	8	8	22

Maximale Punktzahl: 24, minimale Punktzahl: 6

Standardisierter Domänenwert = (erreichte Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl)

Standardisierter Domänenwert 1 = $(22 - 6) / (24 - 6) = 16 / 18 = 0,89$

Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen

	Kriterium 4	Kriterium 5	Kriterium 6	Kriterium 7	Summe
Gutachter 1	3	3	4	1	11
Gutachter 2	3	3	3	1	10
Summe	6	6	7	2	21

Maximale Punktzahl: 32, minimale Punktzahl: 8

Standardisierter Domänenwert = (erreichte Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl)

Standardisierter Domänenwert 2 = $(21 - 8) / (32 - 8) = 13 / 24 = 0,54$

Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

	Kriterium 8	Kriterium 9	Kriterium 10	Kriterium 11	Kriterium 12	Kriterium 13	Kriterium 14	Summe
Gutachter 1	4	4	3	4	3	3	3	24
Gutachter 2	4	4	3	4	1	2	1	19
Summe	8	8	6	8	4	5	4	43

Maximale Punktzahl: 56, minimale Punktzahl: 14

Standardisierter Domänenwert = (erreichte Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl)

Standardisierter Domänenwert 3 = $(43 - 14) / (56 - 14) = 29 / 42 = 0,69$

Domäne 4: Klarheit und Gestaltung

	Kriterium 15	Kriterium 16	Kriterium 17	Kriterium 18	Summe
Gutachter 1	4	3	4	4	15
Gutachter 2	4	3	4	4	15
Summe	8	6	8	8	30

Maximale Punktzahl: 32, minimale Punktzahl: 8

Standardisierter Domänenwert = (erreichte Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl)

Standardisierter Domänenwert 4 = $(30 - 8) / (32 - 8) = 22 / 24 = 0,92$

Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit

	Kriterium 19	Kriterium 20	Kriterium 21	Summe
Gutachter 1	2	2	2	6
Gutachter 2	1	1	1	3
Summe	3	3	3	9

Maximale Punktzahl: 24, minimale Punktzahl: 6

Standardisierter Domänenwert = (erreichte Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl)

Standardisierter Domänenwert 5 = $(9 - 6) / (24 - 6) = 3 / 18 = 0,17$

Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit

	Kriterium 22	Kriterium 23	Summe
Gutachter 1	3	4	7
Gutachter 2	2	4	6
Summe	5	8	13

Maximale Punktzahl: 16, minimale Punktzahl: 4

Standardisierter Domänenwert = (erreichte Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl)

Standardisierter Domänenwert 6 = $(13 - 4) / (16 - 4) = 9 / 12 = 0,75$

Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem

	Kriterium 24	Kriterium 25	Kriterium 26	Kriterium 27	Kriterium 28	Kriterium 29	Summe
Gutachter 1	2	2	4	4	4	3	19
Gutachter 2	1	2	4	4	1	3	15
Summe	3	4	8	8	5	6	34

Maximale Punktzahl: 48, minimale Punktzahl: 12

Standardisierter Domänenwert = (erreichte Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl) / (maximal mögliche Punktzahl - minimal mögliche Punktzahl)

Standardisierter Domänenwert 7 = $(34 - 12) / (48 - 12) = 22 / 36 = 0,61$

Übersicht standardisierte Domänenwerte

Domäne	Standardisierter Domänenwert (prozentualer Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne)
1 Geltungsbereich und Zweck	0,89
2 Beteiligung von Interessengruppen	0,54
3 Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung	0,69
4 Klarheit und Gestaltung	0,92
5 Generelle Anwendbarkeit	0,17
6 Redaktionelle Unabhängigkeit	0,75
7 Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem	0,61
8 Methodologische Exaktheit der Leitlinienentwicklung bei Verwendung existierender Leitlinien	–

Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Intervention

Extraktion von Empfehlungen und Evidenzgrundlagen aus der Leitlinie
„Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version
1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence
(NICE) Guideline [NG23] 2015“
zu spezifischen Fragestellungen

Stand: 07.03.2017

Autoren: Dr. Barbara Buchberger, MPH
Henrik Ohlms, B.A.

Inhaltsverzeichnis der Quelleitlinie

1	ALLGEMEINE INFORMATIONEN	4
2	AUFGRUND WELCHER DIAGNOSTISCHEN PARAMETER WERDEN DIE PERI- UND POSTMENOPAUSE DIAGNOSTIZIERT?	4
2.1	Diagnose der Perimenopause bei prämenopausalen Frauen	4
2.2	Diagnose der Perimenopause bei postmenopausalen Frauen.....	7
2.3	Diagnose der Perimenopause bei allen andern Frauen	8
3	WELCHE PERI- UND POSTMENOPAUSALEN SYMPTOME WERDEN VON FRAUEN BERICHTET UND WIE HÄUFIG SIND DIESE IN DEN VERSCHIEDENEN LEBENSPHASEN, WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN SIE?	10
4	WELCHES SIND DIE INFORMATIONSBEDÜRFNISSE PERI- UND POSTMENOPAUSALER FRAUEN?	11
5	WELCHE WIRKUNGEN HABEN DIE ZUR VERFÜGUNG STEHENDEN INTERVENTIONEN AUF PERI- UND POSTMENOPAUSALE BESCHWERDEN?	16
5.1	Ergebnisse für die Outcomes Niedergeschlagenheit, Angst, muskuloskelettale Symptome und Häufigkeit des Sexualverkehrs	16
5.2	Urogenitale Atrophie	29
5.3	Start und Stop der HRT	36
6	BEEINFLUSST DIE HT DIE VULVOVAGINALE ATROPHIE?	40
7	SIND LOKAL ANGEWANDTE OESTROGENE EBENFALLS EINE FORM DER HRT?	40
8	BEEINFLUSST DIE HT DIE ENTSTEHUNG EINER HARNINKONTINENZ? BEEINFLUSST DIE HT EINE BESTEHENDE HARNINKONTINENZ?	41
9	SIND EINE ORALE HT BZW. EINE VAGINALE ET FÜR DIE PRÄVENTION VON REZIDIVIERENDEN HARNWEGSINFEKTEN GEEIGNET?	41
10	WIE SOLL DIE EFFEKTIVITÄT UND SICHERHEIT DER HT GEPRÜFT WERDEN?...	41
10.1	Venöse Thromboembolien.....	41
10.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	43
10.3	Entwicklung von Diabetes Typ 2	50
10.4	Management von Diabetes Typ 2 – Kontrolle des Blutzuckers.....	54
10.5	Brustkrebs.....	57
10.6	Osteoporose.....	59
10.7	Demenz.....	72
10.8	Verlust von Muskelmasse (Sarkopenie)	79
11	HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS RISIKO FÜR OSTEOPOROSE- ASSOZIIERTE FRAKTUREN?	81
12	HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS RISIKO FÜR KORONARE HERZKRANKHEIT?	81

13 HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS RISIKO FÜR ZEREBROVASKULÄRE ERKRANKUNGEN?	81
14 HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS RISIKO VENÖSER THROMBOSEN UND LUNGENEMBOLIEN (VTE)?	81
15 VERÄNDERT EINE HT DAS RISIKO VON GALLENWEGSERKRANKUNGEN?	81
16 HAT EINE HT EINFLUSS AUF DIE KOGNITION?	81
17 HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS RISIKO VON DEMENZEN?	81
18 HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS MAMMAKARZINOMRISIKO?.....	82
19 HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS ENDOMETRIUMKARZINOMRISIKO?	82
20 HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS OVARIALKARZINOMRISIKO?.....	82
21 HAT EINE HT EINEN EFFEKT AUF DAS RISIKO KOLOREKTALER KARZINOME?.	82
22 BEEINFLUSST EINE HT NACH MAMMAKARZINOM DAS REZIDIVRISIKO/GESAMTÜBERLEBEN?.....	82
23 BEEINFLUSST EINE HT NACH GENITALKARZINOM DAS REZIDIVRISIKO/GESAMTÜBERLEBEN?.....	82
24 BEEINFLUSST EINE HT NACH KOLOREKTALEN UND ANDEREN KARZINOMEN DAS REZIDIVRISIKO/GESAMTÜBERLEBEN?	82
25 IST EINE HT BEI PRÄMATURER OVARIALINSUFFIZIENZ INDIZIERT?.....	83
26 WIE IST DIE EFFEKTIVITÄT UND SICHERHEIT EINER HT IM VERGLEICH ZU ORALEN KONTRAZEPTIVA?.....	83

1 Allgemeine Informationen

Zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen wurde die Leitlinie zur Menopause (Full Guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-559549261>)) herangezogen, die durch das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Auftrag gegeben worden war. Zusätzlich wurden die verschiedenen Anhänge genutzt. Die Erstellung der Leitlinie erfolgte durch das National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Nach Sichtung der verschiedenen Dokumente wurden die vollständige Leitlinie (Full Guidance), Anhang I bis K (Appendix I-K (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/appendices-ik-559549264>)) und Anhang H (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/appendix-h-559549263>) für die Extraktion genutzt. In der Legende jeder der aufgeführten Tabellen sind die genauen Quellenangaben mit Seitenzahl enthalten, welche zur Identifizierung der jeweiligen Ursprungstabelle dienen. Für detaillierte Extraktionen wurden nur Studien mit einer hohen Qualitätsbewertung berücksichtigt. Bei Studien mit geringerer Qualität (vergleichende Kohortenstudien) wurde eine einfache Extraktion durchgeführt, für die lediglich Anzahl und Qualitätsbewertung der Studien extrahiert wurden. Vom NICE aus der Analyse ausgeschlossene Studien wurden nicht berücksichtigt. Anhang H der Full guidance enthält einen detaillierten inhaltlichen Überblick über die eingeschlossenen Studien. Wenn Inhalte dieser Studien nicht in die Leitlinie eingeflossen sind, wurden sie vorerst nur eingeschränkt für die Beantwortung der Fragestellungen genutzt.

2 Aufgrund welcher diagnostischen Parameter werden die Peri- und Postmenopause diagnostiziert?

2.1 Diagnose der Perimenopause bei prämenopausalen Frauen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Anhang I bis K genutzt. Die genauen Seitenangaben sind den Quellenangaben unterhalb der jeweiligen Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 1: Diagnosis of perimenopause in premenopausal women

Parameter	Anzahl Studien	Anzahl Patientinnen	GRADE	Reference
Alter				
≥ 42	n=1	n=280	Moderat	Cooper and Baird 1995
≥ 45	n=1	n=1699	Moderat	Williams 2008
≥ 46	n=1	n=280	Moderat	Cooper and Baird 1995
≥ 50	n=1	n=1699	Niedrig	Williams 2008
≥ 55	n=1	n=1699	Sehr niedrig	Williams 2008
≥ 60	n=1	n=1699	Sehr niedrig	Williams 2008
Vasomotorische Symptome				
Derzeit Hitzewallungen	n=1	n=263	Moderat	El Shafie 2011
Hitzewallungen innerhalb der letzten 2 Wochen	n=3	n=2364	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999, Punyahotra 1997
Hitzewallungen innerhalb der letzten 12 Monate	n=1	n=6663	Moderat	Brown 2002
Hitzewallungen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1027	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1776	Niedrig	Maartens 2001
Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=149	Moderat	Punyahotra 1997
Nachtschweiß innerhalb der letzten 4 Wochen	n=1	n=1699	Moderat	Williams 2008
Nachtschweiß innerhalb der 12 Monate	n=1	n=6663	Moderat	Brown 2002
Nachtschweiß (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1027	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1776	Moderat	Maartens 2001
Kalter Schweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=2	n=2215	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999
Derzeit Hitzewallungen oder Nachtschweiß	n=2	n=4785	Sehr niedrig	Blümel 2012, Chuni and Sreemareddy 2011
Derzeit starke Hitzewallungen oder Nachtschweiß	n=1	n=4303	Moderat	Blümel 2012
≥ 1 Hitzewallungen/Nachtschweiß pro Tag innerhalb der letzten 6 Monate	n=1	n=280	Sehr niedrig	Cooper and Baird 1995
Hitzewallungen oder Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=8655	Moderat	Gold 2000

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Hitzewallungen oder Nachtschweiß innerhalb der letzten 4 Wochen	n=1	n=1699	Moderat	Williams 2008
Herzklopfen innerhalb der letzten 2 Wochen	n=4	n=11019	Moderat	Dennerstein 1993, Gold 2000, Ho 1999, Punyahotra 1997
Herzklopfen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1027	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1776	Moderat	Maartens 2001
Endokrine Tests				
FSH: Schnittpunkt 13 IE/l	n=1	n=397	Niedrig	Henrich 2006
FSH: Schnittpunkt ≥ 24 IE/l	n=1	n=278	Moderat	Stellato 1998
Inhibin A: Schnittpunkt nicht nachweisbar	n=1	n=87	Moderat	Burger 1998
Inhibin B: Schnittpunkt nicht nachweisbar	n=1	n=87	Moderat	Burger 1998
Kombinationstests				
Mindestens 1 von Folgendem: HRT gestartet wenn Periode unregelmäßig wird, ≥ 1 Hitzewallungen/Nachtschweiß pro Tag innerhalb der letzten 6 Monate oder letzter Menstruationszyklus ≥ 60 Tage	n=1	n=280	Niedrig	Cooper and Baird 1995
Mindestens 1 von Folgendem: HRT gestartet wenn Periode unregelmäßig wird, ≥ 1 Hitzewallungen/Nachtschweiß pro Tag innerhalb der letzten sechs Monate oder letzter Menstruationszyklus ≥ 60 Tage oder Menstruationszyklus länger oder variabler innerhalb der letzten 5 Jahre	n=1	n=280	Moderat	Cooper and Baird 1995
FSH: Folikel-stimulierendes Hormon; HRT: HRT; IE/l: Internationale Einheit pro Liter; n: Anzahl Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 19.				

2.2 Diagnose der Perimenopause bei postmenopausalen Frauen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Anhang I bis K genutzt. Die genauen Seitenangaben sind den Quellenangaben unterhalb der jeweiligen Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 2: Diagnosis of perimenopause in postmenopausal women

Parameter	Anzahl Studien	Anzahl Patientinnen	GRADE	Reference
Alter				
< 45	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
< 50	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
< 55	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
< 60	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
Vasomotorische Symptome				
Derzeit Hitzewallungen	n=1	n=282	Moderat	El Shafie 2011
Hitzewallungen innerhalb der letzten zwei Wochen	n=3	n=1657	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999, Punyahotra 1997
Hitzewallungen innerhalb der letzten 12 Monate	n=1	n=2669	Moderat	Brown 2002
Hitzewallungen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1619	Sehr niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1924	Moderat	Maartens 2001
Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=121	Moderat	Punyahotra 1997
Nachtschweiß innerhalb der letzten 4 Wochen	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
Nachtschweiß innerhalb der 12 Monate	n=1	n=2669	Moderat	Brown 2002
Nachtschweiß (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1619	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1924	Moderat	Maartens 2001
Kalter Schweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=2	n=1536	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999
Derzeit Hitzewallungen oder Nachtschweiß	n=2	n=6180	Niedrig	Blümel 2012, Chuni and Sreemareddy 2011
Derzeit starke Hitzewallungen oder Nachtschweiß	n=1	n=5718	Moderat	Blümel 2012

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Hitzewallungen oder Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=5911	Moderat	Gold 2000
Hitzewallungen oder Nachtschweiß innerhalb der letzten 4 Wochen	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
Herzklopfen innerhalb der letzten 2 Wochen	n=4	n=7568	Moderat	Dennerstein 1993, Gold 2000, Ho 1999, Punyahotra 1997
Herzklopfen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1619	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1924	Moderat	Maartens 2001
Endokrine Tests				
Inhibin A: Schnittpunkt nicht nachweisbar	n=1	n=82	Moderat	Burger 1998
Inhibin B: Schnittpunkt nicht nachweisbar	n=1	n=82	Moderat	Burger 1998
n: Anzahl				
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 16.				

2.3 Diagnose der Perimenopause bei allen andern Frauen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Anhang I bis K genutzt. Die genauen Seitenangaben sind den Quellenangaben unterhalb der jeweiligen Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 3: Diagnosis of perimenopause in all other women

Parameter	Anzahl Studien	Anzahl Patientinnen	GRADE	Reference
Alter				
Keine Evidenz identifiziert				
Vasomotorische Symptome				
Derzeit Hitzewallungen	n=1	n=479	Moderat	El Shafie 2011

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Hitzewallungen innerhalb der letzten zwei Wochen	n=3	n=3358	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999, Punyahotra 1997
Hitzewallungen innerhalb der letzten 12 Monate	n=1	n=8236	Moderat	Brown 2002
Hitzewallungen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=2354	Sehr niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=2450	Moderat	Maartens 2001
Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=248	Moderat	Punyahotra 1997
Nachtschweiß innerhalb der letzten 4 Wochen	n=1	n=4402	Moderat	Williams 2008
Nachtschweiß innerhalb der 12 Monate	n=1	n=8236	Moderat	Brown 2002
Nachtschweiß (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=2354	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=2450	Moderat	Maartens 2001
Kalter Schweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=2	n=3110	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999
Derzeit Hitzewallungen oder Nachtschweiß	n=2	n=9102	Sehr niedrig	Blümel 2012, Chuni and Sreemareddy 2011
Derzeit starke Hitzewallungen oder Nachtschweiß	n=1	n=8373	Moderat	Blümel 2012
Hitzewallungen oder Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=10408	Moderat	Gold 2000
Hitzewallungen oder Nachtschweiß innerhalb der letzten 4 Wochen	n=1	n=4402	Moderat	Williams 2008
Herzklopfen innerhalb der letzten 2 Wochen	n=4	n=13766	Moderat	Dennerstein 1993, Gold 2000, Ho 1999, Punyahotra 1997
Herzklopfen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=2354	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=2450	Moderat	Maartens 2001
Endokrine Tests				
Inhibin A: Schnittpunkt nicht nachweisbar	n=1	n=110	Moderat	Burger 1998
Inhibin B: Schnittpunkt nicht nachweisbar	n=1	n=110	Moderat	Burger 1998
Kombinationstests				
Menstruationsalgorithmus	n=1	n=507	Niedrig	Johnson 2004
Hormoneller Algorithmus	n=1	n=507	Niedrig	Johnson 2004
n: Anzahl				
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 22.				

3 Welche peri- und postmenopausalen Symptome werden von Frauen berichtet und wie häufig sind diese in den verschiedenen Lebensphasen, welche Faktoren beeinflussen sie?

Die oben genannte Frage ist nur beschränkt durch die Leitlinie zu beantworten. Die folgende Tabelle kennzeichnet verschiedene Bereiche der Leitlinie, die Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage enthalten. Zur Darstellung der verschiedenen Referenzen wurde die Frage in ihre drei elementaren Bestandteile getrennt. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden die vollständige Leitlinie und Anhang H genutzt. Die genauen Seitenangaben sind den Quellenangaben unterhalb der jeweiligen Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 4: Peri- und postmenopausale Symptome

Frage	Reference
Welche peri- und postmenopausalen Symptome werden von Frauen berichtet?	<p>“Menopausal symptoms are extremely common. Hot flushes and night sweats are the most common symptoms reported by women living in the UK. In addition, many women report other symptoms which can include: sleep disturbance; depression and mood changes; musculoskeletal pain; and urogenital symptoms. Sexual and urogenital problems around the menopause include vaginal dryness, dyspareunia and low libido – although these are complex symptoms, hormonal changes are often a contributing factor. It is less clear whether anxiety, irritability, palpitations, skin dryness and fatigue can be attributed directly to the menopause; fatigue, for example, may be due to sleep disturbance from night sweats.”¹</p> <p>“Vasomotor symptoms (VMS), hot flushes and night sweats are the hallmarks of menopause, occurring in approximately 75% of postmenopausal women, with 25% of these being severely affected.”²</p> <p>Siehe Tabellen 1, 2 und 3</p>
Wie häufig treten diese Symptome in verschiedenen Lebensphasen auf?	<p>“The duration and severity of symptoms experienced are not uniform – symptoms may develop in the years before the final menstrual period and may persist for a few years or for many years in postmenopause.”³</p> <p>“The percentage of women reporting hot flushes varies across countries and ethnic backgrounds. Symptoms may resolve in 2–5 years but the median duration is 7 years and sometimes longer.”⁴</p>

	Anhang H enthält verschiedene Studien, die Häufigkeit verschiedener Symptome erheben. ^{5,6} Eine konkrete Nennung der Symptomhäufigkeit ist in der Leitlinie nicht gegeben
Welche Faktoren beeinflussen die verschiedenen Symptome?	-
UK: United Kingdom VMS: Vasomotorische Symptome Quelle: 1, 2, 3, 4 National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Full Guidance, S. 72; 5 National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendix H, S. 5; 6 National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendix H, S. 126.	

4 Welches sind die Informationsbedürfnisse peri- und postmenopausaler Frauen?

Die folgenden Informationen sind nur bedingt anwendbar für peri und postmenopausale Frauen, da sie zu großen Teilen auf Frauen in der Menopause beschränkt sind. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Anhang I bis K genutzt. Die genauen Seitenangaben sind den Quellenangaben unterhalb der jeweiligen Tabellen zu entnehmen.

Tabelle 5: Areas of information needs for women in menopause (summary of findings and quality assessment of qualitative evidence, italics represent direct quotations of women. Non-italics represent field-workers' reporting of women's words)

Overall population	Summary of information needs	Quality of evidence ¹	References
n=161	N (%) who found knowing what tests to expect at menopause valuable N (%): 29 (19%); and who wanted to know the definition of menopause: 11 (7%) <i>What does 'menopause' mean?</i>	Very low quality	Mahon 2000
n=24	Questions which women thought were important on reflection after treatment Will my periods stop? How will that affect my life? How do I know if I'm menopausal or not? What tests diagnose menopause? How do I manage symptoms? What does 'menopause' mean? How will treatment affect my bone density?	Low quality	Thewes 2003

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

	<p>What does a hot flush feel like?</p> <p>Can I have children during menopause?</p> <p>What Effekt does menopause have on my body?</p> <p>Who do I talk to about sexuality issues?</p>		
Wahrgenommene Symptome der Menopause			
n=114	<p>Percentage of 114 women who wanted the following advice topics recommended to doctors:</p> <p>Topics which women felt should be</p> <p>Risk of breast cancer: 77%</p> <p>Medication: 73%</p> <p>Osteoporosis: 69%</p> <p>Prevention of heart disease: 58%</p> <p>Insomnia: 54%</p> <p>Living with medical uncertainty: 54%</p> <p>Genitourinary symptoms: 50% included in guidelines for menopause counselling (ranked by popularity) %:</p>	Moderate quality	Connelly 1999
n=161	<p>N (%) of 161 women who found knowing the following valuable:</p> <p>Physical and emotional changes at menopause: 19 (12%)</p> <p>Risk factors for heart disease: 10 (6%)</p>	Very low quality	Mahon 2000
n=165	<p>Women felt they needed information on more than the 'core' symptoms of menopause (change in menstrual pattern, hot flushes, vaginal dryness, urinary incontinence). They would like HPs to give them information on memory loss, changes in skin, 'feeling blue', tender breasts, metallic taste, hot feet, burning head, mental lapses, formication ('bugs crawling'), chills, shape-changing, weight-gain, moodiness ('hating your husband'), change in libido and muscle pain (including waist).</p>	Moderate quality	Mingo 2000
n=24	<p>How do I manage symptoms?</p> <p>What does a hot flush feel like?</p> <p>What Effekt does menopause have on my body?</p>	Low quality	Thewes 2003

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

n=23	Women needed to have known that their oestrogen would fluctuate and they might have menopausal symptoms following (surgical menopause) as none were told this.	Moderate quality	Hallowell 2000
n=31	Women wanted information from their doctors about incontinence as it was embarrassing to bring it up.	Low quality	Alfred . 2006
n=665	Questions women wanted their HCP to answer: When will periods end with HRT? Why do I feel so lousy when I'm taking hormones? What does one believe with all the conflicting reports one hears? Will all my questions be answered?	Low quality	Clinkingbeard 1999
HRT: Vorteile, Risiken und Dauer der Behandlung			
n=31	Which treatments can be combined (e.g. complementary and conventional): 1=2 (0.5); 2=1 (0.2); 3=11 (2.7); 4=49 (12.0); 5=344 (84.5)	Low quality	Alfred 2006
n=148	Women needed information that was clear and not contradictory: <i>"You hear such divergent opinions"</i>	Very low quality	Fox-Young 1995
n=161	N (%) of 161 women who found knowing the following valuable: Risks of HRT: 45 (71%) Benefits of HRT: 54 (35%) Expected tests at menopause: 29 (19%) Risk factors for breast cancer: 24 (15%)	Very low quality	Mahon 2000
n=165	Women found it helpful to have a gynaecologist who gave information about coming off HRT. Some did not give information on discontinuing and some did.	Moderate quality	Mingo 2000
n=24	Women who had had total hysterectomies felt their doctors had not prepared them for menopause beforehand: <i>"I was very angry about the lack of preparation for the (menopausal) changes I experienced after my operation"</i>	Low quality	Thewes 2003
n=23	Women needed to have known how long to take HRT for (some HCPs did not know this). They would also like to have been informed of the likely cost of prescriptions for HRT as money was an issue and they had assumed it would be free.	Moderate quality	Hallowell 2000

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

	<p>Although most women (with surgical menopause) were informed that they would have to take HRT following surgery, many said this was the only information they received:</p> <p><i>"My information from the hospital was about the operation ...it just tells you what it does. That was it. It didn't say - it said a bit about, you will be given HRT, and that was it."</i></p> <p>Only 1 woman recalled being given a choice about the different forms of HRT.</p>		
	<p>37% of women wanting information would like to have known the long term Effekts of HRT, and 26% would have liked information about the optimal duration of therapy.</p> <p>When asked what worries about HRT they had (in an information-receiving context), 2% said weight gain. No other specific worries were mentioned.</p>	Low quality	Roberts 1991
Selbstmanagement-Strategien			
n=413	Women wanted comprehensive information on self-management practices; alternative options; acknowledgement of therapy risks and referral to reliable sources.	Very low quality	Armitage 2007
n=121	<i>"I learnt that we do not have to leave everything up to the doctor";</i> <i>"It is very important to start working with ourselves: taking care, exercising. (If) we are not aware of this we will always continue living for others."</i>	Moderate quality	Doubova 2012
n=165	23/155 (15%) of surveyed women thought self-management strategies were important to have known.	Moderate quality	Mingo 2000
n=7	Information women thought important: Lifestyle changes they could make to manage symptoms, and facts that empowered them to make choices.	Moderate quality	Theroux 2007
n=20	A proportion of women cited "themselves" as their main source of information.	Moderate quality	Wathen 2006
n=30	Women wanted the information to make the decision for themselves. A woman with local oestrogen implanted during oophorectomy had to delay decision-making by 6 months.	Low to moderate quality	Walter 2004
n=23	Women wanted the information to make the decision for themselves.	Moderate quality	Hallowell 2000
Nicht-hormonelle Behandlung			
n=31	Women wanted information from their doctors on 'natural' treatments	Low quality	Alfred 2006

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

n=413	<p>Relevance of the following information, n(%): 1 – 5 on Likert scale: Not important (1) - very important (5):</p> <p>Which treatments relate to which symptoms: 1=0 (0%); 2=0 (0%); 3=7 (1.7%); 4=40 (9.9%); 5=358 (88.4%)</p> <p>How a therapy works: 1=3 (0.7%); 2=5 (1.2%); 3=32 (7.8); 4=99 (24.2); 5=270 (66.0)</p> <p>How long it takes to work: 1=2 (0.5%); 2=6 (1.5%); 3=41 (10.1%); 4=122 (30.0%); 5=235 (68.0%)</p> <p>How long should I take the treatment after seeing results: 1=2 (0.5%); 2=4 (1.0%); 3=34 (8.3%); 4=91 (22.2%); 5=279 (68.0%)</p> <p>Side-Effekts: 1=0 (0%); 2=0 (0%); 3=4 (1.0%); 4=16 (3.9%); 5=388 (95.1%)</p>	Very low quality	Armitage 2007
Fruchtbarkeit			
n=24	<p>Women wanted clarity about their fertility and menopause status following treatment: "There was no clear answer on anything." <i>"There was no clear answer on anything."</i> They wanted to know if tests could be performed to establish these parameters: <i>"Even if there are no answers to my questions, well then I want to read information which says at this stage we don't know x, y, z."</i> Fertility became a bigger issue for women over time (a year was mentioned). This was because the cancer took priority until it was abated.</p> <p>Women wanted doctors to take seriously their need for fertility and menopause information. They had experienced 'discord' with doctors over this issue. "Aggressive" and "blasé" were adjectives used.</p> <p><i>"They (doctors) have their priorities in curing you but they just thought it (menopause/fertility) wasn't that important."</i></p> <p>Women wanted menopause information prior to treatment.</p>	Low quality	Thewes 2003
<p>1 Bewertungsinstrument nicht näher spezifiziert</p> <p>HCP: Healthcare Professionals HRT: HRT; n/N: Anzahl</p> <p>Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 25 f.</p>			

5 Welche Wirkungen haben die zur Verfügung stehenden Interventionen auf peri- und postmenopausale Beschwerden?

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Anhang I bis K genutzt. Die genauen Seitenangaben sind den Quellenangaben unterhalb der jeweiligen Tabellen zu entnehmen.

5.1 Ergebnisse für die Outcomes Niedergeschlagenheit, Angst, muskuloskelettale Symptome und Häufigkeit des Sexualverkehrs

Tabelle 6: Oestrogen versus no treatment/placebo for the outcomes of low mood, anxiety and musculoskeletal symptoms

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Oestrogen	Placebo	Relative	Absolute		
Anxiety: final score (follow-up mean 2 months; measured with: Hamilton Anxiety Score; Better indicated by lower values)						
1	17	17	-	MD 0.2 higher (2.88 lower to 3.28 higher)	Very low	Thomson 1977
Anxiety: change in scores from baseline, measured by Greene Scale (Estradiol 50 mcg/day), 13-wk (Better indicated by lower values)						
1	113 MD (CI): -2.56 (not reported)	108 MD (CI): -1.94 (not reported)	-	Significant difference p<0.002	Moderate	Speroff 2003
Anxiety: change in scores from baseline, measured by Greene Scale (Estradiol 100 mcg/day), 13-wk (Better indicated by lower values)						
1	112 MD (CI): -2.86 (not reported)	108 MD (CI): -1.94 (not reported)	-	Significant difference p<0.002	Moderate	Speroff 2003
Anxiety: prevalence of self-reported anxiety after intervention						
1	3/14 (21.4%)	7/19 (36.8%)	RR 0.58 (0.18 to 1.86)	155 fewer per 1000 (from 302 fewer to 317 more)	Very low	Hachul 2008
Low mood: final score measured by various scales (Better indicated by lower values)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

2	33	35	-	SMD 0.54 lower (2.09 lower to 1.01 higher)	Very low	Schmidt 2000, Thomson 1977
Low mood: final score measured by Montgomery-Asberg scale, 4-wk (Better indicated by lower values)						
1	25	25	-	MD 2.08 lower (4.95 lower to 0.79 higher)	Low	De, NovaeSoares 2001
Low mood: final score measured by Montgomery-Asberg scale, 8-wk (Better indicated by lower values)						
1	25	25	-	MD 5.12 lower (7.97 to 2.27 lower)	Low	De, NovaeSoares 2001
Low mood: final score measured by Montgomery-Asberg scale, 12-wk (Better indicated by lower values)						
1	25	25	-	MD 7.74 lower (10.89 to 4.59 lower)	Moderate	De, NovaeSoares 2001
Anxiety/low mood: mood changes measured by Women's Health Questionnaire (WHQ), 2-yr, Estradiol 150 mcg/d (Better indicated by lower values)						
1	114	118	-	MD 1.1 higher (1.92 lower to 4.12 higher)	Moderate	Nielsen 2006
Anxiety/low mood: mood changes measured by WHQ, 2-yr, Estradiol 300 mcg/d (Better indicated by lower values)						
1	103	118	-	MD 3.5 higher (0.5 to 6.5 higher)	Low	Nielsen 2006
Low mood: mean changes measured by Hamilton Low mood scale, 8-wk (Better indicated by lower values)						
1	31	26	-	MD 2.4 higher (0.17 to 4.63 higher)	Low	Morrison 2004
Low mood: mean changes measured by Centre Epi studies Low mood scale, 8-wk (Better indicated by lower values)						
1	31	26	-	MD 2.4 higher (0.97 lower to 5.77 higher)	Low	Morrison 2004
Low mood: mean changes from baseline measured by Greene Scale, 13-wk, Estradiol 50 mcg/d (Better indicated by lower values)						
1	113 (MD: -2.10)	108 (MD: -0.97)	-	Significant difference p<0.002	Moderate	Speroff 2003
Low mood: mean changes from baseline measured by Greene scale, 13-wk, Estradiol 100 mcg/d (Better indicated by lower values)						
1	113 (MD: -1.88)	108 (MD: -0.97)	-	Significant difference p<0.002	Moderate	Speroff 2003
Low mood: prevalence of low mood after intervention						
1	8/14 (57.1%)	13/19 (68.4%)	RR 0.84 (0.48 to 1.44)	109 fewer per 1000 (from 356 fewer to 301 more)	Very low	Hachul 2008
Risk of musculoskeletal symptoms: among those without joint pain present at baseline, 1-year follow-up						
1	522/3261 (16%)	596/3,333 (17.9%)	RR 0.91 (0.81 to 1.01)	3 fewer per 100 (from 7 to 0.1 fewer)	Moderate	Brunner 2010

Risk of musculoskeletal symptoms: among those with joint pain present at baseline, 1-year follow-up						
1	968/1,467 (66%)	1028/1,520 (37.6)	RR 0.98 (0.93 to 1.03)	2 fewer per 100 (from 6 to 1.9 fewer)	Moderate	Brunner 2010
CI: Konfidenzintervall; Epi: epidemiologische; HRT: HRT; mcg: Mikrogramm; MD: Mittlere absolute Abweichung; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; wk: week(s) Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015) , Appendices I-K, S. 32 ff.						

Tabelle 7: Oestrogen plus progestogen versus no treatment/placebo for the outcomes of low mood and anxiety

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Oestrogen and Progestogen	Placebo/no treatment	Relative (95% CI)	Absolute		
Low mood: final scores (measured with: 4 different scales across studies 1; Better indicated by lower values)						
5	852	839	-	SMD 0.35 lower (0.66 to 0.44 lower)	Very low	Derman 1995, Purdie 1995, Rudolph 2004, Veerus 2008, Polisseni 2013
Low mood: change scores (measured with: HAMD; 24-wk, Better indicated by lower values)						
1	64	64	-	MD -3.30 lower (5.72 lower to 0.88lower)	Moderate	Rudolph 2004
Anxiety: final scores (measured with: WHQ (2 studies) and CCEI; Better indicated by lower values)						
3	747	733	-	SMD 0.01 lower (0.11 lower to 0.09 higher)	Low	Veerus 2008, Polisseni 2013, Purdie 1995
Anxiety: change scores (measured with: Greene scale; 1 year, Better indicated by lower values)						
1	23	21	-	Difference in mean reduction in both groups, p= 0.29	Moderate	Geller 2009
CCEI: The Crown-Crisp Experiential Index; CI: Konfidenzintervall; HAMD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere absolute Abweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; WHQ: The Women’s Health Questionnaire Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 35 f.						

Tabelle 8: HRT (tibolone) versus no treatment/placebo for the outcomes of low mood and anxiety

No of studies	Anzahl der Patientinnen		Effekt		GRADE	Reference
	Tibolone	Placebo/no treatment	Relative (95% CI)	Absolute		
Low mood: final scores (measured with: WHQ scale; 1 year, Better indicated by lower values)						
1	42	44	-	MD 0.42 lower (2.22 lower to 1.38 higher)	Low	Polisseni 2013
Anxiety: final scores (measured with: WHQ scale; 1 year, Better indicated by lower values)						
1	42	44	-	MD 0.06 higher (-1.01 lower to 1.13 higher)	High	Polisseni 2013
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere absolute Abweichung; WHQ: The Women’s Health Questionnaire Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 36 f.						

Tabelle 9: Testosterone versus no treatment/placebo for the outcomes frequency of sexual activity and low mood

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Testosterone	Placebo/no treatment	Relative (95% CI)	Absolute		
Frequency of satisfying sexual activity: final frequency at endpoint (24 week, Better indicated by higher values)						
1	283	279	-	MD 1.00 higher (0.17 to 1.83 higher)	Low	Simon 2005
Frequency of satisfying sexual activity (4 week, Better indicated by higher values)						
1	254	265	-	Increase of 2.1 episodes vs 0.7, p<0.001	Moderate	Davis 2008
Low mood: final score (measured with: PGWB; Better indicated by lower values)						
1	27	26	-	p = 0.382	Low	Nathorst-Boos 2006
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere absolute Abweichung; PGWB: Psychological General Well-Being Index Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 37.						

Tabelle 10: Tibolone versus CEE plus MPA for the outcomes of low mood and anxiety

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Tibolone (2.5 mg)	CEE plus MPA (Oestrogen plus Progestogene)	Relative (95% CI)	Absolute		
Frequency of satisfying sexual activity: final frequency at endpoint (24 week, Better indicated by higher values)						
1	18	18	-	MD 0.39 lower (1.27 lower to 0.49 higher)	Very low	Wu 2001
Frequency of satisfying sexual activity (4 week, Better indicated by higher values)						
1	18	18	-	MD 0.78 lower (1.76 lower to 0.2 higher)	Very low	Wu 2001
CEE: Konjugiertes equines Oestrogen; CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteronacetat Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 38.						

Tabelle 11: SSRI (non-hormonal pharmaceutical treatment) versus oestrogen/progestogen (hormonal treatment) for the outcome of low mood

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	SSRI-Escitalopram	Oestrogen/Progestrogen	Relative (95% CI)	Absolute		
Frequency of satisfying sexual activity: final frequency at endpoint (24 week, Better indicated by higher values)						
1	16	16	-	Median decline of 19.2 in SSRI group compared with 9.4 in oestrogen + progestogen (p = 0.03)	Low	Soares 2006
CI: Konfidenzintervall; SSRI: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 39.						

Tabelle 12: SNRI versus SSRI for the outcome of low mood and anxiety

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	SNRI-desvenlafaxine	SSRI-escitalopram	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (measured with: HAM-A, change at 8 months; Better indicated by lower values)						
1	110	124	-	MD 0.08 lower (1.94 lower to 1.78 higher)	Moderate	Soares 2010
Low mood (measured with: HAMD, change at 8 months; Better indicated by lower values)						
1	110	124	-	MD 0.94 lower (2.29 lower to 0.41 higher)	Low	Soares 2010
CI: Konfidenzintervall; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere Absolute Abweichung; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 39.						

Tabelle 13: Tibolone versus oestrogen plus progestogen (E2/NETA) for the outcome of sexual activity

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Tibolone	Oestrogen/Progestogen (E2/NETA)	Relative (95% CI)	Absolute		
Total sexual activity (measured with: daily diary (in 4 weeks); Better indicated by higher values)						
1	199	201	-	Mean change from baseline: Tibolone: 0.66, E2/NETA: 5.6, p-value = not significant	Low	Nijland 2008
CI: Konfidenzintervall; E2: Estradiol; NETA: Norethisterone Acetate Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 40.						

Tabelle 14: Tibolone versus oestradiol for the outcome of anxiety

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Tibolone	Oestrogen/Progestrogen (E2/NETA)	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety: final scores (measured with: Greene; Better indicated by lower values)						
1	20	20	-	MD 0.57 lower (1.20 lower to 0.06 higher)	Very low	Somunkiran
CI: Konfidenzintervall; E2: Estradiol; MD: Mittlere Absolute Abweichung; NETA: Norethisterone Acetate Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 40.						

Tabelle 15: Herbal versus oestradiol plus progesterone treatment for the outcomes of low mood and anxiety

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Black cohosh	Oestradiol plus Progesterone	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (final) (follow-up mean 3 months¹; measured with: HADS scale (lower is better); range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)						
1	31	30	-	MD 0.58 lower (2.16 lower to 1 higher)	Low	Zheng 2013
Low mood (final) (follow-up mean 3 months¹; measured with: HAD score; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)						
1	31	30	-	MD 0.13 higher (1.47 lower to 1.73 higher)	Low	Zheng 2013
CI: Konfidenzintervall; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HAMD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere Absolute Abweichung Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 41.						

Tabelle 16: Herbal versus oestradiol plus MPA treatment for the outcomes of low mood and anxiety

No of studies	No patients	Effekt	GRADE	Reference
---------------	-------------	--------	-------	-----------

	Black cohosh	Oestradiol plus MPA	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (final) (follow-up mean 3 months; measured with: HAD score; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)						
1	31	28	-	MD 0.37 lower (1.97 lower to 1.23 higher)	Low	Zheng 2013
Low mood (final) (follow-up mean 3 months; measured with: HAD score; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)						
1	31	28	-	MD 0.62 lower (2.43 lower to 1.19 higher)	Low	Zheng 2013
CI: Konfidenzintervall; HAD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteronacetat Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 41.						

Tabelle 17: Oestradiol plus progesterone versus oestradiol plus MPA treatment for low mood and anxiety symptoms

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Oestradiol plus Progesterone	Oestradiol plus MPA	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (final) (follow-up mean 3 months; measured with: HAD score; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)						
1	30	28	-	MD 0.21 higher (1.4 lower to 1.82 higher)	Very low	Zheng 2013
Low mood (final) (follow-up mean 3 months; measured with: HAD score; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)						
1	30	28	-	MD 0.75 lower (2.56 lower to 1.06 higher)	Low	Zheng 2013
CI: Konfidenzintervall; HAD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteronacetat Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 42.						

Tabelle 18: Herbal treatment versus placebo for the outcomes of low mood and anxiety

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Herbal treatment	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (final scores at endpoint 16 weeks) Ginseng/black cohosh/pycogneal (measured with: PGWB, HAMA, Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
3	330	316	-	SMD 0.93 higher (0.01 higher to 1.86 higher)	Very low	Wiklund 1999, van Die 2009, Yang 2007
Anxiety (change scores at endpoint 12 to 16 weeks) Ginseng/black cohosh/St. John's Wort plus Chaste (measured with: PWGB, HAMD, Greene Climacteric scale; Better indicated by lower values)						
3	258	254	-	SMD 0.48 lower (1.57 lower to 0.62 higher)	Very low	Amsterdam 2009, van Die 2009, Wiklund 1999
Anxiety (mean reduction difference at endpoint 12 months) Black cohosh (measured with: Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
1	21	21	-	MD 0.47 (0.81)	Moderate	Geller 2009
Low mood (final scores at endpoint 16 weeks) Ginseng/black cohosh/black cohosh plus St. John's Wort/pycogneal (measured with: WHQ, Greene Climacteric scale, HAM-D; Better indicated by lower values)						
4	474	459	-	SMD 0.16 higher (0.88 lower to 1.2 higher)	Very low	Wiklund 1999, van Die 2009, Uebelhack 2006, Yang 2007
Low mood (change scores at endpoint 12 to 16 weeks) Ginseng/black cohosh/black cohosh plus St. John's Wort/St. John's Wort plus Chaste (measured with: WHQ, Greene Climacteric scale, HAM-D; Better indicated by lower values)						
4	409	397	-	SMD 0.39 lower (1.13 lower to 0.36 higher)	Very low	Amsterdam 2009, Uebelhack 2006, van Die 2009, Wiklund 1999
CI: Konfidenzintervall; HAD/HAMA: Hamilton-Skala; HAMD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteronacetat; PGWB: Psychological General Well-Being Index; WHQ: The Women's Health Questionnaire Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 42 f.						

Tabelle 19: Phytoestrogen versus placebo for the outcome of low mood and anxiety

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Phytoestrogens	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Low mood (final scores at endpoint 12-16 weeks) Genistein/isoflavones (measured with: Greene Climacteric scale, CES-D scale; Better indicated by lower values)						
2	82	84	-	SMD -0.23 lower (-0.54 lower to 0.07 higher)	Low	Evans 2011, de Sousa-Munoz 2009)
Low mood (change scores at endpoint 12 weeks) Promensil (measured with: Greene Climacteric scale; Better indicated by lower values)						
1	84	85	-	MD 0.4 lower (1.1 lower to 0.2 higher)	Moderate	Tice 2003
Low mood (change scores at endpoint 12 weeks) Rimostil (measured with: Greene Climacteric scale; Better indicated by lower values)						
1	83	85	-	MD 0.1 lower (0.9 lower to 0.7 higher)	Moderate	Tice 2003
Anxiety (change scores at endpoint 12 weeks) Promensil (measured with: Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
1	83	85	-	MD 1.1 lower (1.6 lower to 0.6 higher)	Very low	Tice 2003
Anxiety (change scores at endpoint 12 weeks) Rimostil (measured with: Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
1	82	85	-	MD 0.8 lower (1.3 lower to 0.3 higher)	Low	Tice 2003
Anxiety (final scores at endpoint 12 weeks) Genistein (measured with: Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
1	42	42	-	MD 1.32 lower (2.54 to 0.1 lower)	Moderate	Evans 2011
Anxiety (mean reduction difference at endpoint 12 months) Red clover (measured with: Greene Climacteric scale ; Better indicated by lower values)						
1	22	21	-	MD 1.64 (0.8)	Moderate	Gller 2009
CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz						

Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 43 f.

Tabelle 20: Acupuncture versus sham acupuncture for the outcome of low mood

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Acupuncture	Sham acupuncture	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety: final scores (measured with: Greene; Better indicated by lower values)						
1	24	23	-	P= 0.442	Moderate	Bao 2014
CI: Konfidenzintervall						
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 45.						

Tabelle 21: Citalopram versus placebo for the outcome of anxiety and low mood

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Citalopram	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-anxiety; 6 week, Better indicated by higher values)-10 mg						
1	54 Mean change score=5.8	28 Mean change score=3.3	-	-	Moderate	Barton 2010
Anxiety (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-anxiety; 6 week, Better indicated by higher values)-20 mg						
1	56 Mean change score=12.9	27 Mean change score=3.3	P <0.01	-	Moderate	Barton 2010
Anxiety (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-anxiety; 6 week, Better indicated by higher values)-30 mg						
1	55	28	-	-	Moderate	Barton 2010

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

	Mean change score=4.1	Mean change score=3.3				
Low mood (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-low mood; 6 week, Better indicated by higher values)-10 mg						
1	54 Mean change score=6.0	28 Mean change score=-0.1	-	-	Moderate	Barton 2010
Low mood (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-low mood; 6 week, Better indicated by higher values)-20 mg						
1	56 Mean change score=5.2	27 Mean change score=-0.1	-	-	Moderate	Barton 2010
Low mood (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-low mood; 6 week, Better indicated by higher values)-30 mg						
1	55 Mean change score=6.5	28 Mean change score=-0.1	-	-	Moderate	Barton 2010
CI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 45 f.						

Tabelle 22: Sertraline versus placebo for the outcome of low mood

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Sertraline	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Low mood (measured with: Final CESD score at 6 week; Better indicated by lower values)						
1	25	22	-	MD 0.5 higher (4.02 lower to 5.02 higher)	Very low	Kimnick 2006
CESD: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015b), S. 46.						

Tabelle 23: Gabapentin versus placebo for the outcome of anxiety

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Gabapentine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (measured with: Profile of Mood Scale-anxiety change scores at 12 week; Better indicated by higher values)						
1	30	29	-	MD 1.7 lower (4.32 lower to 0.92 higher)	Moderate	Guttuso 2003
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 46.						

Tabelle 24: Psychological treatments versus usual care for the outcomes of low mood and anxiety

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	CBT	Usual Care	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (Final scores) (follow-up mean 26 weeks; measured with: WHQ (anxiety); range of scores: 0-1; Better indicated by lower values)						
1	43	45	-	MD 0.15 lower (0.24 to 0.06 lower)	Moderate	Mann 2012
Low mood (Final scores) (follow-up mean 26 weeks; measured with: WHQ (low mood); range of scores: 0-1; Better indicated by lower values)						
1	43	45	-	MD 0.15 lower (0.28 to 0.02 lower)	Moderate	Mann 2012
CBT: Kognitive Verhaltenstherapie; CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; WHQ: The Women’s Health Questionnaire Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 47.						

5.2 Urogenitale Athrophie

Tabelle 25: Local oestrogens versus placebo for the outcomes of decrease in vaginal dryness, maturation index, symptom improvement, assessment of endometrial stimulation, breast pain, adverse events, treatment withdrawal, treatment adherence, treatment acceptability, and health related quality of life at 12 weeks for short term symptoms

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Decrease in vaginal pH (better indicated by lower value) (12 weeks)						
4	293	169	-	MD 0.95 lower (1.19 lower to 0.71 lower)	Moderate	Cano 2012; Karp 2012; Griesser 2012; Dessole 2004
Maturation index (better indicated by higher value) (12 weeks)						
5	436	205	-	MD 17.73 higher (7.66 higher to 27.00 higher)	Very low	Bachmann 2008; Cano 2012; Karp 2012; Griesser 2012; Dessole 2004
Patient assessment of symptom improvement at 12 weeks						
4	123/270 (45.6%)	47/210 (22.4%)	RR 2.23 (1.4 to 3.57)	275 more per 1000 (from 90 more to 575 more)	Low	Eriksen 1992; Griesser 2012; Casper 1999
Assessment of endometrial stimulation at 12 weeks						
2	2/257 (0.78%)	0/122 (0%)	RR 1.28 (0.14 to 12.08)	NC	Moderate	Bachmann 2008; Simon 2008
Breast pain at 12 weeks						
1	0/114 (0%)	1/53 (1.9%)	RR 0.16 (0.01 to 3.78)	16 fewer per 1000 (from 19 fewer to 52 more)	Moderate	Cano 2012
Adverse events at 12 weeks						
2	64/189 (33.9%)	35/132 (26.5%)	RR 1.09 (0.77 to 1.53)	24 more per 1000 (from 61 fewer to 141 more)	Moderate	Cano 2012; Eriksen 1992
Withdrawal due to adverse events at 12 weeks						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

8	42/995 (4.2%)	21/658 (3.2%)	RR 1.23 (0.72 to 2.11)	7 more per 1000 (from 9 fewer to 35 more)	Moderate	Bachmann 2008; Bachmann 2009; Cano 2012; Casper 1999; Dessole 2004; Griesser 2012; Simon 2008; Eriksen 1992
Treatment adherence at 12 weeks						
1	19/22 (86.4%)	18/21 (85.7%)	RR 1.01 (0.79 to 1.28)	9 more per 1000 (from 180 fewer to 240 more)	Moderate	Karp 2012
Treatment acceptability at 12 weeks						
2	207/256 (80.9%)	131/200 (65.5%)	RR 1.38 (0.93 to 2.04)	249 more per 1000 (from 46 fewer to 681 more)	Very low	Cano 2012; Griesser 2012
Health related quality of life at 12 weeks						
Keine Evidenz verfügbar						
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 50 f.						

Tabelle 26: Local oestrogens versus placebo for the outcomes of improvement in vaginal dryness, dyspareunia, itching/discomfort, endometrial hyperplasia, treatment withdrawal, treatment acceptability (duration 12 months) for long term symptoms

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Oestrogene	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Improvement in vaginal dryness at 12 months' treatment duration						
1	472/560 (84.3%)	143/504 (28.4%)	RR 2.97 (2.57 to 3.43)	559 more per 1000 (from 445 more to 689 more)	Moderate	Simunic 2003
Improvement in dyspareunia at 12 months' treatment duration						
1	265/361 (73.4%)	80/298 (26.8%)	RR 2.73 (2.24 to 3.33)	464 more per 1000 (from 333 more to 626 more)	Moderate	Simunic 2003
Improvement in itching and/or discomfort at 12 months' treatment duration						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	329/410 (80.2%)	132/361 (36.6%)	RR 2.19 (1.9 to 2.53)	435 more per 1000 (from 329 more to 559 more)	Moderate	Simunic 2003
Endometrial hyperplasia or cancer, confirmed by biopsy, at 12 months' treatment duration						
1	1/205 (0.49%)	0/104 (0%)	RR 1.53 (0.06 to 37.21)	-	Low	Simon 2008
Withdrawal due to adverse Effekts at 12 months' treatment duration						
1	11/205 (5.4%)	5/104 (4.8%)	RR 1.12 (0.4 to 3.13)	6 more per 1000 (from 29 fewer to 102 more)	Low	Simon 2008
Acceptability of treatment to women at 12 months' treatment duration						
1	700/828 (84.5%)	675/784 (86.1%)	RR 0.98 (0.94 to 1.02)	17 fewer per 1000 (from 52 fewer to 17 more)	Low	Simunic 2003
CI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 52.						

Tabelle 27: Ospemifene versus placebo (short term treatment)

No of studies	Anzahl der Patienten		Effekt		GRADE	Reference
	Ospemifene	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Maturation index: Percentage change in Parabasal cells (better indicated by lower value; treatment of less than 1 year)						
60 mg ospemifene						
5	1142	827	-	MD 35.54 lower (41.25 to 29.82 lower)	Low	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; Rutanen, 2003; and Goldstein, 2014
25 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 47.20 lower (75.04 to 19.36 lower)	Very low	Voipio 2002
50 mg ospemifene						
1	7	8	-	MD 97.40 lower (130.09 to 64.71 lower)	Low	Voipio 2002

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

100 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 64.70 lower (99.52 to 29.88 lower)	Very low	Voipio 2002
200 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 85.30 lower (117.69 to 52.91 lower)	Low	Voipio 2002
Maturation index: Percentage change in Superficial cells (better indicated by higher value; treatment of less than 1 year)						
60 mg ospemifene						
5	1142	827	-	MD 8.33 higher (7.43 to 9.22 higher)	Very low	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; Rutanen, 2003; and Goldstein, 2014
25 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 11.40 higher (3.29 to 19.51 higher)	Very low	Voipio 2002
50 mg ospemifene						
1	7	8	-	MD 15.40 higher (3.87 to 26.93 higher)	Very low	Voipio 2002
100 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 18.30 higher (5.02 to 31.58 higher)	Very low	Voipio 2002
200 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 10.10 higher (2.96 to 17.24 higher)	Very low	Voipio 2002
Maturation index: Percentage change in Intermediate cells (treatment of less than 1 year)						
25 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 28.10 lower (55.15 to 1.05 lower)	Very low	Voipio 2002
50 mg ospemifene						
1	7	8	-	MD 24.30 lower (49.20 lower to 0.60 higher)	Very low	Voipio 2002
100 mg ospemifene						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	8	8	-	MD 26.10 lower (52.18 to 0.02 lower)	Very low	Voipio 2002
200 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 32.20 lower (58.99 to 5.41 lower)	Very low	Voipio 2002
Patient assessment of symptoms improvement: Change in dyspareunia, severity score (60 mg; better indicated by lower value; treatment of less than 1 year)						
2	579	570	-	SMD 0.30 lower (0.39 to 0.21 lower)	Moderate	Bachmann, 2010; and Portman, 2013
Measurement of vaginal pH: Change in vaginal pH (60 mg; better indicated by lower value; treatment of less than 1 year)						
4	1102	787	-	MD 0.87 lower (0.95 to 0.79 lower)	Moderate	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; and Goldstein, 2014
Patient assessment of symptoms improvement: Change in vaginal dryness, severity score (60 mg; treatment of less than 1 year)						
2	436	422	-	SMD 0.20 lower (0.33 lower to 0.06 lower)	Moderate	Bachman 2010; Portman, 2014
Assessment of endometrial stimulation: Change in endometrial thickness from baseline (mm) (treatment of less than one year)						
25 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 0.28 lower (0.78 lower to 0.22 higher)	Very low	Voipio 2002
30 mg ospemifene						
2	322	308	-	MD 0.48 higher (0.30 to 0.66 higher)	Low	Rutanen, 2003 and Bachmann, 2010
50 mg ospemifene						
1	7	8	-	MD 1.53 higher (1.18 lower to 4.24 higher)	Very low	Voipio 2002
60 mg ospemifene						
5	1142	827	-	SMD 0.41 higher (0.20 to 0.63 higher)	Low	Portman, 2013; Portman, 2014; Bachmann, 2010; Goldstein 2014; Rutanen 2003
90 mg ospemifene						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	40	40	-	MD 0.43higher (0.10 to 0.76 higher)	Low	Rutanen 2003
100 mg ospemifene						
1	10	10	-	MD 0.45 higher (0.20 lower to 1.10 higher)	Very low	Voipio 2002
200 mg ospemifene						
1	10	8	-	MD 1.25 higher (0.45 to 2.05 higher)	Very low	Voipio 2002
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (25 mg)						
1	8	8	-	No cases	Low	Voipio 2002
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (30 mg)						
1	40	40	-	No cases	Moderate	Rutanen 2003
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (50 mg)						
1	10	10	-	No cases	Moderate	Voipio 2002
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (60 mg)						
4	406	403	-	No cases	Moderate	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; Rutanen, 2003
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (90 mg)						
1	40	40	-	No cases	Moderate	Rutanen 2003
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (100 mg)						
1	10	10	-	No cases	Low	Voipio 2002
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (200 mg)						
1	10	10	-	No cases	Low	Voipio 2002
Frequency of adverse events relating to treatment (treatment of less than one year)						
60 mg ospemifene						
3	739	724	RR 1.60 (1.04 - 2.46)	167 more per 1000 (from 11 more to 407 more)	Very low	Bachmann, 2010; Portman, 2014; and Portman, 2013
30 mg ospemifene						
1	276	268	RR 1.26 (1.09 - 4.46)	136 more per 1000 (from 47 more to 1000 more)	Low	Bachmann 2010

Withdrawal due to treatment related adverse events (treatment of less than one year)						
60 mg ospemifene						
4	779	764	RR 1.59 (0.94 – 2.68)	17 more per 1000 (from 2 fewer to 48 more)	Low	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; Rutanen, 2003
30 mg ospemifene						
1	276	268	RR 1.12 (0.54 – 2.31)	6 more per 1000 (from 22 fewer to 64 more)	Very low	Bachmann 2010
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; pH: Potentia Hydrogenii; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 53 ff.						

Tabelle 28: Ospemifene versus placebo (long-term treatment)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Ospemifene	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Assessment of endometrial stimulation: Change in endometrial thickness, mm (treatment duration of more than one year)						
30 mg ospemifene						
1	62	49	-	MD (CI): 0.72 (0.00-1.44)	Low	Simon 2013
60 mg ospemifene						
2	432	112	-	SMD (CI): 0.59 higher (0.16-1.02 higher)	Low	Goldstein 2014, Simon, 2013
Endometrial hyperplasia or carcinoma (treatment duration of more than one year)						
30 mg ospemifene						
1	0/62	0/49	-	No cases	Moderate	Simon 2013
60 mg ospemifene						
2	1/432	0/112	RR 0.52 (0.02-12.57)	Not estimable	Very low	Simon, 2013; Goldstein 2014
Frequency of adverse events relating to treatment (treatment duration of more than one year)						
60 mg ospemifene						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

2	352/432	69/112	RR 1.16 (1.01 – 1.33)	99 more per 1000 (from 6 more to 205 more)	Low	Goldstein 2014 and Simon, 2013
30 mg ospemifene						
1	38/62	22/49	RR 1.34 (0.93 – 1.94)	153 more per 1000 (from 31 fewer to 422 more)	Low	Simon 2013
Withdrawal due to treatment related adverse events (treatment duration of more than one year)						
60 mg ospemifene						
1	53/432	7/112	RR 1.52 (0.71 – 3.22)	-	Moderate	Goldstein 2014 and Simon, 2013
30 mg ospemifene						
1	4/62	1/49	RR 2.16 (0.23 – 20.17)	24 more per 1000 (from 16 fewer to 391 more)	Very low	Simon 2013
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 57 f.						

5.3 Start und Stop der HRT

Tabelle 29: Tapered discontinuation versus abrupt discontinuation of HRT during tapering regime

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Tapered discontinuation	Abrupt discontinuation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Occurrence of menopausal symptoms						
Blatt Kupperman score (at 2 months, during 2 month tapering process)						
1	18	17	-	MD 4.10 lower (from 8.44 lower to 0.24 higher)	Low	Cunha 2010
Blatt Kupperman score (at 4 months, during 4 month tapering process)						
1	19	17	-	MD 4.30 lower (from 8.91 lower to 0.31 higher)	Low	Cunha 2010
Hot flush component of Blatt Kupperman score (at 2 months, during 2 month tapering process)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	18	17	-	MD 5.00 lower (from 7.18 lower to 2.82 lower)	Moderate	Cunha 2010
Hot flush component of Blatt Kupperman score (at 4 months, during 4 month tapering process)						
1	19	17	-	5.00 lower (from 7.80 lower to 2.20 lower)	Moderate	Cunha 2010
Hot flush score (at 2 weeks, during 2 week tapering process)						
1	35	35	-	1.09 lower (from 3.64 lower to 1.46 higher)	Low	Astan 2007
Number of women with no vasomotor symptoms (at 2 weeks, during 2 week tapering process)						
1	19/35	17/35	RR 1.12 (0.71 to 1.79)	58 more per 1000 (from 141 fewer to 384 more)	Very low	Astan 2007
Number of women with mild vasomotor symptoms (at 2 weeks, during 2 week tapering process)						
1	13/35	15/35	RR 0.87 (0.49 to 1.54)	56 fewer per 1000 (from 219 fewer to 231 more)	Very low	Astan 2007
Number of women with Moderate vasomotor symptoms (at 2 weeks, during 2 week tapering process)						
1	2/35	1/35	RR 2.00 (0.19 to 21.06)	29 more per 1000 (from 23 fewer to 573 more)	Very low	Astan 2007
Number of women with severe vasomotor symptoms (at 2 weeks, during 2 week tapering process)						
1	1/35	2/35	RR 0.50 (0.05 to 5.27)	29 fewer per 1000 (from 54 fewer to 244 more)	Very low	Astan 2007
Total Greene Climacteric Score (at 1 month, during 6 month tapering process)						
1	41	50	Reduced score in taper group (p = 0.001)	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Total Greene Climacteric Score (at 3 months, during 6 month tapering process)						
1	41	50	Reduced score in taper group (p = 0.047)	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Total Greene Climacteric Score (at 6 months, during 6 month tapering process)						

1	41	50	No significant difference between groups.	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Vasomotor Greene Climacteric Score (at 1 month, during 6 month tapering process)						
1	41	50	Reduced score in taper group (p = 0.0001)	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Vasomotor Greene Climacteric Score (at 3 months, during 6 month tapering process)						
1	41	50	Reduced score in taper group (p = 0.001)	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Vasomotor Greene Climacteric Score (at 6 months, during 6 month tapering process)						
1	41	50	Increased score in taper group (p = 0.001)	-	Low	Haimov-Kochman 2006
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 58 ff.						

Tabelle 30: Tapered discontinuation versus abrupt discontinuation of HRT after tapering regime complete

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Tapered discontinuation	Abrupt discontinuation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Occurrence of menopausal symptoms						
Blatt Kupperman index (at 6 months, following tapering over 2 or 4 months)						
1	37	17	-	2.57 points higher (from 2.05 points lower to 7.19 points higher)	Low	Cunha 2010
Hot flush component of Blatt Kupperman index (at 6 months, following tapering over 2 or 4 months)						
1	37	17	-	0.25 points lower (from 2.97 points lower to 2.47 points higher)	Low	Cunha 2010

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Hot flush score (at 4 weeks, following tapering over 2 weeks)						
1	35	35	-	0.40 points lower (from 3.37 points lower to 2.57 points higher)	Very low	Astan 2007
Number of women with no vasomotor symptoms (at 4 weeks, following tapering for 2 weeks)						
1	18/35	18/35	RR 1.00 (0.63 to 1.58)	0 fewer per 1000 (from 190 fewer to 298 more)	Very low	Astan 2007
Number of women with mild vasomotor symptoms (at 4 weeks, following tapering for 2 weeks)						
1	15/35	13/35	RR 1.15 (0.65 to 2.05)	56 more per 1000 (from 130 fewer to 390 more)	Very low	Astan 2007
Number of women with Moderate vasomotor symptoms (at 4 weeks, following tapering for 2 weeks)						
1	0/35	2/35	RR 5.00 (0.25 to 100.53)	229 more per 1000 (from 43 fewer to 1000 more)	Very low	Astan 2007
Number of women with severe vasomotor symptoms (at 4 weeks, following tapering for 2 weeks)						
1	2/35	2/35	RR 1.00 (0.15 to 6.71)	0 fewer per 1000 (from 49 fewer to 326 more)	Very low	Astan 2007
Frequency of hot flushes in 24 hours (at 6 weeks, following tapering for 4 weeks)						
1	45	36	P=0.50	-	Low	Lindh-Åstrand . 2010
Severity of hot flushes in 24 hours (at 6 weeks, following tapering for 4 weeks)						
1	45	36	P = 0.75	-	Low	Lindh-Åstrand . 2010
Total Greene Climacteric Score (at 9 months, following 6 month tapering process)						
1	41	50	No significant difference between groups.	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Total Greene Climacteric Score (at 12 months, following 6 month tapering process)						
1	41	50	No significant difference between groups.	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Vasomotor Greene Climacteric Score (at 9 months, following 6 month tapering process)						
1	41	50	No significant difference between groups.	-	Low	Haimov-Kochman 2006

Vasomotor Greene Climacteric Score (at 12 months, following 6 month tapering process)						
1	41	50	No significant difference between groups.	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Health related quality of life (at 6 weeks, following tapering over 4 weeks)						
1	45	36	P = 0.50	-	Low	Lindh-Åstrand 2010
Recommencing HRT treatment by 12 months (following tapering over 4 weeks or 6 months)						
2	85	86	RR 1.11 (0.78 to 1.58)	45 more per 1000 (from 90 fewer to 236 more)	Low	Haimov-Kochman 2006, Lindh- Åstrand 2010
CI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 60 ff.						

6 Beeinflusst die HT die vulvovaginale Atrophie?

Zur Beantwortung der o. g. Frage sind die Tabellen aus Kapitel 4.2 heranzuziehen.

7 Sind transdermal applizierte Oestrogene ebenfalls eine Form der HRT?

Folgende Passagen der vollständigen Leitlinie (Full Guidance) und des Anhangs H zeigen, dass eine transdermale Applikationsform von Oestrogenen als HRT eingeordnet wird. Die konkreten Seitenangaben sind der unten zu sehenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 31: Lokal angewendete Oestrogene

Content	Reference
Transdermal oestrogens are absorbed directly into the bloodstream, thus avoiding this first pass metabolism and therefore having less Effekt on the coagulation factors in the liver.	National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Full Guidance, S. 132.
Different routes and HRT preparations Current use of transdermal oestrogen only HRT	National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendix H, S. 353.

RR (95% CI): 0.82 (0.64 to 1.06) Current use of oral oestrogen only HRT RR (95% CI): 1.42 (1.22 to 1.66) Current use of oral oestrogen plus progestin HRT RR (95% CI): 2.07 (1.86 to 2.32)	
--	--

8 Beeinflusst die HT die Entstehung einer Harninkontinenz? Beeinflusst die HT eine bestehende Harninkontinenz?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

9 Sind eine orale HT bzw. eine vaginale ET für die Prävention von rezidivierenden Harnwegsinfekten geeignet?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

10 Wie soll die Effektivität und Sicherheit der HT geprüft werden?

Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Anhang I bis K genutzt. Die genauen Seitenangaben sind den Quellenangaben unterhalb der jeweiligen Tabellen zu entnehmen.

10.1 Venöse Thromboembolien

Tabelle 32: HRT use versus placebo for the outcome of VTE

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
VTE (current HRT use, oral route)						
7	387/17604	211/16775	RR 1.78 (1.51 to 2.10)	10 more per 1000 (from 6 more to 14 more)	Low	Cherry 2002, Holmberg 2008, Høibraaten 2000, Manson 2013, Nachtigall 1979, Vickers 2007, Whiteman 1999
VTE (oestrogen alone)						
2	142/5823	102/5933	RR 1.42 (1.1 to 1.83)	7 more per 1000 (from 2 more to 14 more)	Low	Cherry 2002, Manson 2013
VTE (oestrogen plus progesterone)						
4	239/10857	107/10444	RR 2.13 (1.70 to 2.67)	12 more per 1000 (from 7 more to 17 more)	Low	Høibraaten 2000, Nachtigall 1979, Manson 2013, Vickers 2007
VTE (current use of any HRT for 1 year or less)						
1	22/2196	3/2189	RR 7.31 (2.19 to 24.39)	9 more per 1000 (from 2 more to 32 more)	Moderate	Vickers 2007
VTE (current use of any HRT for between 1 and 5 years)						
4	19/1508	7/971	RR 2.12 (0.90 to 4.99)	8 more per 1000 (from 1 fewer to 29 more)	Low	Cherry 2002, Holmberg 2008, Høibraaten 2000, Whiteman 1999
VTE (current use of any HRT for over 5 years)						
2	346/13900	201/13615	RR 1.68 (1.42 to 2.00)	10 more per 1000 (from 5 more to 13 more)	Moderate	Manson 2013, Nachtigall 1979
VTE (oestrogen plus progesterone, women aged 50-59 years at baseline)						
1	32/2837	13/2683	HR 2.27 (1.19 to 4.33)	6 more per 1000 (from 1 more to 16 more)	Low	Manson 2013
VTE (oestrogen alone, women aged 50-59 years at baseline)						
1	20/1639	15/1674	HR 1.37 (0.70 to 2.68)	3 more per 1000 (from 3 fewer to 15 more)	Very low	Manson 2013

VTE (time since menopause (oestrogen plus progesterone, < 10 years)						
1	33/2758	10/2694	HR 3.4 (1.6-7.2)	9 more per 1000 (from 2 more to 23 more)	Moderate	Canonico 2014
VTE (timesince menopause (oestrogen alone, < 10 years)						
1	9/817	8/802	HR 1.1 (0.4-2.9)	1 more per 1000 (from 6 fewer to 19 m)	Very low	Canonico 2014
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko; VTE: Venöse Thromboembolie Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 63 f.						

Tabelle 33: HRT use versus no HRT use for the outcome of VTE (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
42	9 x Moderate, 33 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 65 ff.	

Tabelle 34: HRT use (by preparations) versus no HRT use for the outcome of VTE (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
11	3 x Moderate, 8 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 70 f.	

10.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Tabelle 35: HRT use versus placebo or no HRT use for the outcomes of CHD, stroke and blood pressure change (RCTs)

No of studies	No patients	Effekt	GRADE	Reference

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

	HRT	Placebo/ No HRT	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
CHD (Women aged 45-58 years, 10-year follow-up)						
1	16/502	33/504	HR 0.48 (0.26-0.87)	8 fewer per 1000 (from 11 fewer to 2 fewer)	Low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 50-58 years, 10-year follow-up)						
	N/R	N/R	HR 0.63 (0.29-1.36)	6 fewer per 1000 (from 11 fewer to 5 more)	Very low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 45-49 years, 10-year follow-up)						
1	N/R	N/R	HR 0.35 (0.13-0.89)	10 fewer per 1000 (from 13 fewer to 2 fewer)	Low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 45-58 years, total 16-year follow-up, 6-year post-intervention)						
1	33/502	53/504	HR 0.61 (0.39-0.94)	6 fewer per 1000 (from 9 fewer to 1 fewer)	Low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 50-58 years, total 16-year follow-up, 6-year post-intervention)						
1	N/R	N/R	HR 0.68 (0.38-1.21)	5 fewer per 1000 (from 9 fewer to 3 more)	Low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 45-49 years, total 16-year follow-up, 6-year post-intervention)						
1	N/R	N/R	HR 0.55 (0.29-1.05)	7 fewer per 1000 (from 11 fewer to 1 more)	Low	Schierbeck 2012
Stroke (women aged 45-58 years, 10-year follow-up)						
1	N/R	N/R	HR 0.77 (0.35-1.70)	3 fewer per 1000 (from 7 fewer to 8 more)	Very low	Schierbeck 2012
Stroke (women aged 45-58 years, total 16-year follow-up, 6-year post-intervention)						
1	19/502	21/504	HR (95% CI): 0.89 (0.48-1.65)	1 fewer per 1000 (from 6 fewer to 7 more)	Very low	Schierbeck 2012
Reduction of systolic BP (mmHg), (HRT use < 5 years)						
1	N= (19)	N= (23)	-	(p < 0.001)	Low	Brownley 2004
BP: Blutdruck; CHD: Koronare Herzkrankheit; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N/R: Keine Antwort Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 71 f.						

Tabelle 36: Oestrogen plus progesterone use versus placebo for the outcomes of CHD, MI, stroke and blood pressure change (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Oestrogen plus progesterone	Placebo/ No HRT	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
CHD (women aged 50-59 years)						
1	38/2837 (0.23)	27/2683 (0.17)	HR 1.34 (0.82-2.19)	5 more per 1000 (from 3 fewer to 18 more)	Low	Manson 2013
CHD (women aged 50-59 years, ≤ 2 years duration)						
1	16/2839	10/2683	HR 1.60 (0.73-3.55)	9 more per 1000 (from 4 fewer to 38 more)	Very low	Toh 2010
CHD (women aged 50-59 years, ≥ 2 years duration)						
1	21/2839	17/2683	HR 1.14 (0.60-2.16)	2 more per 1000 (from 6 fewer to 17 more)	Very low	Toh 2010
CHD (women within 5 years from menopause and without prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 0.99 (0.49-1.98)	0 fewer per 1000 (from 8 fewer to 15 more)	Very low	Prentice 2009
CHD (women within 5 years from menopause and with prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 1.57 (0.99-2.50)	9 more per 1000 (from 0 fewer to 23 more)	Low	Prentice 2009
CHD (women within 10 years since menopause)						
1	31 (0.19)	34 (0.22)	HR 0.89 (0.40-1.51)	2 fewer per 1000 (from 9 fewer to 8 more)	Very low	Manson 2002; also reported in Wassertheil-Smoller 2003
CHD (women within 10 years since menopause, ≤ 2 years duration)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	14/2782	12/2712	HR 1.17 (0.54-2.52)	3 more per 1000 (from 7 fewer to 23 more)	Very low	Toh 2010
CHD (women within 10 years since menopause, ≥ 2 years duration)						
1	17/2782	22/2712	HR 0.74 (0.39-1.40)	4 fewer per 1000 (from 9 fewer to 6 more)	Very low	Toh 2010
CHD (women 50-59 years at baseline, 8.2 years post-intervention follow-up)						
1	93/8506 (0.26)	69/8102 (0.21)	HR 1.27 (0.93-1.74)	4 more per 1000 (from 1 fewer to 11 more)	Low	Manson 2013
MI (women 50-59 years at baseline, 8.2 years post-intervention follow-up)						
1	75/8506 (0.21)	57/8102 (0.17)	HR 1.25 (0.88-1.76)	4 more per 1000 (from 2 fewer to 11 more)	Low	Manson 2013
Stroke (women aged 50-59 years)						
1	26/2839	16/2683	HR 1.51 (0.81-2.82)	6 more per 1000 (from 2 fewer to 21 more)	Low	Manson 2013
Stroke (women within 5 years from menopause and without prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 0.92 (0.38-2.24)	1 fewer per 1000 (from 7 fewer to 14 more)	Very low	Prentice 2009
Stroke (women within 5 years from menopause and with prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 1.20 (0.71-2.03)	2 more per 1000 (from 3 fewer to 12 more)	Very low	Prentice 2009
Stroke (women within 10 years since menopause)						
1	24/2782	15/2712	HR 1.59 (0.81-3.05)	7 more per 1000 (from 2 fewer to 23 more)	Low	Rossouw 2007
Stroke (women 50-59 years at baseline, 8.2 years post-intervention follow-up)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	52/8506 (0.15)	35/8102 (0.10)	HR 1.37 (0.89-2.11)	4 more per 1000 (from 1 fewer to 13 more)	Low	Manson 2013
Reduction of Systolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA cyclic)						
1	174	174	-	MD 0.7 higher (0.6 lower to 2.1 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of systolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA daily)						
1	174	174	-	MD 1.8 higher (0.6 higher to 3.0 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of systolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA cyclic)						
1	178	174	-	MD 0.1 higher(0.1 lower to 1.1 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of diastolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA cyclic)						
1	174	174	-	MD 1.0 lower(1.8 lower to 0.1 lower)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of diastolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA daily)						
1	174	174	-	MD 0.2 higher (0.5 lower to 0.9 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of diastolic blood pressure (mmHg),(CEE + MPA)						
1	178	174	-	MD 0.6 lower (1.3 lower to 0.0)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
CEE: Konjugiertes equines Oestrogen; CHD: Koronare Herzkrankheit; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteron; N/R: Keine Antwort Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 73 ff.						

Tabelle 37: Oestrogen use alone versus placebo for the outcomes of CHD, MI, stroke and blood pressure change (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Oestrogen	No HRT	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
CHD (women aged 50-59 years)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	21/1639 (0.17)	35/1674 (0.28)	HR 0.60 (0.35-1.04)	6 fewer per 1000 (from 10 fewer to 1 more)	Low	Manson 2013
CHD (women within 5 years from menopause and without prior HRT use)						
1	N/R	N/R	N/R (less than 4 events among HRT users)	3 more per 1000 (from 2 fewer to 10 more)	Moderate	Prentice 2009
CHD (women within 5 years from menopause and with prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR1.22 (0.89-1.67)	8 fewer per 1000 (from 12 fewer to 3 more)	Low	Prentice 2009
CHD (women within 10 years since menopause)						
1	8/826	16/817	HR 0.48 (0.20-1.17)	8 fewer per 1000 (from 12 fewer to 3 more)	Low	Rossouw 2007
CHD (women 50-59 at baseline, median 5.9 years post-intervention follow-up)						
1	33/1223 (0.18)	56/1232 (0.31)	HR 0.59 (0.38-0.90)	6 fewer per 1000 (from 9 fewer to 2 fewer)	Low	Lacroix 2009
MI (women 50-59 at baseline, median 5.9 years post-intervention follow-up)						
1	27/1223 (0.15)	50/1232 (0.27)	HR 0.54 (0.34-0.86)	7 fewer per 1000 (from 10 fewer to 2 fewer)	Low	Lacroix 2009
CHD (women aged 50-59 at baseline, median 6.6 years post-intervention follow-up)						
1	42 (0.21)	64 (0.32)	HR 0.65 (0.44-0.96)	5 fewer per 1000 (from 8 fewer to 1 fewer)	Low	Manson 2013
MI (women aged 50-59 at baseline, median 6.6 years post-intervention follow-up)						
1	35 (0.17)	58 (0.29)	HR 0.60 (0.39-0.91)	6 fewer per 1000 (from 9 fewer to 1 fewer)	Low	Manson 2013
Stroke (women aged 50-59 years)						
1	19/1639 (0.16)	21/1674 (0.17)	HR 0.99 (0.53-1.85)	0 more per 1000 (from 5 fewer to 10 more)	Low	Manson 2013
Stroke (women within 5 years since menopause and without prior HRT use)						
1	N/R	N/R	N/R (less than 4 events in the HRT group)	N/C	Low	Prentice 2009
Stroke (women within 5 years since menopause and with prior HRT use)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	N/R	N/R	HR 1.36 (0.98-1.90)	N/C	Low	Prentice 2009
Stroke (women within 10 years since menopause)						
1	17/826	8/817	HR 2.24 (0.92-5.44)	14 more per 1000 (from 1 fewer to 50 more)	Low	Rossouw 2007
Stroke (women 50-59 at baseline, median 5.9 years post-intervention follow-up)						
1	29/1223 (0.16)	28/1232 (0.15)	HR 1.09 (0.65-1.83)	1 more per 1000 (from 4 fewer to 9 more)	Very low	Lacroix 2009
Stroke (women aged 50-59 at baseline, median 6.6 years follow-up)						
1	33 (0.16)	36 (0.18)	HR 0.96 (0.60-1.55)	0 fewer per 1000 (from 5 fewer to 6 more)	Very low	Manson 2013
Ischemic heart disease (IHD) death, (women who have had an MI, aged 50-59 years at baseline, 14 year post-intervention follow-up)						
1	23/167	14/134	HR 1.23 (0.63-2.41)	24 more per 1000 (from 39 fewer to 148 more)	Very low	Cherry 2014
Reduction of systolic blood pressure						
1	175	174	-	MD 0.5 higher (0.7 lower to 1.8 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of diastolic blood pressure						
1	175	174	-	MD 0.7 lower (1.5 lower to 0.1 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
CHD: Koronare Herzkrankheit; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; MI: Myokardinfarkt; N/C: Kein Kommentar; N/R: Keine Antwort						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 77 ff.						

Tabelle 38: HRT use versus no HRT use for the outcomes of CHD, MI, CVD, CHD death, CVD death, IHD, IHD death, stroke, ischemic stroke, haemorrhagic stroke and stroke death (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
124	1 x Moderate, 123 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 79 ff.	

Tabelle 39: Oestrogen alone versus no HRT use for the outcomes of CHD, stroke, ischemic stroke, haemorrhagic stroke, fatal stroke and non-fatal stroke (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
9	9 x Very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 95 f.	

Tabelle 40: Oestrogen plus progesterone use versus no HRT use for the outcomes of non fatal stroke, CHD and IHD (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
1	Very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 97.	

Tabelle 41: Timing of HRT initiation versus no HRT use for the outcomes of CHD, IHD and stroke (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
35	35 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 97 ff.	

10.3 Entwicklung von Diabetes Typ 2

Tabelle 42: HRT use versus placebo for the outcome of type 2 diabetes

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	131/4806	159/4906	HR 0.83 (0.66-1.05)	5 fewer per 1000 (from 11 fewer to 2 more)	Low	Bonds 2006
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 101.						

Tabelle 43: Current HRT use versus no HRT use for the outcome of type 2 diabetes

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Jetzige HRT	No HRT	HR, RR or OR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
T2 DM (12-year follow-up)						
1	160/91,680 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.80 (0.67-0.96)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 1 fewer)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of current use of HRT < 1 year) (subgroup analysis)						
1	16/9,206 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.84 (0.50-1.40)	1 fewer per 1000 (from 2 fewer to 1 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of current use of HRT 1-3 years) (subgroup analysis)						
1	28/28,193 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.47 (0.31-0.69)	7 fewer per 1000 (from 3 fewer to 11 fewer)	Low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of HRT current use 4-6 years) (subgroup analysis)						
1	39/20,460 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.89 (0.64-1.24)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 1 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of HRT current use more than 7 years) (subgroup analysis)						
1	72/30,771 person-years	747/225,248 person-years	RR 1.08 (0.84-1.38)	0 more per 1000 (from 1 fewer to 1 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (14-year follow-up)						
1	702/45,394	518/18,230	HR 0.75 (0.66-0.85)	7 fewer per 1000 (from 4 fewer to 10 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (duration of HRT current use 0-2 years) (subgroup analysis)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	144/7,300	518/18,230	HR 0.75 (0.61-0.91)	7 fewer per 1000 (from 3 fewer to 11 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (duration of HRT current use 2-5 years) (subgroup analysis)						
1	202/11,868	518/18,230	HR 0.84 (0.70-1.00)	4 fewer per 1000 (from 8 fewer to 0 more)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (duration of HRT current use more than 5 years) (subgroup analysis)						
1	294/23,460	518/18,230	HR 0.70 (0.59-0.82)	8 fewer per 1000 (from 5 fewer to 12 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (for fasting glucose \geqmmol/litre or 2 hour glucose \geq11.1 mmol/L) (average 4 years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.1 (0.62-1.97)	N/C	Very low	Zhang 2002
T2 DM (for 2 hour glucose \geq11.1 mmol/litre) (average 4 years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.58 (0.81-3.1)	N/C	Very low	Zhang 2002
T2 DM (any duration) (fasting glucose \geq7.0 mmol/litre) (average 4-years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.01 (0.9-1.12)	N/C	Very low	Zhang 2002
T2 DM (any duration) (fasting glucose \geq7.0 mmol/L or 2 hour glucose \geq11.1 mmol/litre) (average 4 years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.10 (1.01-1.18)	N/C	Very low	Zhang 2002
T2 DM (any duration) (2 hour glucose \geq11.1 mmol/litre) (average 4 years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.10 (1.01-1.19)	N/C	Very low	Zhang 2002
<p>CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; mmol/L: Minimol pro Liter; N/C: Kein Kommentar; N/R: Keine Antwort; OR: odds ratio; RR: Relatives Risiko; T2 DM: Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 102 ff.</p>						

Tabelle 44: Past HRT use versus no HRT use for the outcome of type 2 diabetes

No of studies	No patients	Effekt	GRADE	Reference
---------------	-------------	--------	-------	-----------

	Vergangene HRT	No HRT	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
T2 DM (12-year follow-up)						
1	342/106,063 person-years	747/225,248 person-years	RR 1.07 (0.93-1.23)	0 more per 1000 (from 0 fewer to 1 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of past use of HRT < 1 year) (subgroup analysis)						
1	79/27,670 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.86 (0.67-1.12)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 0 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of past use of HRT 1-3 years) (subgroup analysis)						
1	133/39,914 person-years	747/225,248 person-years	RR 1.05 (0.85-1.29)	0 more per 1000 (from 0 fewer to 1 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of past use of HRT 4-6 years) (subgroup analysis)						
1	57/17,277 person-years	747/225,248 person-years	RR 1.29 (0.97-1.71)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 2 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of past use of HRT more than 7 years) (subgroup analysis)						
1	55/16,355 person-years	747/225,248 person-years	RR 1.13(0.84-1.52)	0 more per 1000 (from 1 fewer to 2 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (duration of past HRT use>1 year) (14-year follow-up)						
1	244/35,384	518/18,230	HR 0.90 (0.76-1.07)	3 fewer per 1000 (from 7 fewer to 2 more)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko; T2 DM: Diabetes mellitus Typ 2 Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 104 f.						

Tabelle 45: HRT ever use (current and past) versus no HRT use for the outcome of type 2 diabetes, (subgroup analyses on route of administration)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	Previous HRT	No HRT	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
T2 DM (14-year follow-up) (Oral) (subgroup analysis)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	121/11,263	518/18,230	HR 0.61 (0.50-0.76)	11 fewer per 1000 (from 7 fewer to 14 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (cutaneous) (subgroup analysis)						
1	425/25,740	518/18,230	HR 0.78 (0.67-0.90)	6 fewer per 1000 (from 3 fewer to 9 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (Other route of administration) (subgroup analysis)						
1	49/2,533	518/18,230	HR 0.76 (0.56-1.04)	7 fewer per 1000 (from 12 fewer to 1 more)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko; T2 DM: Diabetes mellitus Typ 2 Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 105 f.						

10.4 Management von Diabetes Typ 2 – Kontrolle des Blutzuckers

Tabelle 46: Sequential combined HRT versus placebo for the outcome of HbA1c at 3 months (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
HbA1c (oral 2 mg 17β oestradiol/2mg 17-β oestradiol plus 1 mg norethisterone) (follow-up mean 12 weeks; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	11	13	-	MD 0.6 lower (1.72 lower to 0.52 higher)	Low	Darko 2001
HbA1c (transdermal patch 50 μg per 24 hrs 17-β oestradiol/50μg 17-β oestradiol plus 170 μg norethisterone) (follow-up mean 12 weeks; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	9	13	-	MD 0.4 higher (1.06 lower to 1.86 higher)	Very low	Darko 2001
HbA1c (oral 1mg 17-β oestradiol/0.5mg norethisterone) (follow-up mean 3 months; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	14	14	-	MD 0.7 lower (1.59 lower to 0.19 higher)	Low	Kernohan 2007

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; µg: Mikrogramm
 Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 107.

Tabelle 47: Continuous combined HRT (oral or transdermal) versus placebo for the outcome of blood glucose at 3 months (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Fasting plasma glucose (oral 2 mg 17-β oestradiol/2mg 17-β oestradiol plus 1 mg norethisterone) (follow-up mean 12 weeks; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	11	13	-	MD 0.8 lower (3.49 lower to 1.89 higher)	Very low	Darko 2001
Fasting plasma glucose (transdermal patch 50 µg per 24 hrs 17-β oestradiol/50 µg 17-β oestradiol plus 170 µg norethisterone) (follow-up mean 12 weeks; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	9	13	-	MD 1.5 higher (1.51 lower to 4.51 higher)	Low	Darko 2001
Fasting plasma glucose (oral 1 mg 17-β oestradiol/0.5 mg norethisterone) (follow-up mean 3 months; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	14	14	-	MD 1.7 lower (3 to 0.4 lower)	Low	Kernohan 2007

CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; mmol/l: Millimol pro Liter; T2 DM: Diabetes mellitus Typ 2; µg: Mikrogramm
 Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 108.

Tabelle 48: Conjugated equine oestrogen versus placebo for the outcome of HbA1c at 6 months (RCTs)

No of studies	No patients	Effekt	GRADE	Reference
---------------	-------------	--------	-------	-----------

	HRT vs. Placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
HbA1c (1 mg oestradiol/0.5 mg norethisterone versus placebo for glycaemic control (follow-up mean 6 months; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	22	23	-	MD 0.59 lower (1.45 lower to 0.27 higher)	Very low	McKenzie 2003
HbA1c (transdermal 80 mcg oestradiol patch/1mg oral norethisterone) versus placebo for glycaemic control (follow-up mean 6 months; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	22	21	-	MD 0.2 lower (1.05 lower to 0.65 higher)	Very low	Perera 2000
HbA1c (oral 0.625 mg conjugated equine oestrogen/2.5 mg medroxyprogesterone acetate) versus placebo (follow-up mean 6 months; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	28	19	-	MD 0.6 lower (1.71 lower to 0.51 higher)	Very low	Sutherland 2001
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 108 f.						

Tabelle 49: HRT (oral or transdermal) versus placebo for the outcome of blood glucose at 6 months (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Blood glucose (oral HRT 1 mg oestradiol/0.5 mg norethisterone) versus placebo (follow-up mean 6 months; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	22	23	-	MD 2.16 lower (4.06 to 0.26 lower)	Very low	McKenzie 2003
Blood glucose (transdermal 80 mcg oestradiol patch/1 mg oral norethisterone) versus placebo (follow-up mean 6 months; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	22	21	-	MD 0 higher (1.53 lower to 1.53 higher)	Very low	Perera 2000
Blood glucose (oral 0.625 mg conjugated equine oestrogen/2.5 mg medroxyprogesterone acetate) versus placebo (follow-up mean 6 months; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						

1	28	19	-	MD 2.01 lower (4.01 to 0.01 lower)	Very low	Sutherland 2001
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; mmol/l: Millimol pro Liter Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 109 f.						

Tabelle 50: HRT versus no HRT use for the outcome of HbA1c during 2 year (cross sectional study)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	Relative (95% CI)	Absolute		
HbA1c during 2 years (follow-up 2 years; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	3406	11583	-	MD 0.6 lower (0.67 to 0.53 lower)	Low	Ferrera 2001
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 110.						

10.5 Brustkrebs

Tabelle 51: HRT user versus no placebo for the outcome of breast cancer (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Breast cancer						
1	17/502	10/504	HR (95%CI): 0.59 (0.27-1.30)	9 fewer per 1000 (from 16 fewer to 7 more)	Very low	Schierbeck 2012
Breast cancer (Oestrogen plus progesterone)						
1	55/2837	42/2683	HR (95%CI): 1.21 (0.81 -1.80)	5 more per 1000 (from 4 fewer to 36 more)	Low	Manson 2013

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	5/2196	7/2189	RR (95%CI): 0.71 (0.18-2.61)	7 fewer per 1000 (from 18 fewer to 36 more)	Very low	Vickers 2007
Breast cancer (Oestrogen only)						
1	29/1639	36/1674	HR (95%CI): 0.82 (0.50-1.34)	4 fewer per 1000 (from 11 fewer to 8 more)	Low	Manson 2013
Breast cancer (Oestrogen plus Progesterone versus oestrogen)						
1	815	826	RR (95%CI): 1.52 (0.17-18.24)	12 more per 1000 (from 19 fewer to 388 more)	Very low	Vickers 2007
Randomised controlled trials with post-intervention follow-up						
Breast cancer (current HRT user, 10-year follow-up)						
1	502	504	HR (95%CI): 0.92 (0.52-1.62)	2 fewer per 1000 (from 11 fewer to 14 more)	Very low	Schierbeck 2012
Breast cancer (Oestrogen plus progesterone, 8.2 years post-intervention follow-up)						
1	132/2,837	93/2,683	HR (95%CI): 1.34 (1.03-1.75)	8 more per 1000 (from 1 fewer to 17 more)	Low	Manson 2013
Breast cancer (Oestrogen, 6.6 years post-intervention follow-up)						
1	45/	61/	HR (95%CI): 0.76 (0.52-1.11)	5 fewer per 1000 (from 11 fewer to 2 more)	Low	Manson 2013
Breast cancer (Oestrogen, 10.6 years post-intervention follow-up)						
1	2/162	5/134	RR (95%CI): 0.33 (0.06-1.68)	15 fewer per 1000 (from 21 fewer to 15 more)	Very low	Cherry 2014
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 110 ff.						

Tabelle 52: HRT use versus never use for the outcome of breast cancer (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
176	7 x Moderate, 169 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 113 ff.	

10.6 Osteoporose

Tabelle 53: Current use of HRT versus no current use of HRT for the outcomes of any fracture, any non- vertebral fracture, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any fracture						
5	119/2724	178/2564	RR 0.67 (0.53 to 0.85)	23 fewer per 1000 (from 10 fewer to 33 fewer)	Low	Cherry 2002, Mosekilde 2000, PEPI 1996 Ravn 1999, Veerus 2006
Any non-vertebral fracture						
9	65/1962	90/1603	RR 0.65 (0.47 to 0.90)	20 fewer per 1000 (from 6 fewer to 30 fewer)	Low	Bjarnson and Christiansen 2000, Delmas ., 2000, Genant 1997, Hosking 1998, Komulainen 1998, Mosekilde 2000, Lees and Stevenson 2001, Weiss 1999, Wimalawansa 1998
Hip fracture						
2	3/2698	3/2693	RR 1.00 (0.23 to 4.39)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 4 more)	Very low	Mosekilde 2000, Vickers 2007
Vertebral fracture						
5	18/804	24/758	RR 0.75 (0.43 to 1.30)	8 fewer per 1000 (from 18 fewer to 9 more)	Very low	Delmas 2000, Lufkin 1992, Mosekilde 2000, Reid 2004, Wimalawansa 1998
Wrist fracture						
2	10/618	32/620	RR 0.31 (0.16 to 0.63)	36 fewer per 1000 (from 19 fewer to 43 fewer)	Moderate	Komulainene 1998, Mosekilde 2000
(Any non-vertebral fracture (duration up to 2 years))						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

5	20/1098	22/808	RR 0.74 (0.37 to 1.49)	1 fewer per 1000. (from 2 fewer to 1 more)	Very low	Delmas 2000, Genant 1997, Hosking 1998, Lees and Stevenson 2001, Weiss 1999
Hip fracture (duration up to 2 years)						
1	2/2196	3/2189	RR 0.66 (0.11 to 3.97)	0 fewer per 1000. (from 1 fewer to 4 more)	Very low	Vickers 2007
Vertebral fracture (duration up to 2 years)						
2	7/126	14/84	RR 0.51 (0.24 to 1.10)	82 fewer per 1000. (From 127 fewer to 17 more)	Very low	Delmas 2000, Lufkin 1992
Any fracture (duration 2 to 5 years)						
4	108/2211	160/2060	RR 0.68 (0.53 to 0.88)	25 fewer per 1000. (from 9 fewer to 37 fewer)	Low	Mosekilde 2000, PEPI 1996 Ravn 1999, Veerus 2006
Any non-vertebral fracture (duration 2 to 5 years)						
3	34/636	59/638	RR 0.58 (0.38 to 0.87)	39 fewer per 1000. (from 12 fewer to 57 fewer)	Moderate	Komulainen 1998, Mosekilde 2000, Wimalawansa 1998
Hip fracture (duration 2 to 5 years)						
1	1/502	0/504	RR 3.01 (0.12 to 73.76)	Unable to calculate as no events in control group	Low	Mosekilde 2000
Vertebral fracture (duration 2 to 5 years)						
3	11/678	10/674	RR 1.10 (0.48 to 2.52)	1 more per 1000. (from 8 fewer to 23 more)	Very low	Mosekilde 2000, Reid 2004, Wimalawansa 1998
Wrist fracture (duration 2 to 5 years)						
2	8/618	22/620	RR 0.36 (0.16 to 0.81)	23 fewer per 1000. (from 7 fewer to 30 fewer)	Moderate	Komulainen 1998, Mosekilde 2000
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 121 ff.						

Tabelle 54: Current use of oestrogen plus progestogen versus no current use of HRT for the outcomes of any fracture, any osteoporotic fracture, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any fracture						
2	49/1008	108/1382	RR 0.62 (0.44 to 0.87)	30 fewer per 1000 (from 10 fewer to 44 fewer)	Low	Ravn 1999, Veerus 2006
Any fracture						
1	741/8506	903/8102	HR 0.76 (0.69 to 0.83)	26 fewer per 1000 (From 18 fewer to 33 fewer)	Low	Manson 2013
Any non-vertebral fracture						
5	28/916	47/910	RR 0.58 (0.36 to 0.94)	22 fewer per 1000 (from 3 fewer to 33 fewer)	Moderate	Delmas 2000, Hosking 1998, Komulainen 1998, Lees and Stevenson 2001, Wimalawansa 1998
Hip fracture						
1	2/2196	3/2189	RR 0.66 (0.11 to 3.97)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 4 more)	Very low	Vickers 2007
Hip fracture						
1	232/8506	270/8102	HR 0.81 (0.68 to 0.97)	6 fewer per 1000 (from 1 fewer to 11 fewer)	Low	Manson 2013
Vertebral fracture						
3	9/144	19/102	RR 0.48 (0.25 to 0.96)	97 fewer per 1000 (from 7 fewer to 140 fewer)	Very low	Delmas 2000, Lufkin 1992, Wimalawansa 1998
Vertebral fracture						
1	56/8506	78/8102	HR 0.68 (0.48 to 0.96)	3 fewer per 1000 (from 0 fewer to 5 fewer)	Low	Manson 2013
Wrist fracture						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	2/116	7/116	RR 0.29 (0.06 to 1.35)	43 fewer per 1000 (from 57 fewer to 21 more)	Very low	Komulainen 1998
Osteoporotic fracture						
1	40/2196	58/2189	RR 0.69 (0.46 to 1.03)	8 fewer per 1000 (from 3 fewer to 12 fewer)	Low	Vickers 2007
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 124 f.						

Tabelle 55: Current use of oestrogen plus progestogen versus no current HRT use (subgroup analysis age) for the outcomes of any fracture or hip fracture (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any fracture (age 50-54 years)						
1	67/1139	90/1050	HR 0.68 (0.49 to 0.93)	27 fewer per 1000. (from 6 fewer to 43 fewer)	Low	Cauley 2003
Hip fracture (age 50-59 years)						
1	1/2839	5/2683	HR 0.17 (0.02 to 1.43)	2 fewer per 1000. (from 2 fewer to 1 more)	Very low	Manson 2013
Hip fracture (age 50 to 59 years)						
1	17/8506	28/8102	HR 0.57 (0.31 to 1.04)	1 fewer per 1000 (from 2 fewer to 0 more)	Low	Manson 2013
Any fracture (age 55 to 59 years)						
1	124/1877	126/1744	HR 0.91 (0.71 to 1.16)	6 fewer per 1000. (from 20 fewer to 11 more)	Low	Cauley 2003
Any fracture (age 60 to 64 years)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	168/1961	184/1776	HR 0.80 (0.65 to 0.98)	20 fewer per 1000. (from 2 fewer to 35 fewer)	Low	Cauley 2003
Any fracture (age 65 to 69 years)						
1	161/1879	238/1809	HR 0.68 (0.49 to 0.93)	40 fewer per 1000. (from 9 fewer to 65 fewer)	Low	Cauley 2003
Hip fracture age (60 to 69 years)						
1	19/3853	23/3657	HR 0.76 (0.41 to 1.39)	2 fewer per 1000. (from 4 fewer to 2 more)	Very low	Cauley 2003
Hip fracture (age 60 to 59 years)						
1	103/8506	100/8102	HR 0.94 (0.71 to 1.24)	1 fewer per 1000 (from 4 fewer to 3 more)	Low	Manson 2013
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 126 f.						

Tabelle 56: Current use of oestrogen versus no current use of HRT for the outcomes of any fracture, non- vertebral fracture, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Osteoporotic fracture (up to 2 years)						
1	40/2196	58/2189	RR 0.69 (0.46 to 1.03)	8 fewer per 1000. (from 14 fewer to 1 more)	Low	Vickers 2007
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 127.						

Tabelle 57: Current use of oestrogen versus no current use of HRT for the outcomes of any fracture, non- vertebral fracture, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any fracture						
1	11/513	18/504	RR 0.60 (0.29 to 1.26)	14 fewer per 1000 (from 25 fewer to 9 more)	Moderate	Cherry 2002
Any fracture (intervention phase)						
1	544/5310	767/5429	HR 0.72 (0.64 to 0.80)	37 fewer per 1000 (from 27 fewer to 98 fewer)	Low	Manson 2013
Any non-vertebral fracture						
2	3/197	3/112	RR 0.52 (0.10 to 2.73)	13 fewer per 1000 (from 24 fewer to 46 more)	Low	Aitken 1973, Weiss 1999
Hip fracture						
1	46/5310	73/5429	HR 0.64 (0.45 to 0.93)	5 fewer per 1000. (from 1 fewer to 7 fewer)	Low	Jackson 2006
Hip fracture (during and post intervention)						
1	134/5310	148/5429	HR 0.91 (0.72 to 1.15)	2 fewer per 1000 (from 8 fewer to 4 more)	Low	Manson 2013
Vertebral fracture						
1	1/158	1/152	RR 0.96 (0.06 to 15.24)	0 fewer per 1000 (from 6 fewer to 94 more)	Moderate	Reid 2004
Vertebral fracture						
1	44/5310	70/5429	HR 0.64 (0.44 to 0.93)	5 fewer per 1000 (from 1 fewer to 7 fewer)	Low	Manson 2013
Wrist fracture						
1	130/5310	227/5429	HR 0.58 (0.47 to 0.72)	17 fewer per 1000. (from 12 fewer to 22 fewer)	Moderate	Jackson 2006
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko						

Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 128 f.

Tabelle 58: Current use of oestrogen versus placebo (subgroup analysis age) for the outcome of any fracture or hip fracture (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Hip fracture (age 50 to 59 years)						
1	5/1637	1/1673	HR 5.02 (0.59 to 43.02)	2 more per 1000. (from 0 fewer to 25 more)	Very low	Manson 2013
Hip fracture (age 50 to 59 years)						
1	5/5310	1/5429	HR 5.01 (0.59 to 42.91)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 8 more)	Very low	Manson 2013
Hip fracture (age 50 to 59 years)						
1	9/5310	10/5429	HR 0.88 (0.36 to 2.17)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 2 more)	Very low	Jackson 2006
Any fracture (age 50 to 59 years)						
1	153/1637	173/1673	HR 0.90 (0.72 to 1.12)	10 fewer per 1000. (from 28 fewer to 12 more)	Low	Jackson 2006
Any fracture (age 60 to 69 years)						
1	220/2387	348/2465	HR 0.63 (0.53 to 0.75)	50 fewer per 1000. (from 33 fewer to 64 fewer)	Moderate	Jackson 2006
Hip fracture (age 60 to 69 years)						
1	9/2387	20/2465	HR 0.47 (0.22 to 1.04)	4 fewer per 1000. (from 6 fewer to 0 more)	Very low	Jackson 2006
Hip fracture (age 60 to 69 years)						
1	9/5310	20/5429	HR 0.47 (0.22 to 1.04)	2 fewer per 1000 (from 3 fewer to 0 more)	Low	Manson 2013
Hip fracture (age 60 to 69 years)						

1	46/5310	49/5429	HR 0.95 (0.64 to 1.43)	0 fewer per 1000 (from 3 fewer to 4 more)	Very low	Manson 2013
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 129 ff.						

Tabelle 59: Current use of progestogen versus no current use of HRT for the outcome of vertebral fracture (RCTs)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vertebral fracture						
1	0/65	0/23	unable to calculate as no events in either group	-	Moderate	Liu 2005
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 131.						

Tabelle 60: Current use of HRT versus no current use or never use of HRT for the outcome of any fracture, any non- vertebral fracture, osteoporotic fracture, hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
12	2 x Moderate, 10 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 132 f.	

Tabelle 61: Current HRT use versus no HRT use (subgroup analysis duration) for the outcome of any fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
4	4 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 134.	

Tabelle 62: Current use of HRT versus no HRT use (subgroup analysis duration) for the outcome of osteoporotic fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
6	6 x Low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 135 f.	

Tabelle 63: Current use of HRT versus no HRT use (subgroup analysis duration) for the outcome of any non- vertebral fracture and hip fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
6	1 x Moderate, 5 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 136.	

Tabelle 64: Ever use of HRT versus never use of HRT for the outcome of hip fracture, vertebral fracture, wrist fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
11	1 x Moderate, 10 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 137 ff.	

Tabelle 65: Ever use of HRT versus never use of HRT (subgroup analysis duration) for the outcomes of hip, vertebral fracture, wrist fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
9	9 x Low

Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 140 f.

Tabelle 66: previous use of HRT versus never use of HRT for the outcomes of any fracture, osteoporotic fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
4	4 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 141 f.	

Tabelle 67: previous use of HRT versus never HRT use (subgroup analysis duration) for the outcome of any non -vertebral fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
2	2 x Very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 142 f.	

Tabelle 68: previous use of HRT versus never HRT use (subgroup analysis duration) for the outcome of osteoporotic fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
3	3 x Moderate
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 143.	

Tabelle 69: previous use of HRT versus never HRT use (subgroup analysis duration) for the outcome of hip fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
3	3 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 144.	

Tabelle 70: previous use of HRT versus never use for the outcome of vertebral fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
1	1 x Low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 144.	

Tabelle 71: previous use of HRT versus never HRT use (subgroup analysis of time of discontinuation) for the outcome of vertebral fracture, wrist fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
7	1 x Moderate, 6 x Low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 145 f.	

Tabelle 72: previous use of HRT versus never HRT use (subgroup analysis for time of discontinuation) for the outcome of only any fracture, vertebral fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
6	6 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 146 f.	

Tabelle 73: previous use of HRT versus never HRT use (subgroup analysis of time of discontinuation) for the outcome of only non - vertebral fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
7	7 x Low to very low

Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 147 f.

Tabelle 74: previous use of HRT versus never HRT use (subgroup analysis of time of discontinuation) for the outcome of osteoporotic fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
14	5 x Moderate, 9 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 149 ff.	

Tabelle 75: previous HRT use versus never HRT use (subgroup analysis of time of discontinuation) for the outcome of hip fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
13	13 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 151 ff.	

Tabelle 76: current use of oestrogen plus progestogen versus no current use of HRT for the outcome of any fracture, non- vertebral fracture, hip fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
1	1 x Low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 154.	

Tabelle 77: current use of oestrogen plus progestogen versus no current HRT use (subgroup analysis of HRT initiation years since menopause) for the outcome of hip fracture - combined analysis of WHI trial (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
6	2 x Very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 154.	

Tabelle 78: current use of oestrogen plus progestogen for 5.2 years duration versus no current HRT use (subgroup analysis time of discontinuation) for the outcome of hip fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
4	4 x Low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 155.	

Tabelle 79: current use of oestrogen plus progestogen versus no HRT use (subgroup analysis of HRT duration) for the outcomes of any fracture, vertebral fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
2	2 x Low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 156.	

Tabelle 80: current use of oestrogen plus progestogen versus no HRT use (subgroup analysis of previous use years from current HRT episode) for the outcome of hip fracture-combined analysis of WHI (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
2	2 x Low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 156.	

Tabelle 81: current use of oestrogen versus no current use of HRT for the outcomes of any fracture, non- vertebral fracture (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
1	1 x Very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 157.	

Tabelle 82: current use of oestrogen versus no current use of HRT (subgroup analysis of Initiation, years from menopause) for the outcome of hip fracture- combined analysis of WHI trial (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
2	2 x Very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 157.	

Tabelle 83: current use of oestrogen versus no current HRT use (subgroup analysis initiation, years since menopause) for the outcome of hip fracture- combined analysis of WHI (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
2	2 x Very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 158.	

Tabelle 84: current use of HRT versus no current HRT use (subgroup analysis time of discontinuation 7.2 years) for the outcome of hip fracture) (comparative cohort studies)

No of studies	GRADE
4	4 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 158 f.	

10.7 Demenz

Tabelle 85: HRT versus no HRT for the outcome of cerebral metabolism change

No of studies	No patients	Effekt	GRADE	Reference
---------------	-------------	--------	-------	-----------

	Continued conjugated equine oestrogen	Discontinued 17β oestradiol	RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia (cerebral metabolism change) (2 year follow-up)						
1	28/28	17/17	RR 1.00 (0.91 to 1.10)	0 fewer per 1000 (from 90 fewer to 100 more)	Low	Rasgon 2014
Dementia (medial cortical area decline) (2 year follow-up)						
1	16/28	13/17	RR 0.75 (0.49 to 1.13)	191 fewer per 1000 (from 390 fewer to 99 more)	Very low	Rasgon 2014
Dementia (posterior cingulate decline) (2 year follow-up)						
1	7/28	6/17	RR 0.71 (0.29 to 1.76)	102 fewer per 1000 (from 251 fewer to 268 more)	Very low	Rasgon 2014
CI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko						
Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 159 f.						

Tabelle 86: HRT versus no HRT for the outcome of dementia

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia						
1	87/1105	89/663	HR 0.80 (0.58 to 1.09)	25 fewer per 1000 (from 54 fewer to 11 more)	Very low	Shao 2012
Dementia (9 years follow-up)						
1	1384/5504	2454/5504	HR 0.74 (0.58 to 0.94)	92 fewer per 1000 (from 20 fewer to 156 fewer)	Very low	Whitmer 2011
Cognitive decline (TICs score) 6 ≥ 5 points (2 year follow-up)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	196/3814	169/3615	RR 1.10 (0.88 to 1.38)	5 more per 1000 (from 6 fewer to 18 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive decline						
1	Not reported	Not reported	OR 1.17 (0.76 to 1.79)	NC	Low	Fillenbaum 2001
Cognitive decline (by ≥5 points (TICs))⁶						
1	249/4611	202/4258	RR 1.07 (0.87 to 1.30)	3 more per 1000 (from 6 fewer to 14 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive impairment (5 years follow-up)						
1	1420/1462	1420/1462	OR 1.0 (0.6 to 1.8)	0 fewer per 1000 (from 18 fewer to 13 more)	Very low	Mitchell 2003
Cognitive impairment (5 years follow-up)						
1	1303/1462	1303/1462	OR 0.7 (0.3 to 1.8)	40 fewer per 1000 (from 180 fewer to 45 more)	Very low	Mitchell 2003
Cognitive decline						
1	Not reported	Not reported	OR 0.94 (0.42 to 2.15)	NC	Low	Fillenbaum 2001
Cognitive decline (intermittent use of HRT)						
1	Not reported	Not reported	OR 1.16 (0.76 to 1.75)	NC	Low	Fillenbaum 2001
Cognitive decline (continuous use of HRT)						
1	Not reported	Not reported	OR 0.68 (0.23 to 1.99)	NC	Very low	Fillenbaum 2001
Dementia (age <80.4 years for “mid-life”)						
1	121/579	253/1167	RR 0.96 (0.80 to 1.17)	9 fewer per 1000 (from 43 fewer to 37 more)	Very low	Whitmer 2011
Dementia (age <80.4 years for “late-life”)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	99/132	253/1167	RR 0.79 (0.64 to 0.97)	46 fewer per 1000 (from 7 fewer to 78 fewer)	Very low	Whitmer 2011
Cognitive decline (≥5 years use) (5 years follow-up)						
1	1402/1462	1402/1462	OR 0.7 (0.4 to 1.4)	17 fewer per 1000 (from 56 fewer to 11 more)	Very low	Mitchell 2003
Dementia (10 years or more versus <10 years) (surgical menopause)						
1	592/607	Not reported	HR 0.917 (0.7 to 1.1)	N/C	Very low	Bove 2014
Dementia (initiation within 5 years of menopause) (7 years follow-up)						
1	52/727	89/663	HR 0.70 (0.49 to 0.99)	38 fewer per 1000 (from 1 more to 865 fewer)	Very low	Shao 2012
Dementia (initiation within 10 years of menopause) (5 years follow-up)						
1	91/957	95/977	HR 0.95 (0.71 to 1.28)	5 fewer per 1000 (from 27 fewer to 25 more)	Low	Petitti 2008
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT NC: Kein Kommentar; OR: odds ratio; RR: Relatives Risiko; TIC Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 160 ff.						

Tabelle 87: Oestrogen or progestogen use versus no HRT use for the outcome of dementia

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	No treatment	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia (by prescription) (5 years follow-up)						
1	15/340	80/879	HR 1.64 (0.94 to 2.88)	54 more per 1000 (from 5 fewer to 149 more)	Low	Petitti 2008
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 163.						

Tabelle 88: Oestrogen use versus no HRT use (including subgroup analysis of timing and duration) for the outcome of dementia

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	HR, OR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia						
1	156/303	968/1778	RR 0.95 (0.84 to 1.06)	27 fewer per 1000 (from 87 fewer to 33 more)	Low	Tang 1996
Dementia risk (bv prescription and self-report) (5 years follow-up)						
1	80/879	99/1011	HR 1.07 (0.79 to 1.44)	6 more per 1000 (from 20 fewer to 20 more)	Low	Petitti 2008
Cognitive decline (by <2 points (MMSE)8) (4 year follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.08 (0.66 to 1.76)	N/C	Very low	Ryan 2008
Cognitive decline (by ≥5 points (TICs)7)						
1	181/3580	202/4258	RR 1.06 (0.85 to 1.32)	3 more per 1000 (from 7 fewer to 15 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive decline (by <2 points (MMSE) (4 year follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 0.93 (0.61 to 1.43)	N/C	Very low	Ryan 2008
Dementia (>0.5 years versus 0 years duration)						
1	N/R	N/R	RR 0.443 (0.13 to 1.51)	N/C	Very low	Kawas 1997
Cognitive decline (by <2 points (MMSE)8, (0-9 years duration)						
1	N/R	N/R	OR 0.75 (0.28 to 2.02)	N/C	Very low	Ryan 2008
Cognitive decline (by <2 points (MMSE)8) (≥ 10 years duration)						
1	N/R	N/R	OR 1.20 (0.70 to 2.06)	N/C	Very low	Ryan 2008

Dementia (5-10 years versus 0 years duration)						
1	N/R	N/R	RR 0.338 (0.05 to 2.5)	N/C	Very low	Kawas 1997
Dementia (>10 years versus 0 years duration)						
1	N/R	N/R	RR 0.5 (0.5 to 0.170)	N/C	Very low	Kawas 1997
Cognitive decline (by ≥5 points (TICs7) (20+ years duration)						
1	55/1134	202/4258	RR 0.95 (0.69 to 1.32)	2 fewer per 1000 (from 15 fewer to 15 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive decline (by <2 points (MMSE)8) (0-9 years past duration)						
1	N/R	N/R	OR 0.70 (0.40 to 1.22)	N/C	Low	Ryan 2008
Cognitive decline (by <2 points (MMSE)8) (≥10 years past duration)						
1	N/R	N/R	OR 1.37 (0.77 to 2.45)	N/C	Low	Ryan 2008
Cognitive decline (by ≥10% decrease (MMSE)8) (early initiation)						
1	68/158	0/213	HR 0.28 (0.08 to 0.97)	N/C	Moderate	Khoo 2010
Cognitive decline (≥ 5 points (TICs7) (recent initiation) (2 years follow-up)						
1	22/282	169/3615	RR 1.74 (1.08 to 2.81)	35 more per 1000 (from 4 more to 85 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive decline (by ≥10% decrease (MMSE)8), (late initiation)						
1	14/39	213	HR 1.28 (0.31 to 5.25)	N/C	Very low	Khoo 2010
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MMSE: Mini-Mental-Status-Test; N/R: Keine Antwort; OR: odds ratio; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 163 ff.						

Tabelle 89: Progestogen use versus no HRT use for the outcome of dementia

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia (by prescription) (5 years follow-up)						
1	38/493	80/879	HR 0.80 (0.54 to 1.19)	18 fewer per 1000 (from 41 fewer to 16 more)	Low	Petitti 2008
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; N/R: Keine Antwort; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 166.						

Tabelle 90: Oestrogen plus progestogen versus no HRT use (including subgroup analysis for timing and duration) for the outcome of dementia

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia (by prescription and self-report) (5 years follow-up)						
1	48/410	80/879	HR 1.32 (0.91 to 1.91)	27 more per 1000 (from 8 fewer to 76 more)	Low	Petitti 2008
Cognitive decline (by ≥ 5 points (TICs))						
1	82/1358	202/4258	RR 1.27 (0.97 to 1.68)	13 more per 1000 (from 1 fewer to 32 more)	Low	Kang 2004
Cognitive decline (by ≥ 5 points (TICs)6) (10+ years duration)						
1	48/732	202/4258	RR 1.36 (0.97 to 1.92)	17 more per 1000 (from 1 fewer to 44 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive decline ((MMSE)7 by ≥ 10%) (early initiation)						

1	90/158	213	HR 0.85 (0.38 to 1.88)	N/C	Very low	Khoo 2010
Cognitive decline ((MMSE)7 by ≥ 10%) (late initiation)						
1	25/39	213	HR 1.43 (0.53 to 3.89)	N/C	Very low	Khoo 2010
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; MMSE: Mini-Mental-Status-Test; N/C: Kein Kommentar; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 166 f.						

Verlust von Muskelmasse (Sarkopenie)

Tabelle 91: HRT versus no HRT use for the outcomes of change in muscular strength and change in muscle mass

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Change in muscular strength						
Knee extension torque (isometric)						
2	40	40	-	MD 11.40 higher (1.79 to 21.01 higher)	Low	Sipila, 2001 and Taaffe, 2005
Knee extension strength (isokinetic)						
1	20	20	-	MD.95 higher (3.87 lower to 13.77 higher)	Low	Ribom, 2002
Knee flexion strength (isokinetic)						
1	20	20	-	MD 2.80 higher (4.02 lower to 9.62 higher)	Low	Ribom, 2002
Handgrip strength						
2	77	79	-	MD 0.01 higher (0.92 lower to 0.94 higher)	Low	Armstrong, 1996; Ribom, 2002
Adductor pollicis muscle strength						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	50	52	-	Mean percentage difference 15.4 higher (12.9 higher to 17.9 higher)	Low	Skelton, 1999
Change in muscle mass						
Quadriceps muscle CSA						
2	40	40	-	MD (95%CI): 2.35 higher (0.28 higher to 4.42 higher)	Low	Sipila, 2001; Taaffe, 2005
Quadriceps muscle LCSA						
1	20	20	-	MD (95%CI): 2.40 higher (0.48 lower to 5.28 higher)	Low	Sipila, 2001
Lower leg muscle CSA						
1	20	20	-	MD (95%CI): 1.60 higher (1.54 lower to 4.74 higher)	Low	Sipila, 2001
Lower leg muscle LCSA						
1	20	20	-	MD (95%CI): 1.50 higher (1.51 lower to 4.51 higher)	Low	Sipila, 2001
Appendicular skeletal mass						
1	83	84	-	MD (95%CI): 0.20 higher (0.16 higher to 0.24 higher)	Moderate	Kenny, 2005
Posterior muscle CSA						
1	20	20	-	MD (95%CI): 2.00 higher (0.32 lower to 4.32 higher)	Low	Taaffe, 2005
CI: Konfidenzintervall; CSA: Querschnittsfläche; HRT: HRT; LCSA: Schlanke Querschnittsfläche; MD: Mittlere Absolute Abweichung Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 168 f.						

Tabelle 92: HRT versus placebo for the outcome of change in muscle strength (total muscle strength)

No of studies	No patients		Effekt		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Change in muscular strength						

Total muscle strength (composite)						
1	67	59	-	MD (95% CI): 0.52 lower (3.91 lower to 2.87 higher)	Very low	Maddalozzo, 2004
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 169.						

11. Hat eine HT einen Effekt auf das Risiko für osteoporose-assoziierte Frakturen?

Zur Beantwortung der o. g. Frage sind die Tabellen aus Kapitel 9.6 heranzuziehen.

12. Hat eine HT einen Effekt auf das Risiko für koronare Herzkrankheit?

Zur Beantwortung der o. g. Frage sind die Tabellen aus Kapitel 9.2 heranzuziehen.

13. Hat eine HT einen Effekt auf das Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen?

Zur Beantwortung der o. g. Frage sind die Tabellen aus Kapitel 9.2 heranzuziehen.

14. Hat eine HT einen Effekt auf das Risiko venöser Thrombosen und Lungenembolien (VTE)?

Zur Beantwortung der o. g. Frage sind die Tabellen aus Kapitel 9.1 heranzuziehen.

15. Verändert eine HT das Risiko von Gallenwegserkrankungen?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

16. Hat eine HT Einfluss auf die Kognition?

Zur Beantwortung der o. g. Frage sind die Tabellen aus Kapitel 9.7 heranzuziehen.

17. Hat eine HT einen Effekt auf das Risiko von Demenzen?

Zur Beantwortung der o. g. Frage sind die Tabellen aus Kapitel 9.7 heranzuziehen.

18. Hat eine HT einen Effekt auf das Mammakarzinomrisiko?

Zur Beantwortung der o. g. Frage sind die Tabellen aus Kapitel 9.5 heranzuziehen.

19. Hat eine HT einen Effekt auf das Endometriumkarzinomrisiko?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

20. Hat eine HT einen Effekt auf das Ovarialkarzinomrisiko?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

21. Hat eine HT einen Effekt auf das Risiko kolorektaler Karzinome?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

22. Beeinflusst eine HT nach Mammakarzinom das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

23. Beeinflusst eine HT nach Genitalkarzinom das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

24. Beeinflusst eine HT nach kolorektalen und anderen Karzinomen das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

25. Ist eine HT bei prämaturner Ovarialinsuffizienz indiziert?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

26. Wie ist die Effektivität und Sicherheit einer HT im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva?

Die o. g. Frage ist nicht durch die Leitlinie zu beantworten. Ggf. enthalten einzelne Studien, die im Anhang H enthalten sind, Anhaltspunkte zur Beantwortung der Frage.

Die Evidenzbewertung der NICE Quell-Leitlinie erfolgte als endpunktorientierte Bewertung des „body of evidence“ nach GRADE (Einteilung der Evidenz pro Endpunkt in very low, low, moderate oder high). Dieses Evidenzbewertungssystem wurde im Rahmen der Leitlinienarbeit vorgestellt und erläutert und ist in der Extraktion der Leitlinienempfehlungen abgebildet. Die Leitliniengruppe entschied sich für die deutsche Leitlinienadaptation jedoch das bereits für die erste Fassung verwendete Evidenzbewertungssystem nach Oxford beizubehalten (jetzt in der Fassung von 2009). Die die Empfehlung tragenden Studien wurden demzufolge nach Oxford klassifiziert in der Annahme, dass diese Evidenzklassifizierung für die Nutzer* vertrauter und verständlicher als die GRADE Einteilung ist. Endpunktspezifische Aspekte werden in den Hintergrundtexten aufgegriffen.

Tabelle 4: Graduierung der Evidenz nach Oxford (März 2009)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of RANDOMIZED CONTROLLED TRIALSs	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of inception cohort studies; CLINICAL DECISION RULE" validated in different populations	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CLINICAL DECISION RULE" with 1b studies from different clinical centres	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS (with narrow Confidence Interval"i)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CLINICAL DECISION RULE" validated in a single population	Validating** cohort study with good" " " reference standards; or CLINICAL DECISION RULE" tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts" "	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses " " " "
2a	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of cohort studies	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RANDOMIZED	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of 2b and better studies	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of Level >2 economic studies

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		CONTROLLED TRIALSs			
2b	Individual cohort study (including low quality RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS; Derivation of CLINICAL DECISION RULE" or validated on split-sample\$\$\$ only	Exploratory** cohort study with good" " " reference standards; CLINICAL DECISION RULE" after derivation, or validated only on split-sample\$\$\$ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of case-control studies		SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of 3b and better studies		
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies\$\$)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"				Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Quelle (Inhalt, Abkürzungen, Notes): <http://www.cebm.net/?o=1025>

5.1.1.1 Berücksichtigung evidenzbasierter Leitlinien

Die o. a. Recherche ergab als qualitativ hochwertigste und umfassendste Leitlinie zu der Thematik die 2015 publizierte NICE Guideline:

Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261> (Zugriff am 31.07.2018).

Da einige in der vorliegenden S3-Leitlinie konsentierten Fragestellungen nicht durch die NICE-Guideline beantwortet werden konnten, wurden zusätzlich gültige AWMF S3-Leitlinien und die NICE Guideline „Urinary incontinence in women: management, Clinical guideline“ ausgewählt, von denen bekannt war, dass sie sich für die Beantwortung dieser Fragestellungen eignen.

Für wenige Fragestellungen wurden z. T. andere herangezogen.

- Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017, AWMF Registernummer: 043/044, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf (Zugriff am: 31.07.2018).
- Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau, Langversion 2015, AWMF Registernummer: 015/005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015_005I_S2e_Belastungsinkontinenz_2013-07.pdf (Zugriff am: 31.07.2018)
- Urinary incontinence in women: management, Clinical guideline Published: 11 September 2013, nice.org.uk/guidance/cg171 (Zugriff am 31.07.2018)
- S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Langfassung 2. Auflage, 2015, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-005,

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf (Zugriff am 31.07.2018)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Zugriff am: 31.07.2018).
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>, (Zugriff am 31.07.2018)

5.1.1.2 Adaptierungsprozess

Die NICE Guideline wurde inhaltlich extrahiert und die zu beantwortenden Schlüsselfragen im Rahmen einer weiteren Synopse zugeordnet. Die Empfehlungen und Statements wurden dafür ins Deutsche übertragen und die zu Grunde liegende Evidenz zitiert. Die Einzelheiten dazu sind dem Evidenzericht zu entnehmen (siehe 5.1.1).

Bei vier Empfehlungen wurden gegenüber der NICE Leitlinie Änderungen vorgenommen (ausgewiesen als Leitlinienadaptation mit Modifikation). Diese ergaben sich aus einer abweichenden Gewichtung von Nutzen und Schaden gegenüber der NICE Empfehlungen aufgrund der Einschätzung der Gruppe oder aufgrund von Literatur, die aus Sicht der Gruppe eine Änderung erforderlich machte. Angaben zu zusätzlicher Literatur liegen vor.

Für die Beantwortung weniger Fragestellungen waren die weiteren o. a. Leitlinien erforderlich (siehe oben). Die Mitglieder der einzelnen Arbeitsgruppen haben hier jeweils die Möglichkeit der Leitlinienadaptation geprüft.

5.1.1.3 Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz

Für wenige Fragestellungen war eine de-novo Recherche erforderlich. Dabei wurde ab dem Erscheinungsjahr 2009 nach systematischen Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen und Health Technology Assessment (HTA) Berichten gesucht. Dies erfolgte expertenbasiert oder nach einem systematischen Flowchart.

5.1.1.4 Evidenzbasierung der Statements und Empfehlungen

Im Folgenden werden die Statements und Empfehlungen sowie die Erläuterung zur Evidenzbasierung aufgeführt. Da die Leitlinienadaptation ganz überwiegend mittels der NICE Guideline 2015 erfolgte, wird zusätzlich auf 5.1.1 verwiesen.

5.2 Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

Die wesentlichen Aussagen dieser Leitlinie sind in gesonderten Kästen unter Angaben der zu Grunde liegenden Evidenz der jeweiligen Evidenzklasse des Empfehlungsgrades und der Konsensstärke dem Hintergrundtext vorangestellt. Die Kernaussagen sind entweder als handlungsleitende Empfehlung oder als informierende Statements formuliert.

Empfehlungen sind thematisch bezogene handlungsleitende Kernsätze der Leitlinie, die durch die Leitliniengruppe erarbeiteten im Rahmen von formalen Konsensusverfahren abgestimmt werden.

Als Statements werden Darlegungen und Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden ebenso im Rahmen des formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und beruhen vorzugsweise auf Studienergebnissen.

Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens bezeichnet. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis zu denen keine wissenschaftlichen Studien mit ausreichender Evidenz vorliegen. Die Verabschiedung von Empfehlungen und Statements sowie die Festlegung der Empfehlungsgrade erfolgten bei der Erstellung der Leitlinie vorwiegend im Rahmen von Konsensuskonferenzen unter Verwendung formaler Konsensusverfahren.

Im Rahmen dieser Leitlinienerstellung fanden zwei Konsensuskonferenzen mit neutraler Moderation statt. Im Rahmen der Auftaktkonferenz wurden die zubearbeitenden Themen und Schlüsselfragen festgelegt, Bei der zweiten Konsensuskonferenz wurden die erarbeiteten Kapitel vorgestellt und Empfehlungen und Statements mit Hilfe des nominalen Gruppenprozesses wie folgt verabschiedet:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen, ggf. Erläuterung durch Kapitelautor*
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatorin
- Vorabstimmung der Empfehlung und ggf. der Änderungsvorschläge
- Bei Nicht-Erreichen eines Konsens: Debattieren / Diskussion der strittigen Punkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen
- Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt

Aufgrund diverser redaktioneller und inhaltlicher Diskussionen wurde es erforderlich, ein finales online Abstimmungsverfahren durchzuführen. Abstimmungsberechtigt

waren alle Mandatsträger*. Das Online-Verfahren wurde als DELPHI-Verfahren mit Hilfe eines Online-Surveys durchgeführt. Es wurden getrennte Auszählungen der Stimmabgaben unter Berücksichtigung von Interessenskonflikten durchgeführt (siehe dazu Kapitel 7). Nach der ersten DELPHI-Runde wurden die Kommentare durch die Leitlinienkoordination ausgewertet und Empfehlungen mit Änderungsbedarf zur Verfügung Stellen der Kommentare in einer zweiten Runde erneut abgestimmt. Für alle Empfehlungen wurde ein starker Konsens oder ein Konsens erreicht.

- Konferenz der Steuergruppe: 11.03.2015
- 1. Konsensustreffen: 19.07.2016
- Telefonkonferenz der Steuergruppe: 02.02.2017
- Telefonkonferenz der Arbeitsgruppenleiter*: 13.02.2017
- 2. Konsensustreffen: 26.04.2017
- Abstimmungsverfahren online via Survey Monkey, Umfragezeitraum vom 25.05.2018 bis 06.07.2018

5.2.1 Festlegung des Empfehlungsgrades

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz (s. Abbildung 1), d. h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), also eine hohe Sicherheit bzgl. der Ergebnisse, soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese folgenden berücksichtigten Kriterien konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

Konsistenz der Studienergebnisse

BEISPIEL: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

BEISPIEL: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

BEISPIEL: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

Ethische Verpflichtungen

BEISPIEL: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden. Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

Patienten*präferenzen

BEISPIEL: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten* als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

Anwendbarkeit/Umsetzbarkeit in der Versorgung

BEISPIEL: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

5.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

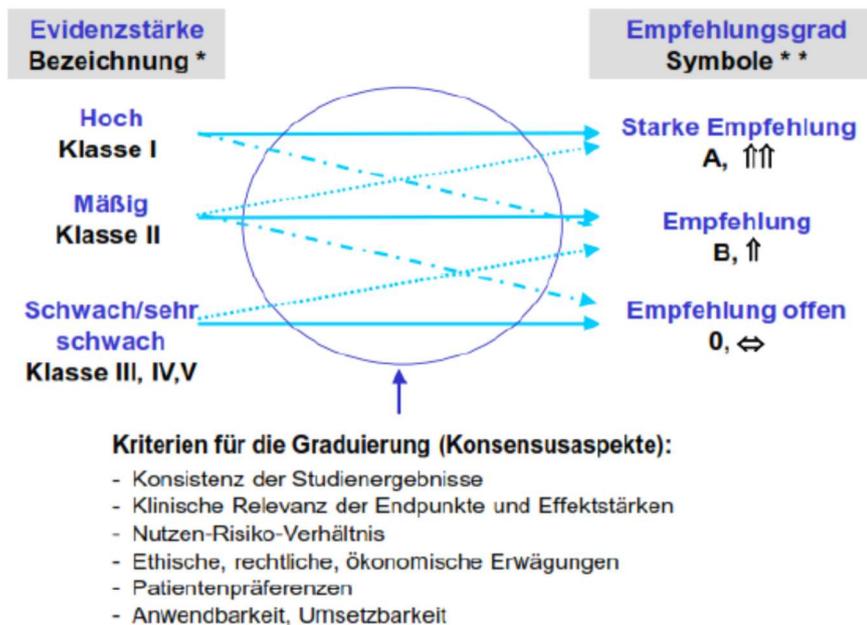
Die Methodik des Leitlinienprogramms der DGGG sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren* im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt [21]. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern* formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in Tabelle 5 den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (= Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (Tabelle 6), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patientinnen relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studien – die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse – die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientinnenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen sowie Patientinnenpräferenzen berücksichtigt.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	Soll/Soll nicht
B	Empfehlung	Sollte/Sollte nicht
0	Empfehlung offen	Kann/Kann verzichtet werden

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“/„kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“/„kann verzichtet werden“).

5.2.3 Festlegung der Konsensstärke

Die Definition der Konsensstärke erfolgte gemäß dem Regelwerk der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Ständige Kommission Leitlinien. AWMF Regelwerk „Leitlinien“. 2012 06.07.2017; 1. Aufl. 2012:[Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien.awmf-regelwerk.html>]

Tabelle 6: Definition der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
Kein Konsens	< 50 % der Stimmberechtigten

5.2.4 Evidenzbasierte Statements und Empfehlungen

Die Vorgehensweise der Evidenzbasierung für Statements und Empfehlungen ist im Unterkapitel 5.1 dargestellt. Hier wird ein Überblick über die Statements und Empfehlungen mit der zugrundeliegenden Evidenz, dem Empfehlungsgrad, dem Level of Evidence, der Konsensusstärke und den Abstimmungsergebnissen ohne und mit Berücksichtigung von Interessenskonflikten gegeben. Die Evidenzbasierung erfolgte überwiegend durch Leitlinienadaptation (s. 5.1.1.1 und 5.1.1.2). Bei einigen Empfehlungen wurden zusätzliche Publikationen herangezogen bzw. war eine Leitlinienadaptation nicht möglich. In diesen Fällen wurde eine systematische Recherche nach aggregierter Evidenz durch die Arbeitsgruppen vorgenommen (5.1.1.3).

Für den Themenkomplex „Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen gegen Hitzewallungen“ wurde in der Langversion eine Tabelle erstellt. Die zugrundeliegende Evidenz wird hier nach den Empfehlungen unter 1. Therapeutische Interventionen dargestellt.

Im Folgenden werden die Statements und Empfehlungen der Leitlinie wiedergegeben und die zugrundeliegende Evidenz angegeben. Diese ist im jeweiligen Kasten unter Literatur angegeben. Hier wird auch vermerkt, ob es sich bei dem Empfehlungstext um eine Leitlinienadaptation (LLA) handelt, womit gemeint ist, dass der Text vom englischen ins deutsche unter Berücksichtigung entsprechender sprachlicher Differenzen wiedergegeben wurde. Analog wird bei Leitlinienadaptation mit weiteren AWMF S3-Leitlinien vorgegangen.

1. Diagnostik und therapeutische Interventionen bei peri- und postmenopausalen Frauen

Diagnostik

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Peri- und Postmenopause bei über 45-jährigen Frauen sollen aufgrund klinischer Parameter diagnostiziert werden.
Level of Evidence LLA	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 <u>LLA</u>
	Konsensusstärke: Konsens 94,7 % (18/19) Kein Ausschluss wegen Interessenskonflikt.

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Bestimmung des FSH zur Diagnose der Peri- und Postmenopause soll nur bei Frauen zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr mit klimakterischen Symptomen (z. B. Hitzewallungen, Zyklusveränderungen) sowie bei Frauen unter 40 Jahren mit Hinweisen auf vorzeitige Ovarialinsuffizienz erfolgen.
Level of Evidence	Literatur:

LLA	Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA
	Konsensstärke: Konsens 89,5 % (17/19) Kein Ausschluss wegen Interessenskonflikt.

Therapeutische Interventionen

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen mit vasomotorischen Beschwerden soll eine HRT angeboten werden, nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Nutzen und Risiken informiert wurden. Für nichthysterektomierte Frauen kommt eine EPT mit adäquatem Gestagenanteil, für hysterektomierte Frauen eine ET in Betracht.
Level of Evidence 1a	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA
	Konsensstärke: Konsens 94,7 % (18/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 93,8 % (15/16)

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), Clonidin und Gabapentin sollen nicht routinemäßig als Mittel erster Wahl gegen vasomotorische Symptome angeboten werden.
Level of Evidence 3	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA
	Konsensstärke: Konsens 94,7 % (18/19) Kein Ausschluss wegen Interessenskonflikt.

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate können bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 <i>van Driel et al. 2018</i> LLA mit Ergänzung CBT
	Konsensstärke: Konsens 95,0 % (19/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 94,7 % (18/19)

Die Gesellschaft für Phytotherapie e. V. (GPT) stimmte der letzt genannten Empfehlung nicht zu und gab dazu ein Votum ab. Die Steuergruppe und die Autoren des Kapitels 1.4 schließen sich diesem ausdrücklich nicht an.

Die GPT forderte das Evidenzlevel und den Empfehlungsgrad zu ändern sowie die Nutzenbewertung in Tabelle 7 (bzw. Tabelle 10 der Langversion) zu differenzieren. Nach erneuter eingehender Überprüfung der entsprechenden Literatur durch die Arbeitsgruppe 1 sowie die Steuergruppe wurde in Absprache mit der AWMF auf die Änderung des Evidenzlevels und des Empfehlungsgrades verzichtet.

In der Tabelle 10 der Langversion wurde darauf hingewiesen, dass die Bewertung der Wirksamkeit und Risiken verschiedener Interventionen bei Hitzewallungen widersprüchlich oder nicht eindeutig sein kann. Im Fließtext der Langversion finden sich differenziertere Erläuterungen dazu.

Votum der GPT:

Zugelassene Cimicifuga-Arzneimittel haben im Gegensatz zu sonstigen Cimicifuga-Produkten (z. B. Nahrungsergänzung) ihren Nutzen nachgewiesen. Daher sollten nur zugelassene Cimicifuga-Arzneimittel empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: A (isopropanolische Cimicifuga-Arzneimittel)
 B (ethanolische Cimicifuga-Arzneimittel)

Level of Evidence: 1b (isopropanolische Cimicifuga-Arzneimittel)
 2b (ethanolische Cimicifuga-Arzneimittel)

Im Folgenden wird die Korrespondenz mit der GPT eingefügt.

Stellungnahme der GPT vom 13.06.2019

Stellungnahme der Gesellschaft für Phytotherapie e.V. (GPT)

zur Langversion der Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“, AWMF-Registernr. 015-062 (Stand: April 2019) mit dem zugehörigen Leitlinien-Report (Stand: April 2019); beides per Email erhalten am 29.05.2019

Inhaltlich stimmen wir dieser Version der Leitlinie 015-062 in einigen relevanten Aspekten, die Phytopharmaka und deren Anwenderinnen betreffen, nicht zu. Wir schlagen daher vor, die Leitlinie vor ihrer Veröffentlichung diesbezüglich zu ändern. Die einzelnen Punkte werden im Folgenden mitsamt Begründung aufgeführt.

1.) Die Darstellung der Evidenzlage von zugelassenen Cimicifuga-Arzneimitteln in dieser Version gibt den Sachverhalt nicht adäquat wider und sollte korrigiert werden.

1.1. Langversion Kapitel 1.4., S. 44; Leitlinienreport Kapitel 5.2.4, S. 127-129

Die **undifferenzierte Einstufung** von „Cimicifuga“ mit einem Empfehlungsgrad 0 **greift zu kurz.** Hierdurch wird eine „Kann“-Empfehlung für sämtliche Cimicifuga-Produkte ausgesprochen. Eine solche undifferenzierte Empfehlung umfasst sowohl gemäß Arzneimittelrecht hergestellte, geprüfte und apothekenpflichtige Arzneimittel (CR-AM; welche mit GR 0 ungerechtfertigt abgewertet werden, s. 1.2.) als auch ungeprüfte, frei verkäufliche Nahrungsergänzungsmittel, die nicht den Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsanforderungen des Arzneimittelrechts unterliegen (CR-NEM). Letztere werden von den Anwenderinnen zudem ohne jegliche qualifizierte Beratung, z. B. bei Online-Käufen erworben.

- Etliche Patientinnen werden bei einer undifferenzierten Empfehlung dem Risiko ausgesetzt, anstelle von CR-AM mit geprüfter Qualität und nachgewiesener Wirksamkeit und Sicherheit CR-NEM anzuwenden, die lediglich den Vorgaben des Lebensmittelrechts unterliegen. CR-NEM entsprechen in ihrer Qualität daher nicht den zugelassenen CR-AM. Sie unterliegen auch keiner behördlichen Zulassungsprüfung vor und während der Vermarktung.
- Verunreinigungen oder Verfälschungen von CR-NEM, z. B. mit billigeren asiatischen Cimicifuga-Spezies, deren Inhaltsstoff-Zusammensetzung von der der nordamerikanischen Cimicifuga racemosa abweicht, sind keine Seltenheit (1).
- CR-NEM werden in aller Regel nicht klinisch getestet, enthalten z. T. andere Inhaltsstoffe als Cimicifuga racemosa und werden nicht durch die HMPC-Monographie abgedeckt bzw. entsprechen nicht zugelassenen CR-AM (2).
- Mit einem CR-NEM kann die Patientin ein Produkt erhalten, welches ggfs. gar nicht den deklarierten Inhaltsstoff oder diesen nicht in der anerkannt wirksamen und nachweislich sicheren Dosierung enthält.
- Im besten Fall zeigt ein solches CR-NEM keine klinische Wirksamkeit, während schlimmstenfalls eine undifferenzierte Empfehlung, die derartige Produkte den geprüften Arzneimitteln gleichstellt, die Sicherheit der Patientinnen gefährdet: Speziell vor dem Hintergrund vereinzelt berichteter Fälle von Lebernebenwirkungen sehen Experten einen Zusammenhang mit der Einnahme ungeprüfter CR-NEM, die zudem auch oft überdosiert sind (3).
- Die NICE-Guideline weist darauf hin, dass Patientinnen erklärt werden sollte, dass einige Evidenz dafür vorliegt, dass CR vasomotorische Beschwerden bessern kann, jedoch die verschiedenen Zubereitungen variieren können (4).

Anhand der vorhandenen Datenlage kann Patientinnen nun endlich eine differenzierte und evidenzbasierte Empfehlung gegeben werden, die vor der Anwendung ungeprüfter Produkte schützen kann. Eine solch differenzierte Empfehlung wurde aktuell für die Schweiz durch den Zürcher Kreis ausgesprochen (5). Die Ermöglichung einer differenzierten Patientinnen-Beratung sollte auch durch differenzierte Empfehlungen in der aktualisierten S3-Leitlinie gegeben werden.

1.2.) Langversion Kapitel 1.4.2; S. 46; Leitlinienreport Kapitel 5.2.4, S. 127-129

Weiterhin gibt die Einstufung von HMPC-Monographie-konformen CR-AM [„Cimicifuga 5 – 6,5 mg/d (herbal preparation)“] in der Spalte „Nutzen möglich“ die veröffentlichte Datenlage nicht adäquat wider und bedarf daher einer Korrektur.

- CR-AM haben ihre Wirksamkeit durch randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) belegt (s.u.). Die in der HMPC-Monographie festgehaltenen Dosierungsangaben (5-6,5 mg/d herbal preparation) dieser nachgewiesenen wirksamen CR-AM erlauben CR-Extrakten, die den Spezifikationen der Monographie entsprechen, auch ohne eigene RCTs einen Marktzugang. Die Zulassung von CR-Extrakten mit davon abweichenden Dosierungen ist auch möglich - jedoch nur, wenn mindestens ein produktspezifisches RCT beigesteuert wird. Die jetzt in Kategorie „0“ aufgeführten Dosierungsangaben sind nicht ausschließlich, aber insbesondere für mittels RCTs nachgewiesene wirksame CR-AM zutreffend. Wenn undifferenziert sämtliche CR-Zubereitungen (AM und NEM) mit einem für die CR-AM nicht zutreffenden GR 0 unter „Nutzen möglich“ einsortiert werden würden, dann sollte dies nicht mit genau diesen, auch für CR-AM spezifischen Dosierungsempfehlungen geschehen, sondern die Angaben zur Dosis entfernt werden.
- Der durch das HMPC für die Monographie-konformen CR-AM festgestellte „well-established use“ wird nur dann anerkannt, wenn u. a. mindestens ein qualitativ hochwertiges RCT die Wirksamkeit nachgewiesen hat und die wissenschaftliche Datenlage insgesamt kohärent ist. Diese und weitere Vorgaben sind durch die im Folgenden unter a-c aufgeführten Extrakte (allesamt geprüfte, HMPC-Monographie-konforme CR-AM) erfüllt (6, 7). Die Zulassung davon abweichender CR-AM ist möglich, jedoch nur, wenn deren Wirksamkeit durch ein produktspezifisches RCT nachgewiesen wurde.

Die im Leitlinienreport auf S. 127 zu unserem Kommentar gegebene Antwort (Aufnahme von Nicht-RCTs und Kombinationspräparaten in der Meta-Analyse von Beer, nicht jedoch im Cochrane-Review) ist ungeeignet, unsere Begründung für den Änderungsvorschlag zu entkräften, denn:

- Die Meta-Analyse von Beer et al. (2013) schloss ausschließlich randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien mit CR-Mono-Produkten - und keinesfalls Studien anderen Designs oder mit CR-Kombinationspräparaten - ein (8). Im gleichen statistischen Modell, welches auch die Cochrane-Autoren verwendeten, zeigte sich für CR eine standardisierte Mittelwertsdifferenz (Effektgröße) von 0,385, die im Vergleich zu Plazebo signifikant war ($p < 0,0001$). Ausgehend von dieser Meta-Analyse ergäbe sich für CR **insgesamt sogar ein LoE 1a, GR A**.
- Die Cochrane-Autoren haben in ihrem Review nicht zwischen verschiedenen CR-Zubereitungen differenziert, was ein wesentlicher methodischer Schwachpunkt ihres Reviews war. Beer und Neff haben hingegen in ihrem differenzierten, systematischen Review sämtliche GCP-konforme Evidenz (sowohl aus RCTs und Meta-Analysen als auch aus Studien anderen Designs) einfließen lassen (9). Die von Beer und Neff erhobenen Evidenzlevel und Empfehlungsgrade basieren auf den Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-based Medicine. In Tab. 2 und Kapitel 4.1 werden die Studien zur Wirksamkeit und die Bewertung der Evidenz differenziert nach CR-AM („medicinal products“) und sonstigen CR-Produkten („no medicinal products“, welche CR-NEM beinhalten) sowie differenziert nach verschiedenen Extrakten dargestellt. Dem ist zu entnehmen, dass für CR-AM insgesamt 10 RCTs (davon HMPC-Monographie-konforme CR-Mono-Präparate mit 7 RCTs), und für Nicht-AM/CR-NEM insgesamt 2 RCTs identifiziert wurden. Dies stellt sich im Detail wie folgt dar:

HMPC-Monographie-konforme CR-Mono-Präparate; Bestandteil geprüfter AM; mit insgesamt 7 RCTs:

a) CR-AM mit Droge-Extrakt-Verhältnis 6-11:1, Auszugsmittel 40% Isopropanol:

Ein CR-AM mit **4 RCTs**: 2 qualitativ hochwertige, doppelblinde RCTs weisen die Wirksamkeit von isopropanolischem CR-Extrakt konfirmatorisch nach (10, 11) und 2 weitere RCTs erbringen explorativen Wirksamkeitsnachweis (12, 13). Diese konsistent positiven RCTs qualifizieren für einen **LoE 1b und GR A**.

Diese Festlegung des Evidenzlevels und Empfehlungsgrades ändert sich nicht dadurch, wenn zusätzlich noch (ebenfalls positiv verlaufende) Studien anderen Designs und zu CR-Kombination mit Johanniskraut ausgewertet wurden (14-18).

b) CR-AM mit Droge-Extrakt-Verhältnis 5-10:1, Auszugsmittel 58% Ethanol:

Ein CR-AM mit **1 RCT** bzw. dessen **Re-Analyse** weist die Wirksamkeit für ethanolischen CR-Extrakt explorativ nach und qualifiziert für einen **LoE 2b** (19, 20).

Eine unkontrollierte Studie ergänzt die Daten (21). **GR B.**

c) CR-AM mit Droge-Extrakt-Verhältnis 4,5-8,5:1, Auszugsmittel 60% Ethanol:

Zwei CR-AM mit **je 1 RCT**, welches die Wirksamkeit für ethanolischen CR-Extrakt jeweils explorativ nachweist, und für einen **LoE 2b** qualifiziert (22, 23).

Klinisch geprüfte und behördlich zugelassene CR-AM, die als Kombinationspräparat oder aufgrund des Vertriebs im Nicht-EU-Raum nicht speziell durch die HMPC-Monographie abgedeckt werden, mit insgesamt 3 RCTs:

Zwei Kombinations-AM aus CR und Johanniskraut mit **je 1 RCT** - beide RCTs erbringen confirmatorisch den Nachweis ihrer Wirksamkeit, **LoE 1b**.

1 RCT für ein türkisches CR-Mono-Präparat mit explorativem Wirksamkeitsnachweis, **LoE 2b**.

Nicht-Arzneimittel/CR-NEM mit insgesamt 2 RCTs:

Zwei Produkte mit **je 1 RCT**. Beide RCTs zeigten keine signifikante Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo (24, 25).

Weiterhin 1 unkontrollierte Studie mit einem weiteren, nicht näher charakterisierten CR-Produkt, die positiv verlief (26).

Die differenzierte Darlegung der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade unserer im November 2018 vorgeschlagenen Änderung bleibt also unverändert:

„**Empfehlungsgrad A-B für Cimicifuga-Arzneimittel**“ mit Aufnahme in die Spalte „**Nutzen nachgewiesen**“ und „**Empfehlungsgrad 0 für sonstige Cimicifuga-Produkte**“ mit Aufnahme in die Spalte „**Nutzen möglich**“.

2.) Einige der von uns vorgeschlagenen Änderungen sind im Leitlinienreport als „wird so umgesetzt“ oder gar nicht mit einer Antwort versehen worden, jedoch fehlt die Umsetzung im Text. Wir bitten daher darum, diese Änderungen noch umzusetzen, bevor die Leitlinie publiziert wird.

2.1.) Langversion Kapitel 1.4.2, S. 46; Leitlinienreport Kapitel 1.4.2., S. 134-135

Die Antwort auf unseren Kommentar lautet „Wird so umgesetzt“. Die Umsetzung hat jedoch nicht stattgefunden. Es fehlt der folgende Text, der entsprechend eingefügt werden sollte:

„Die Erwiderung von Beer et al. (2013) auf den Cochrane-Review benennt dessen Schwachstellen und vervollständigt die Meta-Analyse. Diese stellt eine signifikant stärkere Wirksamkeit von Cimicifuga im Vergleich zu Placebo fest. Ein systematischer Review klinischer Studien zeigte auf, dass nur zugelassene Cimicifuga-Arzneimittel, nicht jedoch sonstige Cimicifuga-Produkte ihre Wirksamkeit nachgewiesen haben (Beer u. Neff, 2013). Die evidenzbasierten Empfehlungsgrade für Cimicifuga-Arzneimittel entsprachen A (isopropanolischer Spezialextrakt) bzw. B (ethanolischer Spezialextrakt).“

2.2.) Langversion Kapitel 1.4.3., S. 52; Leitlinienreport Kapitel 1.4.3., S. 137

Der Leitlinienreport enthält hier noch keine Antwort auf unseren Kommentar. Unser Vorschlag zur Schilderung der Evidenzlage wurde erst teilweise übernommen. Es fehlt noch der folgende Text, der entsprechend eingefügt werden sollte. Auch wenn diese Studie einen niedrigeren LoE aufweist, sollte diese evidenzbasierte Aussage bei solch einem für die Patientinnen-Sicherheit wichtigen Aspekt nicht fehlen.

„Von 18861 Patientinnen nach Brustkrebs wiesen 1102 mit isopropanolischem Cimicifuga-Extrakt behandelte Patientinnen in einer epidemiologischen Kohortenstudie ein durchschnittlich um 4,5 Jahre verlängertes Rezidiv-freies Überleben auf (Henneicke-von Zepelin et al. 2007).“

Wir bitten darum, diese Änderungen in die Leitlinie 015-062 zu integrieren, um damit die Voraussetzung für unsere Zustimmung zu schaffen.

Mit freundlichen Grüßen

Literatur:

1. Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, Qiu MH, Kennelly EJ. Evaluation of the botanical authenticity and phytochemical profile of black cohosh products by high-performance liquid chromatography with selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry. *J Agric Food Chem.* 2006;54(9):3242-53.
2. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) is a non-estrogenic alternative to hormone replacement therapy. *Clinical Phytoscience.* 2015;1(1).
3. Teschke R, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzer W, Wolff A, Hennermann KH. Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications. *Ann Hepatol.* 2011;10(3):249-59.
4. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline (NG23) [Internet]. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.
5. Birkhäuser M. Die ältere Patientin mit Wallungen. *Gynäkologische Endokrinologie.* 2018;16(2):94-102.
6. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma [Internet]. 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2017/08/WC500233056.pdf.
7. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma [Internet]. 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2018/07/WC500251366.pdf.
8. Beer A-M, Osmer R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, Meden H. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 "black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (review)". *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(12):1022-5.
9. Beer A-M, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013:Article ID 860602.
10. Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5, part 1):1074-83.
11. 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.
12. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: A randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20(1):30-5.
13. Liske E, Hanggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wustenberg P, Rahlfs VW. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifugae racemosae rhizoma*): A 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gend Based Med.* 2002;11(2):163-74.
14. Briese V, Stammwitz U, Friede M, Henneicke-von Zepelin HH. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment -results of a large-scale, controlled, observational study. *Maturitas.* 2007;57(4):405-14.
15. Schmidt M, Polasek W, Käufeler R. Wirksamkeit und Sicherheit von Traubensilberkerze (*Cimicifuga racemosa*, Cimifemin®) bei Menopausebeschwerden: Therapiebeobachtung unter Praxisbedingungen. *Journal für Menopause.* 2005;1:27-32.
16. Vermes G, Banhid F, Acs N. The effects of remifemin(R) on subjective symptoms of menopause. *Adv Ther.* 2005;22(2):148-54.

17. Julia Molla MD, Garcia-Sanchez Y, Romeu Sarri A, Perez-lopez FR. Cimicifuga racemosa treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(1):21-6.
18. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: A randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):247-55.
19. Wuttke W, Seidlova-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.
20. Wuttke W, Rauš K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas.* 2006;55:S83-S91.
21. Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea or Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause.* 2006;13(4):678-91.
22. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhauser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas.* 2005;51(4):397-404.
23. Kaiser W, Martin R, Schellenberg R, Schrader E, Saller R. Cimicifuga-racemosa-Extrakt Ze 450 bei Wechseljahresbeschwerden [Cimicifuga-racemosa extract Ze 450 for menopausal complaints]. *Ars Medici.* 2008;17:771-4.
24. 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. *Ann Intern Med.* 2006;145(12):869-79.
25. 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.* 2009;16(6):1156-66.
26. Ruhlen RL, Haubner J, Tracy JK, Zhu W, Ehya H, Lamberson WR, et al. Black cohosh does not exert an estrogenic effect on the breast. *Nutr Cancer.* 2007;59(2):269-77.

Votum der GPT vom 19.07.2019

Votum der Gesellschaft für Phytotherapie e.V. (GPT)

Langversion S3-Leitlinie 015-062, Kapitel 1.4, Tabelle auf S. 44 sowie Tabelle 10 und Text zu *Cimicifuga racemosa* auf S. 46.

Die GPT trägt die undifferenzierten Aussagen und Empfehlungen in Bezug auf Evidenzlevel und Empfehlungsgrad sowie Nutznachweis zu *Cimicifuga* nicht mit. Die Namen Langhorst und Klose sind daher auf Seite 40 in der Autorenschaft zu Kapitel V.1 mit einem * zu kennzeichnen, das in unmittelbarer Nähe mit folgendem Hinweis erläutert wird: „* abweichende Meinung siehe ‘Votum der Gesellschaft für Phytotherapie‘“.

Dementsprechend ist in Kapitel 1.4 im Anschluss an die Tabelle auf S. 44 und erneutem Hinweis darauf direkt im Anschluss an Tabelle 10 auf S. 46 das folgende **Votum** der GPT in die Leitlinie zu integrieren:

Zugelassene *Cimicifuga*-Arzneimittel haben im Gegensatz zu sonstigen *Cimicifuga*-Produkten (z. B. Nahrungsergänzung) ihren Nutzen nachgewiesen. Daher sollten nur zugelassene *Cimicifuga*-Arzneimittel empfohlen werden.

Empfehlungsgrad: A (isopropanolische *Cimicifuga*-Arzneimittel)
 B (ethanolische *Cimicifuga*-Arzneimittel)

Level of Evidence: 1b (isopropanolische *Cimicifuga*-Arzneimittel)
 2b (ethanolische *Cimicifuga*-Arzneimittel)

Eine vollumfängliche Begründung dieses Statements ist der Stellungnahme der GPT vom 26.11.2018 auf die Konsultationsfassung sowie der Stellungnahme der GPT vom 13.06.2019 auf die Abstimmungsversion zu entnehmen. Im Folgenden werden daraus die Kernpunkte aufgezeigt.

Begründung:

Ein systematischer Review stellte fest, dass ausschließlich Cimicifuga-Arzneimittel, nicht jedoch andere Cimicifuga-Produkte in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) ihre Wirksamkeit nachgewiesen haben [1]: Für ein HMPC-Monographiekonformes, isopropanolisches Cimicifuga-Arzneimittel bestätigten 4 RCT, davon 2 mit confirmatorischer Beweisführung, konsistent dessen Wirksamkeit (LoE 1b, GR A). Für drei HMPC-Monographiekonforme, ethanolische Cimicifuga-Arzneimittel lag jeweils 1 RCT vor, welches explorativ deren Wirksamkeit aufzeigte (LoE 2b, GR B). Zwei als Arzneimittel zugelassene Cimicifuga-Johanniskraut-Kombinationen wiesen ihre Wirksamkeit in jeweils 1 RCT confirmatorisch nach (LoE 1b, GR A). Demgegenüber zeigten sich in 2 RCT, die mit Cimicifuga-Produkten ohne Arzneimittelzulassung durchgeführt wurden, keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu einer Placebobehandlung. Ein Update des Reviews mit neueren klinischen Studien bestätigte diese Ergebnisse nochmals [2]: Während erneut sämtliche RCT mit zugelassenen Arzneimitteln positiv ausgingen, lieferte das darin einzige Cimicifuga-Produkt ohne Arzneimittelzulassung keinen Wirksamkeitsnachweis.

Eine undifferenzierte Empfehlung für sämtliche Cimicifuga-Präparate kann zur Einnahme von Produkten führen, die ihre Wirksamkeit, Sicherheit und pharmazeutische Qualität nicht nachgewiesen haben. Dies ist gerade im Hinblick auf potentielle Risiken durch die für Nahrungsergänzung festgestellten Verunreinigungen und Verfälschungen von Bedeutung [3]. Auch wurden vereinzelt berichtete Fälle von Lebernebenwirkungen in Zusammenhang mit ungeprüften und z. T. überdosierten Cimicifuga-Nahrungsergänzungsmitteln gebracht [4].

Daher erachtet es die GPT als unverzichtbar, Therapeuten und Patientinnen darauf hinzuweisen, dass ausschließlich im Rahmen eines Zulassungsverfahrens geprüfte Cimicifuga-Arzneimittel, nicht jedoch andere Cimicifuga-Produkte, zur Behandlung vasomotorischer Symptome angewendet werden sollten.

1. Beer A-M, Neff A: **Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints.** *Evid Based Complement Alternat Med* 2013:Article ID 860602.
2. Beer A-M: **Cimicifuga racemosa bei klimakterischen Beschwerden - Aktuelle Daten bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit.** *Zeitschrift für Phytotherapie* 2015, **36**(01):10-17.
3. Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, Qiu MH, Kennelly EJ: **Evaluation of the botanical authenticity and phytochemical profile of black cohosh products by high-performance liquid chromatography with selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry.** *J Agric Food Chem* 2006, **54**(9):3242-3253.
4. Teschke R, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzer W, Wolff A, Hennermann KH: **Herb induced liver injury presumably caused by black cohosh: a survey of initially purported cases and herbal quality specifications.** *Ann Hepatol* 2011, **10**(3):249-259.

Stellungnahme von Hr. Prof. Ortmann an die GPT vom 06.08.2019

Sehr geehrte Frau Kollegin Kraft,

wie bereits angekündigt, möchte ich Ihnen eine Stellungnahme zu Ihrer Mail vom 19.07.2019 zukommen lassen. Zunächst möchte ich auf Ihre Anmerkungen und Vorwürfe zur Vorgehensweise im Stellungnahmeverfahren kommentieren. Am 29.10.2018 wurde die Konsultationsfassung an alle Mandatsträger gesandt und ins Netz gestellt. Von den Mandatsträgern Prof. Langhorst und Frau Dr. Klose der Gesellschaft für Phytotherapie (GPT) haben wir bis zur Deadline am 26.11.2018 keine Nachricht erhalten. Allerdings erhielten wir am 26.11.2018 Kommentare von Frau Schwöppe. Diese Kommentare wurden bearbeitet und in der finalen Version vom 29.05.2019 versandt. Wir erhielten daraufhin eine Stellungnahme von Frau Schwöppe für die GPT am 13.06.2019, die zur Bearbeitung an die verantwortlichen Mitarbeiter der Leitlinie weitergeleitet wurden. Des Weiteren haben Sie am 12.07.2019 geschrieben und moniert, dass diese bislang nicht berücksichtigt wurden.

Zu Ihrer Information möchte ich Ihnen mitteilen, dass von sämtlichen weiteren beteiligten Fachgesellschaften und deren Präsidenten die derzeitige Version freigegeben wurde.

Dennoch ist es uns wichtig, dass die Sichtweise Ihrer Gesellschaft adäquat berücksichtigt wird. Die Kommentare vom 13.06.2019 und die Anmerkungen in Ihrem Schreiben wurden zwischenzeitlich von den Zuständigen beantwortet (siehe unten). Die Verzögerung bitte ich zu entschuldigen, sie ist urlaubs- und ressourcenbedingt.

Ich möchte besonders darauf hinweisen, dass im Kapitel „Diagnostik und therapeutische Interventionen bei peri- und postmenopausalen Frauen“ ausführlich auf die alternativen Möglichkeiten der Behandlung klimakterischer Beschwerden, insbesondere vasomotorischer in einem angemessenen Umfang berücksichtigt wurden. Die Einbeziehung der Phytotherapie war uns ein besonderes Anliegen.

Die folgenden Kommentare beziehen sich auf die Stellungnahmen der GPT vom 13.06.2019 und 19.07.2019.

Wir haben uns an die Ergebnisse des Cochrane Reviews von Leach und Moore 2012 gehalten. Nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin bringt die Reanalyse von Beer 2013 sowie von Beer und Neff 2013 zu unserer Fragestellung ‚Hitzewallungen‘ keine zuverlässigeren Ergebnisse als das Cochrane Review. Die Kritik Beers an dem Cochrane Review bezieht sich darauf, dass einige Studien, die Menopausenindizes bewerten, nicht in die gepoolte Analyse aufgenommen worden sind. Nach unserem Verständnis sind sie aber in die Gesamtauswertung aufgenommen. Die Unterscheidung zwischen Cimicifuga Arzneimitteln und Cimicifuga-Produkten ohne Arzneimittel-Zulassung mag von Interesse sein. Beer sollte die Kritikpunkte am Vorgehen der Cochrane-Autor*innen an diese adressieren und zu klären versuchen. Unseres Erachtens handelt es sich um Missverständnisse.

Die Publikationen von Beer 2013 sowie von Beer und Neff 2013 tragen keine neuen Erkenntnisse zu Tabelle 10 ‚Wirksamkeit und Risiken verschiedener Interventionen bei Hitzewallungen‘ bei. Begründung:

1. Studien, die in Tabelle 10 aufgenommen werden, müssen als Outcome Hitzewallungen ausweisen. Beer 2013 und Beer und Neff 2013 evaluieren klimakterische Beschwerden und werten dabei Menopausen Indices aus. Hitzewallungen spielen dabei nur eine geringe Rolle, und der Effekt der Interventionen auf Hitzewallungen wird nicht gesondert beschrieben.

2. Beer und Beer und Neff fokussieren hauptsächlich klimakterische Beschwerden bei natürlicher Menopause. Unser Anliegen in Tabelle 10 ist aber, Interventionen zu identifizieren, die gegen Hitzewallungen wirksam sind, egal ob sie im Rahmen spontaner Wechseljahre auftreten oder durch medizinische Maßnahmen wie Ovariectomie oder Behandlung mit Östrogenantagonisten wie Tamoxifen bedingt sind.

Die Aufnahme von Cimicifuga in Spalte 1 ‚Nutzen nachgewiesen‘ ist nicht gerechtfertigt. Weder eine umfassende Bewertung von Cimicifuga, wie die Cochrane-Autor*innen Leach und Moore sie 2012 durchführten, noch eine selektive Bewertung der als Arzneimittel zugelassenen Cimicifuga Produkte, wie Beer 2013 und Beer und Neff 2013 sie vorlegen, belegen einen gesicherten Effekt gegen Hitzewallungen. Eine Bewertung als ‚well-established use‘ oder die Ergebnisse von Konsensgesprächen rechtfertigen nicht die Einordnung in die Spalte ‚Nutzen nachgewiesen‘.

Ad 2)

Der von Ihnen vorgeschlagene Text „Die Erwiderung von Beer et al (2013)...“ ist zunächst in den Langtext aufgenommen worden. Von anderer Seite wurde er jedoch kritisiert. Wir haben die Arbeiten, die Sie als Beleg anführen, erneut einer gründlichen Prüfung unterzogen. Da sie aber keine entscheidenden Erkenntnisse zu Hitzewallungen beitragen, erscheint es uns nicht sinnvoll, sie in den Langtext zu übernehmen.

Weiterhin beklagen Sie, dass wir folgenden von Ihrer Fachgesellschaft vorgeschlagenen Satz gestrichen haben: „Von 18861 Patientinnen nach Brustkrebs wiesen 1102 mit isopropanolischem Cimicifuga-Extrakt behandelte Patientinnen in einer epidemiologischen Kohortenstudie ein durchschnittlich um 4,5 Jahre verlängertes Rezidiv-freies Überleben auf (Henneicke-von Zepelin et al. 2007).“

Die Publikation bezieht sich auf retrospektive Untersuchungen. Wie Sie selbst einräumen, hat die Publikation einen niedrigen Evidenzlevel. Die sprachliche Formulierung suggeriert, dass Cimicifuga das Überleben von Frauen mit Brustkrebs verlängern kann. Das ist in hohem Maße manipulativ und

irreführend, weil die Studie überhaupt nicht in der Lage ist, kausale Zusammenhänge zu beweisen. Schon aus diesem Grund ist ein derartiger Satz in einer S3-Leitlinie fehl am Platze.

Wir verstehen Ihr Interesse, dass Cimicifuga-Produkte lege artis zubereitet und verkauft werden sollen. Wenn Sie wünschen, fügen wir dem Leitlinientext zu Cimicifuga auf S. 46 am Abschluss des Absatzes die Originalübersetzung des NICE-Textes hinzu:

Die NICE-Guideline weist auch darauf hin, dass „viele Präparate mit Cimicifuga und Phytoöstrogenen angeboten werden und ihre Sicherheit ungewiss ist. Die Zubereitungen können Unterschiede aufweisen, und es wurden Interaktionen mit anderen Arzneimitteln berichtet.“

Wenn Nutzerinnen Cimicifuga-Produkte verwenden, die als Arzneimittel registriert sind, vermeiden sie das Risiko, ungeprüfte oder gar gepanschte Produkte einzunehmen.

Wir hoffen, dass Sie diese Argumentation nachvollziehen können. Es wäre zu wünschen, dass die Studienlage in den Naturheilverfahren sich möglichst bald verbessern wird, damit wir zu differenzierteren Erkenntnissen kommen können.

Sehr geehrte Frau Kollegin Kraft, ich bitte Sie um Stellungnahme bzgl. des weiteren Vorgehens, so dass wir einvernehmlich und nach Möglichkeit im Konsens mit der Gesellschaft für Phytotherapie eine finale Version der Leitlinie publizieren können.

Bei Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung. Für heute verbleibe ich

mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. O. Ortmann

Leitlinienkoordinator

Stellungnahme der GPT vom 29.08.2019

Antwort der Gesellschaft für Phytotherapie e.V. (GPT) auf die Email von Herrn Prof. Ortmann vom 6.8.2019

mit Beantwortung der sich auf die Stellungnahmen der GPT (vom 13.6.2019 und 19.7.2019) beziehenden Kommentare

27.8.2019

Sehr geehrter Herr Professor Ortmann,

die GPT dankt für die Antwort und Befassung mit der Materie, zumal der inhaltliche Austausch ja im Sinne aller letztlich nur die Qualität der Leitlinie voranbringen soll. Wir begrüßen, dass der während der Konsultationsphase erforderlich gewesene und unsererseits vermisste wissenschaftliche Dialog nun stattfindet. In diesem Sinne haben wir, wie am 20.8. angekündigt, die in Ihrer Email aufgeführten Argumente studiert. Deren ausführliche Beantwortung, abgestimmt zwischen der Präsidentin der GPT und den LL-Delegierten der GPT, finden Sie unten angefügt. Angesichts unserer Evaluierung und daraus resultierender Argumente zu Ihren Ausführungen bekräftigen wir die in unserer Email vom 19.7. dargelegte Bitte, entweder

- a) die Evidenzlevel und Empfehlungsgrade (Tabelle in Kapitel 1.4, S.44) und die Nutzenbewertung in Tabelle 10 (S. 46) entsprechend der Stellungnahme der GPT vom 13.6.2019 zu ändern, d.h. zu differenzieren, oder
- b) das der Email vom 19.7.2019 beigefügte Votum der GPT an den darin spezifizierten Stellen in die zu veröffentlichende Version dieser Leitlinie aufzunehmen.

Begründung:

- „Differenzierte Erkenntnisse“ bzw. ad „Erkenntnisgewinn“

Am Ende Ihrer Email äußern Sie den Wunsch nach „differenzierten Erkenntnissen“, die auf einer ausführlichen Studienlage basieren. Genau eine solche Differenzierung schlagen wir mit obiger Option a) vor.

Zudem beherzigen die beiden Publikationen von Beer et al. 2013 (Meta-Analyse) sowie von Beer und Neff 2013 (systematischer Review) im Gegensatz zum Cochrane-Review (2012) ein solches Gebot einer Differenzierung der Erkenntnisse aus den diversen klinischen Prüfungen zu Cimicifuga-Produkten. Unseres Erachtens trifft daher Ihr Argument, dass diese beiden Publikationen keine neuen Erkenntnisse zu Tabelle 10 der Leitlinie beitragen, nicht zu.

Vielmehr bringen diese beiden Publikationen zuverlässigere und zusätzliche Ergebnisse im Vergleich zum Cochrane-Review. Der Cochrane-Review hat, wie von Beer et al. (2013) beschrieben, mehrere RCTs ungerechtfertigt von der Meta-Analyse ausgeschlossen und einige RCTs gar nicht erst identifiziert, was Beer et al. (2013) nachholten. Die daraus resultierenden zusätzlichen und neuen Erkenntnisse der beiden Veröffentlichungen von Beer sollten unserer Meinung nach in der AWMF-Leitlinie wie oben beschrieben berücksichtigt werden.

Leider verfügt die Cochrane-Gesellschaft unseres Wissens weder über eine Schiedsstelle noch über einen Anlaufpunkt für einen „Letter to the Editor“. Daher halten wir es für nachvollziehbar, dass fehlerhaften und unvollständigen Cochrane-Darstellungen durch Publikationen in anderen wissenschaftlichen Journals begegnet wird.

➤ Ad 1.) „Outcome Hitzewallungen“

Zum einen befassen sich validierte menopausale Symptomscores (Menopause Rating Scale MRS, Kupperman Menopause Index KMI, Greene-Scale, etc.) sehr wohl auch mit vasomotorischen Beschwerden bzw. Hitzewallungen; diese werden durch die entsprechenden Einzelitems und Subscores wiedergegeben.

Zum anderen haben Beer und Neff (2013) sowie die in deren Veröffentlichung aufgeführten RCTs nicht nur die Studienergebnisse für menopausale Gesamt-Symptomscores, sondern auch Ergebnisse für vasomotorische Beschwerden bzw. Hitzewallungen gezeigt. Diese stellen sich für CR-Arzneimittel wie folgt dar:

- Osmer et al. (2005):
=> Signifikante Besserung durch CR sowohl im MRS-Gesamtscore als auch im MRS-Subscore für vasomotorische Beschwerden im Vergleich zu Placebo;
- Nappi et al. (2005):
=> Signifikante Besserung von vasomotorischen Beschwerden (Anzahl Hitzewallungen, Greene Score Vasomotor Symptoms) durch CR, in vergleichbarer Stärke wie unter niedrig dosierter transdermaler HT;
- Bai et al. (2007):
=> Signifikante Besserung des KMI-Items Hitzewallungen durch CR, in vergleichbarer Stärke wie unter Tibolon;
- Frei-Kleiner et al. (2005):
=> Stärkere Reduktion des Weekly Weighted Score of Hot Flashes durch CR im Vergleich zu Placebo;
- Oktem et al. (2007):
=> Signifikant stärkere Reduktion der monatlichen Scores für Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche durch CR im Vergleich zu Fluoxetin;
- Kaiser et al. (2008):
=> Signifikant stärkere Reduktion des KMI-Items Hitzewallungen durch CR im Vergleich zu Placebo.

Weiteren zwei, in der Publikation von Beer et al. (2013) aufgeführten RCTs mit CR-Arzneimitteln lassen sich ebenfalls detaillierte Daten zu Hitzewallungen entnehmen:

- Stoll (1987):
=> Signifikant stärkere Reduktion der Anzahl von Hitzewallungen/Tag durch CR im Vergleich zu Placebo;
- Li Yilin et al. (2011):
=> Signifikant stärkere Verbesserungen im Hot Flush Score durch CR im Vergleich zu Placebo.

Dies erscheint uns insgesamt eine ausreichende Anzahl an RCTs, die die Behandlungserfolge von CR-Arzneimitteln in Bezug auf Hitzewallungen beschreiben.

➤ Ad 2.) „Natürliche menopausale Beschwerden“

Wenn sich nach Information der von Ihnen weitergeleiteten Kommentare die Tab. 10 auf „Interventionen, die gegen Hitzewallungen wirksam sind, **egal** ob sie im Rahmen spontaner Wechseljahre auftreten oder durch medizinische Maßnahmen wie Ovariectomie oder Behandlung mit Östrogenantagonisten“ bezieht, so müssen die von Beer und Neff (2013) bei spontanen Wechseljahresbeschwerden als nachgewiesen wirksam identifizierten Interventionen durch CR-Arzneimittel darin selbstverständlich adäquat berücksichtigt werden. Das ist derzeit nicht der Fall und bedarf der von uns erbetenen Änderung.

Zudem weisen wir darauf hin, dass die aktuelle Darstellung der Tab. 10 keinesfalls die Wirksamkeit und Risiken von Interventionen korrekt wiedergibt, wenn sie sich explizit auf die **Gesamt**-Datenlage bei natürlich menopausalen **und** iatrogen menopausalen Patientinnen (z. B. nach Brustkrebs) beziehen sollte, wie es in den von Ihnen weitergeleiteten Kommentaren suggeriert wird. Begründung:

- a) Zum einen dürfte in diesem Fall Placebo nicht unter der Spalte „Nutzen nachgewiesen“ aufgeführt sein: Der als Begründung für diese Einstufung aufgeführte Cochrane-Review von MacLennan et al. (2004) hat die Wirksamkeit einer Hormontherapie im Vergleich zu Placebo ebenfalls an natürlich menopausalen Patientinnen - nicht aber an bspw. iatrogen menopausalen Brustkrebspatientinnen - untersucht. Unter den in den Kommentaren suggerierten „Voraussetzungen“ kann der Nutzen für Placebo demnach ebenfalls nur als „möglich“ klassifiziert werden.

Zum anderen erscheint in Anbetracht von 5 RCTs, die konsistent die Überlegenheit von CR-Arzneimitteln gegenüber Placebo bei Hitzewallungen nachgewiesen haben (s. o.), eine bessere Einstufung von Placebo („Nutzen nachgewiesen“) im Vergleich zu CR-Arzneimitteln („Nutzen möglich“) unseres Erachtens als nicht angebracht. Arzneimittel, die ihren „Nutzen [im Vergleich zu Placebo] nachgewiesen“ haben, gehören in eine bessere Kategorie der Nutzen-Nachweis-Beurteilung als Placebo.

Selbiges gilt unserer Meinung nach auch für die Einstufung von „Abwarten“ unter „Nutzen nachgewiesen“: Für diese Einstufung wird weder eine auf RCT noch auf Meta-Analysen basierte Begründung geliefert. In Anbetracht der jahre-, teils jahrzehntelangen Dauer von Wechseljahresbeschwerden halten wir es für wenig akzeptabel, den Patientinnen ein jahrelanges Abwarten mit Erdulden der Beschwerden („Nutzen nachgewiesen“) vorrangig vor einer nachweislich wirksamen Behandlung mit Phytopharmaka („Nutzen möglich“) zu empfehlen.

- b) Last but not least dürften Östrogene und Tibolon, wenn die Tab. 10 explizit auch für Brustkrebspatientinnen gültige Daten berücksichtigen soll, nicht mit einem „mittleren Risiko für Schaden“ eingestuft werden. Vielmehr haben diese Patientinnen ein hohes Risiko für Schaden, weshalb die hormonellen Behandlungen bei dieser Patientinnen-Klientel kontraindiziert sind.

➤ Ad „Suggestion und Manipulation“

Der Satz „Von 18861 Patientinnen nach Brustkrebs wiesen 1102 mit isopropanolischem Cimicifuga-Extrakt behandelte Patientinnen in einer epidemiologischen Kohortenstudie ein durchschnittlich um 4,5

Jahre verlängertes Rezidiv-freies Überleben auf.“ ist weder suggestiv noch manipulativ. Er beschreibt lediglich neutral die festgestellte Korrelation, und zudem unmittelbar mit der Einschränkung „epidemiologisch“. Er behauptet keinen Kausalzusammenhang. Um Missverständnisse zu vermeiden, kann dieser Satz selbstverständlich noch mit einer Zusatzinformation ergänzt werden: „Ob es sich um einen Kausalzusammenhang handelt, ist noch unklar.“

Selbstredend würde die GPT gerne eine Leitlinie, in der alle wissenschaftlichen Argumente berücksichtigt und gemeinschaftlich diskutiert wurden, mit einem gemeinsamen Konsens beschließen. In Bezug auf klinisch gut untersuchte Phytopharmaka können wir uns jedoch den aktuellen, von uns kritisierten Darstellungen der Leitlinie oder dem von Ihnen vorgeschlagenen „Kompromiss“, der geprüfte CR-Arzneimittel „in einen Topf“ mit ungeprüften Phytöstrogen-Nahrungsergänzungsmitteln werfen würde - ohne über Unterschiede aufzuklären - **nicht** anschließen.

Wir bitten Sie, die von uns erörterten Argumente und Daten in der Leitlinie wie oben unter a) beschrieben zu berücksichtigen. Andernfalls sehen wir uns letzten Endes leider gezwungen, auf die Aufnahme unseres Votums vom 19.07.2019 in die S3-Leitlinie wie oben unter b) beschrieben zu bestehen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Karin Kraft, Präsidentin der GPT

Prof. Dr. med. Jost Langhorst, Leitliniendelegierter der GPT

Dr. Petra Klose, stellvertretende Leitliniendelegierte der GPT

Für die Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Antwort von Prof. Ortmann an die GPT vom 04.10.2019

Sehr geehrte Frau Klose,
sehr geehrte Frau Kraft,
sehr geehrter Herr Langhorst,

vielen Dank für Ihre am 29.08.2019 übermittelte Antwort auf mein Schreiben vom 06.08.2019, welches auf der Bewertung der Arbeitsgruppe und der Steuergruppe basierte. Ihre im Schreiben vom 27.08.2019 dargelegten Argumente wurden diesen erneut vorgelegt. Daraus ergibt sich folgende Bewertung: Die von der GPT angeführten Argumente sind zum Teil nachvollziehbar. Der Wunsch nach einer Stärkung der inhaltlichen Differenzierung zwischen standardisierten, registrierten und nicht-registrierten Medizinprodukten sowie der Art des Extraktes und den entsprechend unterschiedlichen Studiendaten ist verständlich.

Kritisch wird allerdings gesehen, dass Ihre Argumentation im Wesentlichen auf der Metaanalyse von Beer beruht (Beer & Neff 2013; doi: 10.1155/2013/860602). Bei der Durchsicht der Metaanalyse muss festgestellt werden, dass keine Bewertung der Studienqualität vorgenommen wurde. In der Arbeit werden lediglich Ausschlusskriterien angeführt (Figures 1 & 2), jedoch keine Evaluierung der methodischen Qualität der inkludierten Studien. Es entsteht daher der Eindruck, dass die Autoren Studien unkritisch eingeschlossen haben. So differenzieren die Autoren zwar korrekt nach RCT und anderen Studiendesigns, den eingeschlossenen RCT wird jedoch ohne nähere Prüfung ein Evidenzgrad 1b zugebilligt. Diese Studien haben kleine Fallzahlen und sind z. T. industriefinanziert sowie in ihrer Methoden- und Ergebnisdarstellung nicht wirklich transparent (siehe Osmer et al, 2005 mit Erratum und Leserbrief). Diese Vorgangsweise ist deshalb gerade bei einem Thema, das für die geringe Studienqualität bekannt ist, ein problematischer Ansatz. Da das „critical appraisal“ der zitierten Studien über die Vergabe eines Level of Evidence hinaus komplett fehlt, ist aus Sicht der Arbeitsgruppenmitglieder das Argument, dass die Metaanalyse von Beer & Neff qualitativ hochwertiger sei als die Cochrane-Metaanalyse methodisch in keiner Weise nachvollziehbar, da der Cochrane-Review sehr wohl und detailliert eine Bewertung der Studienqualität der eingeschlossenen Studien enthält, auch wenn Sie richtig darauf hinweisen, dass dort die Cimicifuga-Präparate ungenügend differenziert beurteilt wurden.

Spezifische Kommentare ad 1.) „Outcome Hitzewallungen“

Die Metaanalysen von Beer und Beer und Neff haben nicht Hitzewallungen als primären Endpunkt untersucht, sondern Menopausen-Scores. In den Originalarbeiten, die ja auch zum größten Teil in den Cochrane Review aufgenommen worden sind, werden zwar z.T. Frequenz und/oder Intensität der Hitzewallungen erfasst - wie von Ihnen richtig ausführlich - aber nicht als separater Endpunkt in den Metaanalysen.

Ad 2.) „Natürliche menopausale Beschwerden“

Im Fließtext der Leitlinie gibt es einen eigenen Absatz zu Interventionen, die als Kontraindikationen bei Brustkrebs gelten. Selbstverständlich werden Frauen mit Brustkrebs aus randomisierten Studien mit Hormontherapien etc. ausgeschlossen. Es gibt aber auch Frauen, die aus anderen Gründen iatrogen in die Wechseljahre kommen. Diese müssen nicht systematisch ausgeschlossen werden, wie das bei Beer der Fall ist.

„Abwarten“ ist in der Tat keine Intervention, sondern das Unterlassen einer Intervention. Gerade dies ist aber auch eine Option für Frauen mit klimakterischen Beschwerden, die selbst entscheiden müssen, ob die Belastung so groß ist, dass eine wie auch immer geartete Intervention notwendig ist. Die Option sollte unter Darstellung der bekannten Erkenntnisse zum spontanen Verlauf von Hitzewallungen (SWAN-Studie von Avis et al.) durchaus diskutiert werden.

Ad „Suggestion und Manipulation“

Der Satz „Von 18861 Patientinnen nach Brustkrebs wiesen 1102 mit isopropanolischem Cimicifuga-Extrakt behandelte Patientinnen in einer epidemiologischen Kohortenstudie ein durchschnittlich um 4,5 Jahre verlängertes Rezidiv-freies Überleben auf.“ wird aus unserer Sicht sehr wohl als suggestiv empfunden. Es ist offensichtlich, dass hier mit hoher Wahrscheinlichkeit ein healthy user bias und kein therapeutischer Effekt vorliegt.

Die Arbeitsgruppenmitglieder beklagen, dass die Kommunikation über diese Dinge nicht bereits bei der Erstellung des Kapitels diskutiert wurden.

Wir schlagen somit vor, auf Seite 46 der jetzigen Version zusätzlich den Hinweis aufzunehmen „Die Sicherheit vieler Präparate mit Cimicifuga und Phytoöstrogenen ist ungewiss. Die Zubereitung kann Unterschiede aufweisen. Es wurden Interaktionen mit anderen Arzneimitteln berichtet. Nutzerinnen von Cimicifuga-Produkten sollten registrierte Arzneimittel verwenden. So vermeiden sie Risiken, die mit der Anwendung ungeprüfter oder gar gepanschter Produkte vorhanden sind.

Darüber hinaus haben wir die Tab. 10 um einen erklärenden Satz ergänzt:

„Die Kategorisierung der Interventionen in der Tabelle soll helfen sich einen Überblick über die Wirksamkeit verschiedener Interventionen zu verschaffen. Im Fließtext finden sich differenziertere Erläuterungen. Bewertungen von Interventionen können widersprüchlich oder nicht eindeutig sein.“

Aufgrund bereits mitgeteilter und o.a. Bewertung der Evidenz sehen wir keine ausreichende Grundlage für eine Änderung von Empfehlungsgraden bzw. der Empfehlungen. Wir werden den Fließtext um unsere kritische Einschätzung der vorgelegten Studien ergänzen. Falls Sie nach unserer Antwort auf den Hinweis zum Dissens und ein Sondervotum der GPT bestehen, wird dies – in Abstimmung mit dem AWMF-IMWi – unter der Empfehlung ergänzt. Unter der Empfehlung wird ein Hinweis zu dem Dissens mit der GPT und das Votum ergänzt.

Bei Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung. Für heute verbleibe ich

mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. O. Ortmann
Leitlinienkoordinator

Stellungnahme der GPT vom 11.10.2019

Antwort und Begründung der Gesellschaft für Phytotherapie e.V. (GPT) auf die Emails von Herrn Prof. Tempfer vom 15.9.2019 und Frau Dr. Beckermann vom 16.9.2019 auf Anfrage von

Herrn Prof. Ortmann vom 13.9.2019

mit Beantwortung der sich auf die Stellungnahmen der GPT (vom 13.6.2019, 19.7.2019 und 27.8.2019) beziehenden Kommentare

11. Oktober 2019

Sehr geehrte Frau Dr. Beckermann, sehr geehrter Herr Professor Ortmann,

wir danken Ihnen nochmals für die Anhörung und senden Ihnen wie am 30.9. angekündigt, eine ausführlich begründete Antwort zu den uns übermittelten Argumenten und Vorschlägen von Ihnen. In der Zwischenzeit sind uns keine weiteren Äußerungen zu Ihrer (Herr Prof. Ortmann) Umfrage vom 13.9. bekannt gemacht worden. Haben sich die anderen angesprochenen Adressaten geäußert?

Wir freuen uns über die Aussage von Herrn Prof. Tempfer „Insbesondere der Wunsch nach stärkerer inhaltlicher Differenzierung zwischen standardisierten, registrierten und nicht-registrierten Medizinprodukten sowie der Art des Extraktes und den entsprechend unterschiedlichen Studiendaten ist verständlich.“

Die Schlussfolgerung „... können allerdings die Evidenzlevel, Empfehlungsgrade und Nutzenbewertungen in den Leitlinien-Tabellen nicht geändert werden“ zieht Herr Prof. Tempfer „..., falls diese direkt aus der NICE-Guideline adaptiert wurden.“ Die Evidenzlevel, Empfehlungsgrade und Nutzenbewertungen entstammen jedoch nicht der NICE-Guideline. Daher sollten sie verändert werden können. Wie in unseren Emails/Stellungnahmen vom 27.8., 19.7. und 19.6. geäußert, bekräftigen wir die Bitte, entweder

- c) die Evidenzlevel und Empfehlungsgrade (Tabelle in Kapitel 1.4, S.44) und die Nutzenbewertung in Tabelle 10 (S. 46) entsprechend der Stellungnahme der GPT vom 13.6.2019 zu ändern, d.h. zwischen Cimicifuga-Arzneimitteln (Empfehlungsgrad A-B, Nutzen nachgewiesen) und Cimicifuga-Produkten ohne Arzneimittelzulassung (Empfehlungsgrad 0, Nutzen möglich) zu differenzieren, oder
- d) das der Email vom 19.7.2019 beigefügte Votum der GPT an den darin spezifizierten Stellen in die zu veröffentlichende Version dieser Leitlinie aufzunehmen. Hierfür halten wir ein Addendum für wenig sinnvoll. Vielmehr sollte, falls Option a) verwehrt wird, das Votum der GPT direkt in die zu veröffentlichende Version integriert werden. Andere AWMF-Leitlinien haben eine Integrierung eines Minderheitenvotums bereits realisiert (z.B. DEGAM-Votum zur Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001I_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf]).

Bitte ziehen Sie für Ihr Urteil zu Option a) in Betracht, dass

- alle vier placebo-kontrollierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit des Arzneimittels mit dem isopropanolischen Cimicifuga-Extrakt gegen natürliche vasomotorische Wechseljahresbeschwerden prüften, eine signifikante Überlegenheit zu Placebo ergaben, sowohl als Cimicifuga-Monoarzneimittel [1-3] sowie auch als Bestandteil eines Kombinationsarzneimittels [4] und zu dessen Arzneimittelzulassung führten bzw. diese weiterhin stützen;
- die placebo-kontrollierte klinische Studie, die die Wirksamkeit eines Arzneimittels mit einem ethanolischen Cimicifuga-Extrakt gegen natürliche Wechseljahresbeschwerden prüfte, eine signifikante Überlegenheit zu Placebo im explorativen Ansatz ergab [5];
- die klassische metaanalytische Zusammenfassung aller uns bekannten placebo-kontrollierten klinischen Studien zu einem Cimicifuga-Produkt gegen natürliche vasomotorische Wechseljahresbeschwerden zwar die grundsätzliche Überlegenheit von Cimicifuga gegenüber Placebo signifikant aufzeigt [6];
- dagegen jedoch Produkte ohne Arzneimittelzulassung bzw. Arzneimittel-Qualitätskontrolle [7-9] keine solche Überlegenheit aufwiesen;
- die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde EMA mit ihrem Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) in ihrem Assessment Report und der dazugehörigen Monographie

Cimicifuga-Arzneimitteln 2018 erneut einen Well Established Use, d.h. eine mittels randomisierter kontrollierter klinischer Studien erwiesene Wirksamkeit bestätigte, und zwar „for the relief of menopausal complaints such as hot flushes and profuse sweating“ [10, 11];

- ebenfalls die Bayesian Network Meta-Analysis des NICE zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden in der natürlichen Menopause eine signifikante Überlegenheit von Cimicifuga gegenüber Placebo aufzeigte [12].

Die Unterschiedlichkeit der Qualität der erforschten Produkte ist von fundamentaler Bedeutung. Der Cochrane Review [13] berücksichtigt das leider nicht. Das halten wir für einen eklatanten Fehler. Hinzu kommen etliche andere Mängel (nicht nur „Missverständnisse“ oder „Unklarheiten“), die in einer fundierten Gegen-Publikation dargelegt werden, zu deren Autoren u. a. der Präsident der Deutschen Menopausegesellschaft (DMG) Herr Prof. Mueck zählt [6]. Diese Publikation geht sehr wohl auf die Studienqualität ein (S. 1023), und zwar indem sie sich mit den Fehlern in der Studien-Qualitäts-Beurteilung des Cochrane Reviews auseinandersetzt. Sie stellt letztlich fest, dass bei der vorgestellten korrigierten Metaanalyse keine der identifizierten placebo-kontrollierten Studien qualitätsbedingt ausgeschlossen werden kann.

Zur Erleichterung des aktuellen Dialogs haben wir eine Qualitätsbewertung der sechs placebo-kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit eines Cimicifuga-Arzneimittels gegen vasomotorische Wechseljahresbeschwerden untersuchten, nun zusätzlich auch im Cochrane-Grün-Gelb-Rot-Algorithmus vorgenommen und hierbei insbesondere auch die in der Gegen-Publikation [6] offengelegten Cochrane-Review-Mängel berücksichtigt (siehe unten angefügter APPENDIX). Für Produkte unzuverlässiger Qualität (da ohne Arzneimittelzulassung) erübrigt sich eine solche Studienqualitätsbewertung.

Herr Prof. Tempfer und Sie vermissen im ECAM-Review [14] und den Updates dazu eine Qualitätsbeurteilung der einbezogenen Studien, so dass „der Eindruck entstehe, dass die Autoren Studien unkritisch eingeschlossen haben“. Ein systematischer Review hat unseres Erachtens zunächst alle mit den Einschlusskriterien identifizierten Studien zu betrachten, erst in einem zweiten Schritt diese hinsichtlich ihrer Qualität zu bewerten und dann drittens qualitätsadjustiert die Evidenz zusammenzufassen. Dieser ECAM-Review folgt diesem Algorithmus und beinhaltet Qualitätsbeurteilungen der Studien u.a. mittels des Oxford Level of Evidence. Tabelle 3 unterscheidet zwischen jeglichen Studien und solchen, die zu confirmatorischen Zwecken durchgeführt wurden. Oxford LoE 1b wurde vergeben, wenn mindestens eine confirmatorische randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie hoher Qualität und engem Konfidenzintervall zu einem Cimicifuga-Extrakt (z.B. iCR) vorlagen. Empfehlungsgrade wurden ausgesprochen, wenn die vorliegenden Studien (mindestens zwei) in ihren Ergebnissen insgesamt konsistent waren. Davon differenziert wurde LoE 2b, wenn die RCTs minderer Qualität waren und/oder lediglich explorative Evidenz ergaben (z.B. BNO1055). Tabelle 2 differenziert nach confirmatorischer und explorativer Evidenz als Qualitätsmerkmal.

Das Herbal Medicinal Product Committee der Europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde EMA hat erst vor kurzem in seinem Assessment Report zu Cimicifuga die besondere Bedeutung dieser beiden Publikationen und deren Erkenntnisse betont [6, 11, 14].

Wir stimmen Ihnen zu, dass die NICE-Guideline eine wichtige Basis für diese S3-Leitlinie 015-062 darstellt. Bitte berücksichtigen Sie, dass die zugrundeliegende Publikation [12] *expressis verbis* konstatiert: „black cohosh were more effective than placebo, although not significantly better than O+P“.

Wir sind damit einverstanden, dass „sonstige Cimicifuga-Produkte“ und „Isoflavone“ einheitlich mit dem Empfehlungsgrad 0 versehen werden, da bei solchen Nichtarzneimitteln die Qualität von Produkt zu Produkt sehr unterschiedlich sein kann und keinem GMP-Standard für Arzneimittel unterliegt.

Wir sind jedoch nicht damit einverstanden „sonstige Cimicifuga-Produkte“ und „Cimicifuga-Arzneimittel“ einheitlich zu bewerten, sondern halten einen Empfehlungsgrad A (Arzneimittel mit isopropanolischem Extrakt, Level of Evidence 1b) und B (Arzneimittel mit ethanolischem Extrakt, Level of Evidence 2b) für angemessen und bitten um dementsprechende Differenzierung in dieser AWMF-Leitlinie.

Der Vollständigkeit halber erlauben Sie uns bitte noch folgende Bemerkung auf die geäußerte Kritik an der Aussage „Von 18861 Patientinnen nach Brustkrebs wiesen 1102 mit isopropanolischem Cimicifuga-Extrakt behandelte Patientinnen in einer epidemiologischen Kohortenstudie ein durchschnittlich um 4,5 Jahre verlängertes Rezidiv-freies Überleben auf.“ Die Kritik, dass dieser beobachteten Assoziation ein ‘Healthy User Bias’ zugrunde liege, ist unseres Erachtens unberechtigt, denn – so lässt sich der dieser

Aussage zugrundeliegenden Publikation entnehmen [15] – es wurde nicht jeglicher Cimicifuga-Gebrauch, sondern richtigerweise der Cimicifuga-Gebrauch nach Brustkrebs-Primärdiagnose mit dem Nichtgebrauch nach einer solchen Diagnose verglichen. Weder die Brustkrebsdiagnose an sich noch der TNM-Status beeinflussen die Entscheidung zu einer Cimicifuga-Therapie etwaiger menopausaler Beschwerden (S. 150 der Publikation). Der Einflussgröße Tamoxifen-Gebrauch ja/nein (mit einer Assoziation mit einem darauffolgenden Cimicifuga-Gebrauch ja/nein) wurde adäquat begegnet, indem die Auswertung stratifiziert bezüglich des Tamoxifen-Gebrauchs (ja/nein) durchgeführt wurde (Abbildungen 3 und 4 sowie entsprechende Erläuterungen im Text). Die oben genannte Assoziation fand sich in beiden Strata. Zudem stehen experimentelle Daten im Einklang mit dieser Assoziation (Ruan, Mueck et al., Climacteric 2019) [16]. Um Ihren Befürchtungen entgegenzukommen, der obige Satz „Von 18861 ...“ könne als Kausalitätsaussage interpretiert werden, schlagen wir folgenden geänderten Wortlaut vor (neuer Text hier fett, in der Veröffentlichung bitte normal): *„Von 18861 Patientinnen nach Brustkrebs wiesen 1102 mit isopropanolischem Cimicifuga-Extrakt **nach Brustkrebs behandelte Patientinnen in einer epidemiologischen Kohortenstudie ein durchschnittlich um 4,5 Jahre verlängertes längeres Rezidiv-freies Überleben auf. Ob es sich um einen Kausalzusammenhang handelt, ist noch unklar.**“*

Bitte berücksichtigen Sie bei Ihrem Urteil über diesen Kompromiss-Vorschlag, dass es sich hier nicht um eine retrospektive Erhebung (Ihre Kritik), sondern gemäß Publikation Seite 144 um eine prospektiv geplante, während der Daten-basierten Entscheidungen verblindete (hinsichtlich der Behandlungszuordnung), retrospektive Auswertung eines bereits vorhandenen Datensatzes handelt [15]. Ähnlich angelegte Auswertungen werden seit Jahren mit dem Datensatz der WHI-Studie zu Hormonen vorgenommen und werden in dieser Leitlinie berücksichtigt.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Karin Kraft, Präsidentin der GPT

Prof. Dr. med. Jost Langhorst, Leitliniendelegierter der GPT

Dr. Petra Klose, stellvertretende Leitliniendelegierte der GPT

Für die Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Mitgeltende Texte:

- GPT-Stellungnahme vom 13.6.2019
- GPT-Votum vom 18.7.2019 zur Veröffentlichung in der Leitlinie
- GPT-Anschreiben Email Kraft an AWMF vom 19.7.2019

APPENDIX

Qualitätsbewertung der sechs placebo-kontrollierten Studien, die ein Cimicifuga-Arzneimittel untersuchten,
im Cochrane-Grün-Gelb-Rot-Algorithmus
nach Korrektur der offengelegten Cochrane-Review-Mängel [6]
Vollständige Zitate siehe Gyn Endocrinol 2013 [6]

Osmers 2005				
	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Random Sequence Generation	unclear risk of bias	unklar, da die Methode der Sequenz-Generierung nicht beschrieben sei.	Mit den Methodik-Eckangaben „Block-Randomisierung, Blockgröße 4 und Randomisierungsverhältnis 1:1“ ist die Randomisierungssequenz-Generierung hinreichend vollständig beschrieben. Die Identität des diese Eckparameter ausführenden Randomisierungsprogramms ist dabei nicht mehr relevant.	low risk of bias
Allocation Concealment	unclear risk of bias	unklar, da Methode der Allocation Concealment nicht beschrieben sei.	Die Methode des Allocation Concealment ist unseres Erachtens mit „...each patient was randomly assigned to receive one blinded Remifemin tablet or matching placebo. ... Placebo medication corresponded to the active medication without iCR. The medication was prenumbered using a 1:1-randomization block size of 4. New patients should receive the next possible number in ascending order per study center. Unblinding for the statistical analysis occurred after all relevant implausibilities of the data were cleaned, all individual decisions about the data sets of the analysis were made, and data base was closed.“ (Seiten 1074-1075) hinreichend beschrieben.	low risk of bias
Blinding	unclear risk of bias	unklar, da nicht erwähnt ist, ob „interventions matched in appearance, taste or odour“	Die Studienmedikation wurde von einem pharmazeutischen Unternehmen hergestellt, das bei der Arzneimittelherstellung an Good Manufacturing Practice (GMP) Vorgaben gebunden ist. Hierzu zählt bei einer Verblindung auch ein „Matching in appearance, taste and smell“. Die Einhaltung der GMP-Vorgaben wird durch regelmäßige behördliche Inspektionen sichergestellt.	low risk of bias

Osmers 2005

	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Incomplete Outcome Data	low risk of bias	alles Wesentliche ist vollständig veröffentlicht und die Auswertung erfolgte auf ITT-Basis	identisch zur Cochrane-Einschätzung	low risk of bias
Selective Reporting	unclear risk of bias	„All primary and secondary outcomes listed were reported, although no study protocol was published or lodged“	Die primären und sekundären Endpunkte sind adäquat veröffentlicht. Der Abschnitt Material and Methods beschreibt alle für eine Bias-Beurteilung wesentlichen Elemente des Study Protocol. Zudem erfüllt die Publikation die CONSORT Reporting Guidelines (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520478).	low risk of bias
Other Bias	low risk of bias	„No significant differences in participant characteristics between groups at baseline“	identisch zur Cochrane-Einschätzung	low risk of bias
Aufnahme in Meta-Analyse	nein	„Study reported no data suitable for metaanalysis“	Diese Cochrane-Aussage ist sachlich fehlerhaft. Diese Publikation berichtet den „Parameter Estimate“ für den Behandlungseffekt und den dazugehörigen Standardfehler in dieser Stichprobengröße N. Diese Angaben sind hinreichend zur Ermittlung der standardisierten Mittelwertdifferenz, die das im Cochrane Review verwendete Metaanalyse-Tool „Review Manager“ erfordert. Die Kommentierung in Gynecological Endocrinology [6] stellt dies richtig. Diese Studie hätte in die Cochrane-Metaanalyse aufgenommen werden können.	JA, für Metaanalyse geeignet

Stoll 1987				
	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Random Sequence Generation	unclear risk of bias	unklar, da die Methode der Sequenz-Generierung und das Randomisierungsverhältnis nicht beschrieben sind.	Das Randomisierungsverhältnis ist im Methodenteil beschrieben. Es beträgt 3:3:2. Aufgrund des monozentrischen Studiensettings konnte auf eine Block-Randomisierung verzichtet werden. Aus diesen Eckangaben ist die Randomisierungssequenz-Generierung hinreichend vollständig beschrieben. Die Identität des diese Eckparameter ausführenden Randomisierungsprogramms ist dabei nicht mehr relevant.	low risk of bias
Allocation Concealment	unclear risk of bias	unklar, da „Method of allocation concealment not described. Probably not done“.	Unseres Erachtens wird das Allocation Concealment hinreichend in der Publikation beschrieben: „Um eine Doppelblindanlage zu gewährleisten, wurden Tabletten gleichen Geschmacks und Aussehens verwendet. Alle Prüfmuster waren in Dosierboxen, jeweils für 4 Wochen abgepackt.“	low risk of bias
Blinding	low risk of bias	„Quote: ‘double blind’; interventions were identical in taste and appearance (translated). Probably done.“	identisch zur Cochrane-Einschätzung	low risk of bias
Incomplete Outcome Data	high risk of bias	„ITT was not mentioned. The number and reasons for withdrawal differed between groups“	Contra. Die fünf ausgeschlossenen Fälle verteilen sich auf die drei Gruppen 4:1:0 bei einem Randomisierungsverhältnis von 3:3:2. Dies entspricht mit $p=0.12$ einer zufälligen Verteilung (Kruskal-Wallis-Test). Drei dieser Patientinnen erschienen zu keinem der Kontrolltermine. Der Ausschluss von Patientinnen ohne jegliche Post-Baseline-Werte aus dem ITT-Kollektiv entspricht den Vorgaben der ICH-E9-Guideline „Statistical Principles in Clinical Studies“, wonach ein Ausschluss aus der Auswertung bei einem „lack of any data post randomisation“ mit dem ITT-Prinzip vereinbar ist	low risk of bias

Stoll 1987				
	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
			<p>(https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf, Seite 25).</p> <p>Bei den anderen beiden Patientinnen erfolgte der Ausschluss aufgrund der Anwendung zusätzlicher aktiver Medikation. Hier ist tatsächlich abzuwägen, inwieweit dies zu einer Verzerrung der Resultate im Hauptzielparameter geführt haben könnte. Da es sich jedoch lediglich um 2,5 % der Fälle (2 in 80) handelt, ist angesichts der Deutlichkeit des Gruppenunterschiedes ($p < 0,001$) nicht davon auszugehen, dass deren Einschluss in die Analyse zu einer Nichtsignifikanz der Gruppenunterschiede im Hauptzielparameter geführt hätte.</p> <p>Patientinnen, die den dreimonatigen Prüfzeitraum abbrachen, wurden in der Auswertung belassen (Seite 10 der Publikation), d.h. das ITT-Prinzip wurde diesbezüglich eingehalten.</p>	
Selective Reporting	unclear risk of bias	„All primary and secondary outcomes listed were reported, although no study protocol was published or lodged“	Die primären und sekundären Endpunkte sind adäquat veröffentlicht. Der Abschnitt Material and Methods beschreibt alle für eine Bias-Beurteilung wesentlichen Elemente des Study Protocol. Zudem erfüllt die Publikation die CONSORT Reporting Guidelines (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520478) hinsichtlich dieses Bias-Parameters.	low risk of bias
Other Bias	unclear risk of bias	unklar, da „Baseline differences in mean parturition rate were observed“	Die individuelle Anzahl an Schwangerschaften ist kein Prädiktor für Wechseljahresbeschwerden ^[1] . Die Werte zur Schwangerschaftsrate weisen keinen signifikanten Gruppenunterschied auf ($p=0.09$), und der p-Wert ist mit der zufälligen Erwartungswahrscheinlichkeit aus der Gesamtzahl an Baseline-Parameter-Vergleichen vereinbar. ^[1] diverse Publikationen: – Nakano K et al., J Womens Health 2012;21:433-439: „In this study, in general, characteristics of reproductive history were not associated with midlife hot flashes.“	low risk of bias

Stoll 1987				
	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
			<ul style="list-style-type: none"> - Sherman BM et al., J Gerontology 1981;36:306-309: „Neither past medical nor reproductive history were predictive of the occurrence of hot flushes.“ - Nelson DB et al., Menopause 2011;18:1143-1148: „we did not find an association between any of the reproductive history indices, including the infertility index, and severity of hot flushes.“ - Staropoli CA et al., J Womens Health 1998;7:1149-1155: „There were no statistically significant associations between hot flashes and other selected demographic, reproductive, or behavior characteristics.“ 	
Aufnahme in Meta-Analyse	Nein	„Study reported no data suitable for metaanalysis“	Diese Cochrane-Aussage ist sachlich fehlerhaft. Die Publikation berichtet Mittelwerte, deren Stichprobengröße N und dazugehörige p-Werte. Diese Angaben sind hinreichend zur Ermittlung der standardisierten Mittelwertdifferenz, die das im Cochrane Review verwendete Metaanalyse-Tool „Review Manager“ erfordert. Die Kommentierung in Gynecological Endocrinology [6] stellt dies richtig. Diese Studie hätte in die Cochrane-Metaanalyse aufgenommen werden können.	JA, für Metaanalyse geeignet

Wuttke et al. 2003				
	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Random Sequence Generation	unclear risk of bias	unklar, da die Methode der Sequenz-Generierung nicht beschrieben sei.	Zitat aus der Publikation: „patients were randomized to treatments using a randomly permuted block design [21].“ Die zitierte Referenz 21 benennt die eingesetzte Software. Die Blockgröße ist angesichts der Stichprobengrößenverteilung (N=20:22:20) als 3 oder 6 zu vermuten, jedoch nicht expressis verbis genannt.	low risk of bias

Wuttke et al. 2003

	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Allocation Concealment	unclear risk of bias	unklar, da „Method of allocation concealment not described. Probably not done“.	Allocation concealment und Verblindung sind auf Seite 69 der Publikation ausführlich und unseres Erachtens hinreichend beschrieben.	low risk of bias
Blinding	low risk of bias	„Quote: ‘double-blind’; ‘All three preparations were identical in appearance’. Probably done.“	identisch zur Cochrane-Einschätzung	low risk of bias
Incomplete Outcome Data	high risk of bias	Zitat aus der Publikation „The remaining...women were included in the per-protocol (PP) analysis“. Participant withdrawals were not reported.	Participant withdrawals werden berichtet, und zwar auf Seite 69: „Two patients dropped out prematurely, due to the withdrawal of informed consent after baseline. Post-baseline values for these two women did not exist.“ Die Publikation berichtet sowohl das ITT-Ergebnis („The ITT analyses did not reveal significant differences between the treatment groups.“) als auch Ergebnisse des „Protocol correct collective“ (PCC). Die wesentlichen Protokoll-Verstöße werden auf Seite 69 genannt. Inwieweit diese für alle 33 aus dem PCC ausgeschlossenen Fälle zutreffen, bleibt jedoch unklar.	unclear risk of bias
Selective Reporting	high risk of bias	Data is reported for the primary outcome, and for most secondary outcomes (excluding hot flushes, vaginal bleeding and sleep disturbances). No	Sowohl der Primärparameter (MRS-Gesamtscore, Abbildung 4) als auch die für die Wirksamkeitsbeurteilung relevanten Sekundärparameter (die drei validierten MRS-Subscores, Abbildung 5) werden berichtet. Leider geschieht dies lediglich für das PCC mit konkreten Zahlen.	intermediate risk of bias

Wuttke et al. 2003

	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
		study protocol was published or lodged.		
Other Bias	unclear risk of bias	unklar, da „Baseline differences in MRS scores and oestradiol and FSH levels were observed“.	Die Cochrane-Begründung ist für uns nicht nachvollziehbar, da diese Publikation keine Baseline-Werte berichtet. Aus unserer Sicht ist folgender Faktor noch relevant. Für den Hauptzielparameter beträgt der p-Wert lediglich 0,054, d.h. die Fallzahl war für den gefundenen Gruppenunterschied zu klein. Da dieses Resultat zudem auf dem PCC beruht, kann diese Studie nur als explorative Evidenz klassifiziert werden	intermediate risk of bias
Aufnahme in Meta-Analyse	nein	„Study reported no data suitable for metaanalysis“	Diese Cochrane-Aussage stimmt so nicht. Die Publikation berichtet Mittelwerte, deren SEM und Stichprobengröße N sowie dazugehörige p-Werte. Diese Angaben sind hinreichend zur Ermittlung der standardisierten Mittelwertdifferenz, die das im Cochrane Review verwendete Metaanalyse-Tool „Review Manager“ erfordert. Die Kommentierung in Gynecological Endocrinology [6] stellt dies richtig. Diese Studie hätte in die Cochrane-Metaanalyse aufgenommen werden können.	JA, für Metaanalyse geeignet

Kaiser et al. 2008

	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Der Cochrane-Review hat diese Studie nicht identifiziert.				
Sie wurde zweifach publiziert: in deutscher Sprache vorab (Kaiser et al., Ars Medici 2008;17:771-774) und in englischer Sprache in CONSORT-konformer Präsentation (Schellenberg et al., Evid Based Complement Alternat Med 2012; DOI10.1155/2012/260301).				

Kaiser et al. 2008				
	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Random Sequence Generation			Die Methode zur Randomisierung wird in der ECAM-Publikation beschrieben. Das Randomisierungsverhältnis betrug 1:1:1, die Blockgröße 6.	low risk of bias
Allocation Concealment			Zitate: "Die Tabletten waren nach Form und Aussehen nicht zu unterscheiden". „Within each clinical site involved the allocation of the randomised treatment was sequential“.	low risk of bias
Blinding			Zitat: "Die Tabletten waren nach Form und Aussehen nicht zu unterscheiden".	low risk of bias
Incomplete Outcome Data			Alles Wesentliche ist vollständig veröffentlicht und die Auswertung erfolgte auf ITT-Basis.	low risk of bias
Selective Reporting			Die primären und sekundären Endpunkte sind adäquat veröffentlicht. Der Abschnitt Material and Methods beschreibt alle für eine Bias-Beurteilung wesentlichen Elemente des Study Protocol. Zudem erfüllt die Publikation die CONSORT Reporting Guidelines (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520478).	low risk of bias
Other Bias			Minimale Schwankungen bei den demographischen Daten, deren p-Wert jedoch mit der zufälligen Erwartungswahrscheinlichkeit aus der Gesamtzahl an Baseline-Parameter-Vergleichen vereinbar ist.	low risk of bias
Aufnahme in Meta-Analyse			Die Publikation erfüllt die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Metaanalyse wie in Gynecological Endocrinology [6] geschehen. Diese Studie hätte in die Cochrane-Metaanalyse aufgenommen werden können.	JA, für Metaanalyse geeignet

Li Yilin et al. 2011

	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Der Cochrane-Review hat diese Studie nicht identifiziert.				
Random Sequence Generation			Außer des Wortes „randomized“ keine weiteren Angaben zur Methodik der Randomisierung.	unclear risk of bias
Allocation Concealment			Außer der Worte „double blind study“ und „remifemin and placebo“ keine weiteren Angaben zu diesem Thema.	unclear risk of bias
Blinding			Außer der Worte „double blind study“ und „remifemin and placebo“ keine weiteren Angaben zu diesem Thema.	unclear risk of bias
Incomplete Outcome Data			Alle für die Wirksamkeitsbeurteilung erforderlichen wesentlichen Parameter sind vollständig. Leider erfolgte die Auswertung nicht auf ITT-Basis, sondern nur anhand der Patientinnen, die die Studie nicht abbrachen.	unclear risk of bias
Selective Reporting			Die primären und sekundären Endpunkte sind adäquat veröffentlicht. Der Abschnitt Material and Methods beschreibt alle für eine Bias-Beurteilung wesentlichen Elemente des Study Protocol. . Leider erfolgte die Auswertung nicht auf ITT-Basis, sondern nur anhand der Patientinnen, die die Studie nicht abbrachen.	unclear risk of bias
Other Bias			Da das Studienergebnis nur auf dem Kollektiv der Patientinnen beruht, die die Studie nicht abbrachen, kann diese Studie nur als explorative Evidenz klassifiziert werden	unclear risk of bias
Aufnahme in Meta-Analyse			Keine der o.g. Bias-Risiken rechtfertigen einen Ausschluss aus einer Metaanalyse. Diese Studie hätte in die Cochrane-Metaanalyse aufgenommen werden können.	JA, für Metaanalyse geeignet

Frei-Kleiner et al. 2011				
	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Zusätzlich zur Publikation in Maturitas 2011 lassen sich vollständige Angaben zum Studienprotokoll und den Ergebnissen aller Zielparame-ter der Dissertation von Frau Dr. Frei-Kleiner entnehmen. Diese ist öffentlich zugänglich (https://edoc.unibas.ch/104/).				
Random Sequence Generation	unclear risk of bias	„Quote: ‘patients were randomized in the ratio of 2:1’ (method not described). Probably done.“	Die Random Sequence Generation ist vollständig in der Dissertation von Frau Dr. Frei-Kleiner im Abschnitt „2.1.4.3. Maskierung/Verblindung“ beschrieben.	low risk of bias
Allocation Concealment	unclear risk of bias	„Method of allocation concealment not described. Probably not done.“	Das Allocation Concealment ist vollständig in der Dissertation von Frau Dr. Frei-Kleiner im Abschnitt „2.1.4.3. Maskierung/Verblindung“ beschrieben.	low risk of bias
Blinding	low risk of bias	„Quote: ‘double-blind’; ‘one group received capsules of Cimicifuga racemosa extract ... and the other group identically appearing placebo capsules’. Comment: probably done.“	identisch zur Cochrane-Einschätzung, zudem ist die Verblindung ausführlich in der Dissertation von Frau Dr. Frei-Kleiner im Abschnitt „2.1.4.3. Maskierung/Verblindung“ beschrieben.	low risk of bias
Incomplete Outcome Data	high risk of bias	„Used the expression ITT, but ‘five patients were excluded from the intention-to-treat population because of serious protocol violations or a	Eine solche Möglichkeit eines Ausschlusses aus dem ITT-Kollektiv entspricht den Vorgaben der ICH-E9-Guideline „Statistical Principles in Clinical Studies“ (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf , Seite 25): „Subjects who fail to satisfy an entry criterion may be excluded from the analysis without the possibility of introducing bias only under the following circumstances:	low risk of bias

Frei-Kleiner et al. 2011				
	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
		posteriori detected exclusion criteria'. 15 women discontinued the study; however, the number and reasons for withdrawal were not given for each group separately“	<p>i) the entry criterion was measured prior to randomisation; ii) the detection of the relevant eligibility violations can be made completely objectively”</p> <p>Die Angabe „The intention-to-treat population included all enrolled patients who took test medication and had at least one efficacy assessment without serious protocol violations.“ in der Publikation stellt klar, dass außer den fünf erlaubterweise ausgeschlossenen Patientinnen alle anderen im ITT-Kollektiv berücksichtigt wurden.</p>	
Selective Reporting	high risk of bias	„While no study protocol was published or lodged, there was limited discussion of many secondary outcome measures“	<p>Die Ergebnisse des primären Endpunktes sind adäquat veröffentlicht. Der Abschnitt Material and Methods beschreibt alle für eine Bias-Beurteilung wesentlichen Elemente des Study Protocol. Aufgrund der Längenbegrenzung der Zeitschrift Maturitas sind weitere Angaben zu Ergebnissen der sekundären Zielparameter in diesem Publikationsmedium nicht möglich.</p> <p>Vollständige Angaben zum Studienprotokoll und den Ergebnissen aller sekundären Zielparameter lassen sich der Dissertation von Frau Dr. Frei-Kleiner entnehmen. Diese ist öffentlich zugänglich (https://edoc.unibas.ch/104/).</p> <p>Die Maturitas-Publikation veröffentlicht sowohl den fehlenden Unterschied in der ITT-Population als auch den explorativ einzustufenden Gruppenunterschied in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Mindestschweregrad der Beschwerden zu Therapie-Beginn.</p>	low risk of bias
Other Bias	unclear risk of bias	unklar, da „Baseline differences in menopausal status and level of FSH were observed“	Die Ergebnisse zur Wirksamkeit im ITT-Kollektiv sind nicht konsistent zu denen in der Subgruppe der Patientinnen mit einem Mindestschweregrad der Beschwerden zu Therapie-Beginn. Daher kann diese Studie nur als explorative Evidenz klassifiziert werden.	intermediate risk of bias

Frei-Kleiner et al. 2011

	Cochrane-Urteil	Cochrane-Begründung	GPT-Einschätzung	GPT-Urteil
Aufnahme in Meta-Analyse	Ja	--	Keine der o.g. Bias-Risiken rechtfertigen einen Ausschluss aus einer Metaanalyse. Vielmehr sind die ITT-Ergebnisse einzubeziehen wie in Gynecological Endocrinology [6] geschehen.	JA, für Metaanalyse geeignet

Reference List

1. Stoll, W., *Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel [Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium]*. Therapeutikon, 1987. **1**: p. 23-31.
2. Osmer, R., et al., *Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(5 Pt 1): p. 1074-83.
3. Li, Y., M. Cui, and S. Gao, *Efficacy of remifemin for control of climacteric symptoms*. Prog Obstet Gynecol, 2011. **20**(6): p. 462-465.
4. Uebelhack, R., et al., *Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(2 Pt 1): p. 247-55.
5. Kaiser, W., et al., *Cimicifuga-racemosa-Extrakt Ze 450 bei Wechseljahresbeschwerden [Cimicifuga-racemosa extract Ze 450 for menopausal complaints]*. Ars Medici, 2008. **17**: p. 771-774.
6. Beer, A.-M., et al., *Efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 "black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms (review)"*. Gynecol Endocrinol, 2013. **29**(12): p. 1022-5.
7. Geller, S.E., et al., *Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial*. Menopause, 2009. **16**(6): p. 1156-66.
8. Amsterdam, J.D., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cimicifuga racemosa (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause*. J Clin Psychopharmacol, 2009. **29**(5): p. 478-483.
9. Newton, K.M., et al., *Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2006. **145**(12): p. 869-79.
10. European Medicines Agency (EMA) and Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), *European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma*. 2018. p. 1-8.
11. European Medicines Agency (EMA) and Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), *Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma*. 2018.
12. Sarri, G., et al., *Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause*. BJOG, 2017. **124**(10): p. 1514-1523.
13. Leach, M.J. and V. Moore, *Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms*, in *The Cochrane Library*. 2012, The Cochrane Library. p. 1-92.
14. Beer, A.-M. and A. Neff, *Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: p. Article ID 860602.
15. Briese, V., et al., *Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment -results of a large-scale, controlled, observational study*. Maturitas, 2007. **57**(4): p. 405-14.
16. Ruan, X., et al., *Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic Cimicifuga racemosa extract) with and without St John's wort in breast cancer patients*. Climacteric, 2019: p. 1-9.

Antwort von Hr. Prof. Ortman an die GPT vom 07.11.2019

Stellungnahme zu Ihrem Schreiben vom 11.10.2019.

Sehr geehrte Frau Klose,

sehr geehrte Frau Kraft,

sehr geehrter Herr Langhorst,

wir bedanken uns für Ihr ausführliches Schreiben vom 11.10.2019.

Nach Beratung mit den Mitgliedern der AG 1 und der Steuergruppe sind wir zu dem Schluss gekommen, dass wir Ihrer Bitte „die Evidenzlevel und Empfehlungsgrade (Tabelle in Kapitel 1.4, S.44) und die Nutzenbewertung in Tabelle 10 (S. 46) entsprechend der Stellungnahme der GPT vom 13.6.2019 zu ändern, d.h. zwischen Cimicifuga-Arzneimitteln (Empfehlungsgrad A-B, Nutzen nachgewiesen) und Cimicifuga-Produkten ohne Arzneimittelzulassung (Empfehlungsgrad 0, Nutzen möglich) zu differenzieren“ nicht nachkommen können.

Begründung:

1. Die Bewertung des Statements „Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate können bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden“ beruht, was Isoflavone und Cimicifuga betrifft, auf der NICE-Guideline, was CBT betrifft, auf einer Metaanalyse (van Driel 2018). LoE 1b, Empfehlungsgrad 0. Für diese Einstufung wurde mehrheitlich abgestimmt. Für Empfehlungsgrad A müsste es heißen: Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifugapräparate *sollen* bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden, für Empfehlungsgrad B *sollten*. Da es eine wirksamere Therapie (Hormontherapie) gegen vasomotorische Beschwerden gibt, kommen Empfehlung A und B für Isoflavone und Cimicifuga nicht in Frage. Wenn wir bei dem Statement nicht der NICE-Guideline gefolgt wären, sondern dem Cochrane Review von Leach und Moore, hätte das Statement heißen müssen: Die Wirksamkeit von Isoflavonen und Cimicifuga bei vasomotorischen Beschwerden ist nicht erwiesen.

2. Sie beziehen sich auf die 4 randomisierten Studien“ (Stoll 1987, Osmer 2005, Li 2011 und Uebelhack 2006) mit isopropanolischem Cimicifuga-Extrakt, auf 1 Studie mit ethanolischem Cimicifuga-Extrakt (Kaiser 2008) und auf die Metaanalyse von Beer 2013 und führen darin Ihre Kritikpunkte an dem Cochrane-Review von Leach und Moore an.

Wir können Ihre Argumente größtenteils nicht nachvollziehen. 1. Aus Studien von Kombinationspräparaten kann nicht auf die Wirkung einer Einzelsubstanz geschlossen werden (Uebelhack 2006). 2. Studien, die ihre Methodik nicht offenlegen, können nicht eingeschlossen werden (Li 2011). 3. Metaanalysen, die weder Suchstrategien noch Selektionskriterien noch Outcome offenlegen, können nicht als systematisch angesehen werden (Beer 2013).

3. Sie beziehen sich auf die Anerkennung eines „well-established use“ durch die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde (EMA)2018, was Ihrer Ansicht nach „eine mittels randomisierter kontrollierter klinischer Studien erwiesene Wirksamkeit bestätigte“. Das ist falsch. Tatsächlich bedeutet „well established use“: “The HMPC conclusions on the use of these black cohosh medicines for menopausal complaints are based on their 'well-established use'. This means that there are bibliographic data providing scientific evidence of their effectiveness and safety when used in this way, covering a period of at least 10 years in the EU. In its assessment, the HMPC considered around 20 **clinical studies** involving over 6,000 patients who received black cohosh. Results of the studies taken together indicate that black cohosh improves menopausal symptoms.” Es sind also nicht randomisierte Studien gefordert, sondern klinische Studien und langjährige klinische Erfahrung.

4. Außerdem argumentieren Sie mit den Metaanalysen aus der NICE-Guideline. Wie oben ausgeführt, beziehen wir uns in der Empfehlung auch auf die NICE-Guideline und weisen auch im Fließtext speziell darauf hin: „Anders als der Cochrane-Review findet die Netzwerkanalyse von NICE einen signifikanten Therapieeffekt von Cimicifuga in der Reduktion von Hitzewallungen (MR 0.4; 95% CI 0.17-0.9)“.

5. Schließlich bringen Sie Ihre Einschätzung zum Ausdruck, nach der die Metaanalyse von Beer und Neff 2013 dem Cochrane Review von Leach und Moore 2012 überlegen sei. Das sehen wir anders. Beer und Neff haben eine sehr umfangreiche Evaluation durchgeführt und unter verschiedenen Gesichtspunkten differenziert. Wenn wir nur die RCTs betrachten, bleiben zu den isopropanolischen CR-Extrakten 4 RCTs. Zwei davon sind Vergleichsstudien ohne Placebogruppe (Bai vergleicht mit Tibolon, Nappi mit Hormontherapie), eine Studie prüft ein Kombinationspräparat mit CR und Hyperforatum (Uebelhack). Es

bleibt die Studie von Osmer 2005, die Leach und Moore in ihrem Review zwar berücksichtigt haben, aber nicht in die Metaanalyse mitaufgenommen haben mit der Begründung „Study reported no data suitable for metaanalysis“. Zu den methanolischen CR-Extrakten gibt es nur einen RCT (Wuttke 2003) mit nicht signifikanten Ergebnissen, die jedoch 2006 im Rahmen einer Reanalyse signifikant wurden. Diese Studie wurde aus verschiedenen Gründen nicht in die Cochrane Metaanalyse einbezogen: unzureichende Beschreibung der Verblindung, keine ITT-Analyse u.a. Sie beziehen in Ihrer Qualitätsbewertung Stellung zu den „offen gelegten Mängeln“ der Cochrane-Analyse. Dabei weichen Sie die – aus gutem Grund - strengen Maßstäbe von Cochrane-Reviews erheblich auf. Sie gehen sogar in der Bewertung von Li 2011 (eine Studie, die von Leach und Moore nicht identifiziert worden war) so weit, sich für eine Aufnahme in die Metaanalyse auszusprechen, obwohl jegliche Ausführungen zur Methodik fehlten. Nehmen Sie doch bitte auch zur Kenntnis, dass Leach und Moore bei verschiedenen Autor*innen nachgefragt haben in dem Bemühen, Unklarheiten zu beseitigen. Osmer und Wuttke gehörten zu den Autoren, die nicht geantwortet haben. Sicher können methodische Aspekte diskutiert werden, und auch Cochrane Reviews sind nicht unfehlbar. Wenn aber auf der anderen Seite in den von Ihnen bevorzugten Metaanalysen so eklatante Fehler gemacht werden, zum Beispiel Kombinationspräparate zur Bewertung von Einzelsubstanzen heranzuziehen, sind doch gewisse Zweifel angebracht.

6. Hinzu kommt, dass die allermeisten Studien nur sehr geringe Fallzahlen haben, dass die Behandlungsdauer bei den meisten Studien nur 3 Monate beträgt und dass die Hälfte der Studien nicht bei PubMed gelistet ist – also nicht frei zugänglich ist.

7. Die Literatur zu Sicherheitsaspekten von CR haben wir im Fließtext der Leitlinie ausführlich dargelegt, so dass sich eine Ergänzung der von Ihnen gewünschten Publikation unseres Erachtens erübrigt: „Unerwünschte Begleiterscheinungen (UAW) kamen in den Verumgruppen genauso häufig vor wie in den Placebogruppen. Ein systematischer Review (Borelli u. Ernst 2008) hat die Daten von 4232 Frauen, die mit Dosierungen zwischen 6,5 mg und 160 mg über einen bis 12 Monate behandelt wurden, ausgewertet. UAW waren selten, mild und reversibel. Am häufigsten wurden gastrointestinale Beschwerden, Muskel- und Gelenksbeschwerden berichtet. Einzelne Fälle von Hepatitis, Leberversagen, Gesichtssödemen und Vaskulitiden der Haut wurden weltweit beschrieben, aber es ist unklar, ob ein kausaler Zusammenhang zur Cimicifuga-Einnahme besteht. Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien mit 1117 Patientinnen zeigte keinen Einfluss von Cimicifuga auf die Leberfunktion und ergab keine Evidenz für Hepatotoxizität (Naser et al., 2011). Die Analyse klinischer Sicherheitsdaten von 13492 Patientinnen in einem systematischen Review stellte eine gute Verträglichkeit und weder Hinweise auf Hepatotoxizität noch auf östrogenartige Effekte fest (Beer u. Neff, 2013).“

Mit dieser ausführlichen Antwort möchten wir deutlich machen, dass wir uns intensiv und unvoreingenommen mit Cimicifuga racemosa beschäftigt haben. Auch bei allen anderen Interventionen sind die NICE-Guideline und/oder Cochrane Reviews die Bezugsquellen. Es war nicht unser Ziel, selbst systematische Recherchen durchzuführen und Originalarbeiten zu bewerten. Mit keiner Intervention haben wir uns so ausführlich beschäftigt wie mit Cimicifuga racemosa und ihren unterschiedlichen Zubereitungen. Bitte berücksichtigen Sie, dass in einer S3-Leitlinie Interessenkonflikte adäquat bewertet werden müssen, insbesondere Verbindungen zur Industrie sind hier von besonderer Relevanz. Studien, die von oder mit pharmazeutischen Firmen durchgeführt werden, sind nicht per se seriös, wie Sie andeuten „Die Studienmedikation wurde von einem pharmazeutischen Unternehmen hergestellt, das bei der Arzneimittelherstellung an Good Manufacturing Practice (GMP) Vorgaben gebunden ist. Hierzu zählt bei einer Verblindung auch ein „Matching in appearance, taste and smell“. Die Einhaltung der GMP-Vorgaben wird durch regelmäßige behördliche Inspektionen sichergestellt.“ Sie mögen professionell sein, haben aber andere Gefahren, zum Beispiel Interessenskonflikte. Diese sollten bei einer gründlichen Recherche auch offengelegt werden. Trotz der hier dargelegten Kritikpunkte akzeptieren wir Ihren Wunsch des Sondervotums. Diesem wird allerdings die Sichtweise der Steuergruppe und der Autoren des Kapitel 1 mit dem Hinweis auf die entsprechende Begründung im Leitlinienreport gegenübergestellt. Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass wir dieses entsprechend unseren o. a. Ausführungen kommentieren werden.

Die Vorgehensweise wurde mit Fr. Dr. Nothacker, AWMF abgesprochen.

Für heute verbleiben wir
mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. O. Ortmann
Leitlinienkoordinator

Nachricht von Frau Prof. P. Stute an Herrn Prof. Ortmann vom 23.11.2019

Guten Abend allerseits

es ist schon etwas Zeit vergangen, aber ich möchte trotzdem gerne Rückmeldung zu dem zurückliegenden email-Verkehr geben.

Die Gesellschaft für Phytotherapie (GPT) tritt für einen differenzierten Empfehlungsgrad für Cimicifuga-Arzneimittel und andere Cimicifuga-Produkte zum Einsatz gegen Wechseljahresbeschwerden ein. Im Rahmen des Konsultations- und Abstimmungsverfahrens zu dieser Leitlinie hat die GPT mehrere Stellungnahmen abgegeben (11.10., 27.8., 19.7 und 19.6.2019). Meines Erachtens sind die darin dargelegten Argumente der GPT nachvollziehbar, sachlich richtig und stichhaltig. Daher plädiere ich für eine Umsetzung des Vorschlags A der GPT, d.h. zwischen Cimicifuga-Arzneimitteln (Empfehlungsgrad A-B, Nutzen nachgewiesen) und Cimicifuga-Produkten ohne Arzneimittelzulassung (Empfehlungsgrad 0, Nutzen möglich) zu differenzieren. Dies beinhaltet auch, dass gut erforschte Cimicifuga-Arzneimittel mit Empfehlungsgrad A bzw. B zu kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) und Isoflavonen abgegrenzt werden. Darüber hinaus sollten aus Transparenz-Gründen die Argumente der GPT aus diesen vier Stellungnahmen in den Leitlinien-Report aufgenommen werden.

Die Studienqualitätsbewertung in der GPT-Stellungnahme vom 11.10.2019 ist meines Erachtens wissenschaftlich korrekt. Die Argumente treffen zu, dass die beiden Publikationen von Beer et al. aus 2013 (ECAM und Gynecol Endocrinol) auch die Qualität der identifizierten Studien in ihre Bewertung einbeziehen. Die Bewertungen aller sechs placebo-kontrollierten Studien zu Cimicifuga-Arzneimitteln nach dem Ampel-Prinzip sind objektiv und greifen den Cochrane-Algorithmus auf. Auffällig sind etliche Unterschiede zwischen der Qualitätsbewertung durch die Cochrane-Autoren und derjenigen durch die GPT. Bei einer Kontrolle der Unterschiede anhand der jeweiligen Original-Publikation werden die zahlreichen Fehler der Cochrane-Einschätzung und die Richtigkeit der GPT-Einschätzung offenbar. Die Spalte „GPT-Einschätzung“ begründet das „GPT-Urteil“ jeweils dezidiert und meines Erachtens korrekt. Die GPT verweist u.a. auf die Cimicifuga-Monographie und den dazugehörigen Assessment Report des Herbal Medicinal Product Committee bei der EMA. Berechtigterweise, denn darin sind Wirksamkeit und Sicherheit von Cimicifuga-Extrakt-haltigen Arzneimitteln ausführlich beschrieben und abschließend mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet. Die Arzneimittelsicherheit an Brust und Endometrium sind in etlichen Studien belegt, sowohl präklinisch als auch klinisch. Cimicifuga ist angesichts der Datenlage auch bei Brustkrebspatientinnen anwendbar. Auch der DMG-Präsidenten teilt diese Einschätzung (Ruan X, Mueck A et al., Climacteric 2019;22:339-347).

Bei dem von der GPT vorgeschlagenen Satz zur epidemiologischen Kohortenstudie handelt es sich um eine meines Erachtens für diese Leitlinie wichtige Sicherheitsinformation. Die von der GPT zitierten Argumente zur Bias-Kontrolle halte ich für korrekt. Allerdings teile ich die Kritik an dem ursprünglich vorgeschlagenen Wort „verlängertes“, denn dafür reicht der LoE-2b einer solchen Kohortenstudie nicht aus. Vielmehr befürworte ich den jetzigen Kompromiss-Vorschlag der GPT auf Seite 4 der Stellungnahme vom 11.10. („... nach Brustkrebs ... längeres ... Kausalzusammenhang unklar“).

Im Folgenden möchte ich auf die Argumente in der Email vom 7.11.2019 gegen eine Übernahme der von der GPT vorgetragenen A-B-0-Differenzierung eingehen.

Die Argumente 1 und 4 vom 7.11. verweisen auf die NICE-Guideline. Die AWMF-Regeln erlauben eine Bezugnahme auf gute Reviews, was im Falle der NICE-Guideline gegeben ist (im Gegensatz zum Cochrane-Review, fehlerhaft aus den von der GPT erläuterten Gründen). Die AWMF-Regeln sehen jedoch auch vor, möglichst auch zusätzlich die Originalstudien zu sichten. Dieses ist insbesondere dann wichtig, wenn sich aus einer solchen Sichtung wie im vorliegenden Fall wesentliche Aspekte für eine differenzierte Empfehlung ergeben. Die NICE-Guideline ist international ausgerichtet, so dass sie regionsübergreifend jedwede Cimicifuga-Produkte gleichermaßen beurteilt. Die AWMF-Leitlinie bedient jedoch eine Region, in der Cimicifuga-Arzneimittel zur Verfügung stehen. Die Arzneimittelqualität ist für die Konsistenz der Evidenzlage entscheidend (Beer, ECAM, 2013). Bis vor kurzem hat uns Autoren dieser Leitlinie noch eine mit den AWMF-Statuten konforme, systematische Qualitätsbewertung aller placebo-kontrollierten Studien zu Cimicifuga-Arzneimitteln gefehlt. Die GPT hat eine solche Qualitätsbewertung nun für diese S3-Leitlinie beigesteuert. Das ist, wie wir alle aus eigener Erfahrung wissen, mit erheblichem Aufwand verbunden. Wir Leitlinien-Autoren sollten diese begrüßenswerte Zuarbeit unserer Fachkolleginnen und -kollegen würdigen, aufgreifen und in unsere Schlussfolgerungen für die Leitlinien-Empfehlungen einbeziehen. Konkret bedeutet dies eine Übernahme der GPT-Empfehlungsgrade (A-B-0).

Argument 2 vom 7.11. geht meines Erachtens am zentralen Punkt der GPT vorbei. Dieser besagt, dass bei Gesamtbetrachtung aller placebo-kontrollierten Studien zu Cimicifuga-Arzneimitteln deren Wirksamkeit als erwiesen belegt. Die Kritik, die Metaanalyse von Herrn Beer (Gynecol Endocrinol 2013) lege keine Selektionskriterien und Endpunkte offen, teile ich nicht. Denn diese Publikation beschreibt das Selektionskriterium mit „complete and unselected placebocontrolled evidence“ (d.h. alle, ohne jeglichen Selektionsbias) und benennt als Endpunkt „... in menopausal symptoms therapy“.

Argument 3 vom 7.11. stellt die Bedeutung einer „Well-Established-Use“ Anerkennung einer erwiesenen Wirksamkeit durch eine europäische Zulassungsbehörde in Frage. Sollen/möchten wir das tun?

In Argument 5 vom 7.11. scheinen sich Missverständnisse eingeschlichen zu haben. Die Metaanalyse von Herrn Beer (Gynecol Endocrinol 2013) sollte nicht mit seinem systematischen Review (ECAM 2013) verwechselt werden. Ich teile die Meinung der GPT, dass der Cochrane Review fehlerhaft ist und die Metaanalyse in Gynecol Endocrinol 2013 damit aufräumt. Diese Metaanalyse beschränkt sich nicht auf vier, sondern berücksichtigt alle neun placebo-kontrollierten Studien zu Cimicifuga. Auch der Vorwurf, die Metaanalyse beziehe die placebo-kontrollierte Studie zum Kombinationspräparat mit Cimicifuga und Hypericum mit ein, ist ungerechtfertigt, denn diese Studie kommt darin nicht vor (Figure 1). Als Vorschlag zur Schlichtung könnte vielleicht dienen, die Erkenntnisse aus der NICE-Guideline (wirksam) mit den Erkenntnissen aus der Metaanalyse (wirksam, wenn Arzneimittel) und aus dem systematischen Review (wirksam, wenn Arzneimittel plus Gradierung der Level of Evidence gemäß Oxford-Kriterien) zusammenzuführen anstatt darüber zu hadern, welche dieser Publikationen die bessere sei. Jede dieser drei trägt etwas zur aktuellen Erkenntnislage bei.

Argument 6 bemängelt, einige der Studien seien nicht frei verfügbar, da nicht in PubMed gelistet. Doch PubMed ist nicht die einzige Möglichkeit einer freien Verfügbarkeit. Alle in die Metaanalyse und den systematischen Review einbezogenen Studienveröffentlichungen lassen sich anhand der bibliographischen Angaben in der Referenzliste dieser beiden Publikationen erwerben. In punkto Behandlungsdauer ist die Zielsetzung der jeweiligen Studie zu berücksichtigen. Für einen Wirksamkeitsnachweis im Placebo-Vergleich genügt bei Menopause-Symptomen eine Behandlungsdauer von drei Monaten. Für Sicherheitsfragestellungen wurden richtigerweise längere Behandlungs- und Beobachtungsdauern untersucht.

Argument 7 vom 7.11. bestätigt die Sicherheit von Cimicifuga-Produkten, was nicht der Auffassung der GPT widerspricht.

Der letzte Absatz der Email vom 7.11. führt an, dass es nicht das Ziel der Autoren sei, selbst systematisch Recherchen durchzuführen und Originalarbeiten zu bewerten. Das mag verwundern, denn das AWMF-Regelwerk Leitlinien fordert zur Bewertung von Originalarbeiten auf (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf->

[regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-recherche-literatur/II-entwicklung-auswahl-bewertung-literatur.html](#)). Die GPT zählt zu den Autoren dieser Leitlinie, und wir anderen Autoren sollten uns darüber freuen, dass die GPT diese Detail-Arbeit übernommen und eingebracht hat.

Viele Grüsse

Petra Stute

Prof. Dr. med. Petra Stute
Stv. Chefärztin
Abtl. für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Frauenklinik Inselspital Bern Schweiz
Zusatzbezeichnung für Orthomolekulare Medizin
Präsidentin Schweizer Menopause Gesellschaft 2016-2019

Nachricht von der GPT an Herrn Prof. Ortmann vom 26.11.2019

AWMF-Leitlinie 015-062, Langversion vom 18.06.2019

Antwort der Gesellschaft für Phytotherapie e.V. (GPT) auf die Emails von Prof. Ortmann vom 7.11.2019, Prof. Stute vom 23.11.2019 und Prof. Windler vom 24.11.2019

26. November 2019

Sehr geehrter Herr Prof. Ortmann,

vielen Dank für Ihre Email vom 7.11.2019 an die Gesellschaft für Phytotherapie (GPT). Darin teilen Sie uns mit, dass Sie der Bitte der GPT um eine differenzierte Bewertung von Cimicifuga-Produkten (Arzneimittel vs. Nichtarzneimittel) im mehrheitlich zu tragenden S3-Leitlinientext nicht nachkommen möchten, sondern unsere Auffassung lediglich als Sondervotum in dieser S3-Leitlinie 015-062 integrieren möchten. Wir gehen davon aus, dass dies genau in der Form, Formulierung, Position und Länge geschieht wie in unserem Votum vom 18.7.2019.

Der Klarheit halber fügen wir dieses Votum dieser heutigen Email nochmals bei.

Ihre derzeitige Entscheidung vom 7.11. bezüglich des weiteren Vorgehens nehmen wir zur Kenntnis. Wir legen allerdings Wert darauf, verschiedene, in Ihrer Kommentierung vorgetragene Aspekte richtigzustellen (siehe unten „Ad 1.“ bis „Ad 7.“).

Auch ist zwischenzeitlich eine Email von Frau Prof. Stute vom 23.11.2019 eingegangen, in der sie unser Anliegen einer differenzierten Bewertung von Cimicifuga-Produkten argumentativ weiter untermauert und zudem unsere bisherigen Argumente bestätigt.

Die Reaktion von Herrn Prof. Windler vom 24.11. verwundert uns hingegen. Mitnichten geben sich die AWMF-Leitlinien-Statuten mit Individual-Erfahrungen behandelter Patientinnen zufrieden, sondern verlangen für die Entscheidung zum Empfehlungsgrad bezüglich Wirksamkeit die Analyse der randomisierten kontrollierten klinischen Prüfungen zu der jeweiligen therapeutischen Intervention in transparenter, nachvollziehbarer Weise. Die Existenzberechtigung von Leitlinien beruht u.a. genau darauf, anhand von Studienergebnissen Wahrscheinlichkeitsvorhersagen für den Einzelfall zu ermöglichen.

Sicherheitsdaten zur Langzeitnutzung liegen vor. Sie wurden von nationalen Zulassungsbehörden und dem HMPC der EMA für ausreichend befunden, z.B. Zitat aus dem HMPC-Assessment Report EMA/HMPC/48744/2017 in den Safety Conclusions (Seite 61 und 62): „[...] data from clinical trials with defined herbal preparations from *Cimicifugae rhizoma* demonstrate a reasonable safety profile [...]. Comparing the high number of daily dosages of CR preparations sold worldwide with the small number of reported adverse events, the use of CR can be considered to be safe under appropriate labelling. [...]“. Die vorhandenen Sicherheitsdaten aus klinischen Studien zur Langzeitnutzung erfüllen die Vorgaben der ICH-Guideline E1 „Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety“ [1-3], werden in diversen Reviews vorgestellt (z.B. [4, 5]) und in der Konsultationsfassung dieser S3-Leitlinie bereits adäquat berücksichtigt.

Arzneimittel wie die Hormonbehandlung von Wechseljahresbeschwerden unterliegen gemäß Arzneimittelgesetz §48 (2) Nr. 2 der Verschreibungspflicht, wenn sie „die Gesundheit des Menschen gefährden können, wenn sie ohne ärztliche Überwachung angewendet werden“. Demgegenüber darf gemäß Arzneimittelgesetz §48 (2) Nr. 3 die „Verschreibungspflicht aufgehoben werden, wenn ... die Voraussetzungen nach Nr. 2 nicht oder nicht mehr vorliegen“. *Cimicifuga*-Arzneimittel unterliegen nicht der Verschreibungspflicht. Demnach erfüllen sie dieses gesetzlich vorgegebene Sicherheitskriterium.

Zur Email vom 7.11.2019:

Ad 1.)

Der Cochrane-Empfehlungsgrad A wird dann vergeben, wenn konsistente Studien mit Level 1-Evidenz vorliegen. Der Cochrane-Empfehlungsgrad B ergibt sich aus konsistenten Studien mit Level 2- oder Level 3-Evidenz oder Extrapolationen aus Level 1-Studien (<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>). Die für diese Empfehlungsgrade erforderlichen Studien liegen für *Cimicifuga racemosa*-Arzneimittel vor, nämlich:

Konsistente Level 1-Studien für isopropanolischen *Cimicifuga racemosa*-Extrakt und konsistente Level 2-Studien bzw. Extrapolationen aus Level 1-Studien für ethanolischen *Cimicifuga racemosa* (CR)-Extrakt [4].

Ein besseres Abschneiden im Vergleich zu in anderen Studien untersuchten Therapeutika ist entgegen der in Ihrem Schreiben dargelegten Behauptung keine Voraussetzung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine für die Erteilung eines Empfehlungsgrades A oder B.

Unter dieser von Ihnen aufgestellten Prämisse dürfte übrigens für niedrig-dosierte Hormonpräparate auch kein Empfehlungsgrad A vergeben werden, da diese Präparate weniger wirksam sind als Hormonpräparate in Standard- oder Hochdosierung. Zudem wurde für den isopropanolischen CR-Extrakt eine im Vergleich zu niedrigdosierter transdermaler HT oder Tibolon vergleichbare Wirksamkeit festgestellt [6, 7]. Insbesondere weisen wir darauf hin, dass in der für die NICE-Guideline herangezogenen Meta-Analyse der Therapieeffekt von *Cimicifuga racemosa* im standardisierten Mittel von 0,40 (95% CI 0,16-0,90) dem einer oralen HT von 0,51 (95% CI 0,25-1,06) bzw. einer nicht-oralen HT von 0,23 (95% CI 0,09-0,57) nicht unterlegen war [8].

Qualitativ gute Reviews wie die NICE-Guideline (im Gegensatz zum fehlerhaften Cochrane Review) stellen eine solide Ausgangslage für die Erstellung von Leitlinien dar, die gemäß AWMF-Regeln jedoch durch Auswertung der Originalstudien weiter vertieft sollten. Wir haben die gewünschte Bewertung der einzelnen placebokontrollierten Studien beigebracht. Diese führen, wie von Beer et al in seinen beiden Publikationen aus 2013 herausgearbeitet hat, zu einer differenzierten Bewertung, nämlich dass *Cimicifuga*-Arzneimittel die o.g. Oxford-Empfehlungsgrade A bzw. B erreichen, wohingegen andere *Cimicifuga*-Produkte nur einen niedrigeren Empfehlungsgrad erreichen.

Ad 2.)

Da in der Meta-Analyse von Beer et al. [9] die Studie von Uebelhack et al. [10] **nicht** eingeschlossen war, werden demzufolge auch **keine** Studien mit einem Kombinationspräparat (isopropanolischer CR-Extrakt +

Hypericum perforatum) verwendet, um Rückschlüsse auf die Wirkung einer Einzelsubstanz zu ziehen. Für den isopropanolischen CR-Extrakt (ohne Hypericumzusatz) liegen per se schon Studien vor, die seine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo oder aktiver Kontrolle gezeigt haben (z. B. [6, 7, 11-14]).

Der Vorwurf, die Metaanalyse von Beer et al. 2013 habe die Selektionskriterien nicht offengelegt, trifft nicht zu. Die Autoren benennen das Selektionskriterium mit „alle placebokontrollierten Studien zu Cimicifuga gegen menopausale Symptome“.

Ad 3.)

Die von Ihnen weitergegebene Behauptung, dass die Anerkennung eines well-established use (WEU) durch das HMPC der EMA **ohne** das Vorliegen mindestens eines qualitativ hochwertigen RCT erfolgen könne, entspricht **nicht** den Regeln für WEU-Regeln:

“In general, at least one controlled clinical study (clinical trial, post-marketing study, epidemiological study) of good quality is required to substantiate efficacy.” [15].

Die Anforderungen des HMPC in Bezug auf mindestens ein qualitativ hochwertiges RCT für die Anerkennung eines well-established use werden zudem regelmäßig durch die HMPC-Verantwortlichen des BfArM kommuniziert (z. B. in [16]).

Ad 4.) s. ad 1.)

Ad 5.)

Die Meta-Analyse von Beer et al. [9] hat, wie bereits unter Punkt 2. beschrieben, keine Studien mit Kombinationspräparaten einbezogen. Die Meta-Analyse beinhaltet **ausschließlich RCT mit Cimicifuga racemosa-Monopräparaten, in denen eine Placebokontrolle zum Einsatz kam**. Hiervon entfallen **3** Studien [11, 12, 14] auf isopropanolischen Extrakt und **3** (nicht 1) Studien auf ethanolischen Extrakt [17-19] – methanolische Extrakte kommen gar nicht zur Anwendung und sind nicht in klinischen Studien untersucht.

Dass in der Osmer-Studie [12] sehr wohl die für die Erstellung der Meta-Analyse erforderlichen Daten berichtet wurden, haben wir Ihnen bereits ausführlich in unserer letzten Stellungnahme vom 11.10.2019 dargelegt. Die Studie hätte also von Leach und Moore nicht von der Auswertung ausgeschlossen werden dürfen.

Wir begrüßen daher, dass bei der Erstellung dieser S3-Leitlinie die NICE-Guideline und nicht der fehlerhafte Cochrane-Review herangezogen wird. Hierbei sehen wir die NICE-Guideline als Ausgangsbasis (Cimicifuga wirksam), und erst unter gemeinsamer Berücksichtigung mit den Erkenntnissen der beiden Beer-Publikationen aus 2013 [4, 9] (wirksam, wenn Arzneimittel, plus Oxford-Empfehlungsgrade) ergibt sich ein Gesamtbild des heute aktuellen Wissens.

Ad 6.)

Eine Behandlungsdauer von 3 Monaten wird sowohl von der EMA als auch von der FDA als ausreichend für den Nachweis der Wirksamkeit bei Wechseljahresbeschwerden erachtet [20, 21].

Die Fallzahl der unter Punkt 5 aufgeführten Studien mit isopropanolischem Extrakt war in 3 von 3 (also allen) Studien ausreichend hoch gewählt, um signifikante Gruppenunterschiede nachzuweisen. Für ethanolischen Extrakt war dies bei 1 von 3 Studien der Fall.

Die „freie Zugänglichkeit über PubMed“ war nicht das von den Cochrane-Autoren verwendete Suchkriterium – schließlich konnten die Autoren zumindest eine nicht in PubMed gelistete Publikation auffinden. Ein derartiges „Ausschluss“-Kriterium scheint in Anbetracht der Tatsache, dass im Fachgebiet der Gynäkologie lediglich 23,4% der Fachliteratur durch MEDLINE abgedeckt wird, zudem sehr fragwürdig [22].

Vielmehr wird eine grundsätzliche freie Zugänglichkeit der Publikationen durch vollständige bibliographische Angaben erfüllt und durch etablierte Literatur-Bestellmechanismen (z.B. <https://www.gbv.de>) realisierbar.

Ad 7.)

Studien von Phytopharmaka-Herstellern einen Interessenkonflikt in Bezug auf eine angeblich nicht-GMP-konforme Prüfmedikationsherstellung zu unterstellen, erscheint uns weit hergeholt. Denn in der ursprünglichen, nun von Ihnen kommentierten Aussage geht es lediglich um die garantiert nach GMP-Kriterien durchgeführte Prüfmedikationsherstellung für diese klinische(n) Studie(n). Haben Sie dieselbe Vermutung eines Bias bei der Herstellung auch bei den klinischen Studien ins Feld geführt, die durch Hersteller von Hormonpräparaten durchgeführt wurden?

Ihre Email vom 7.11.2019 führt an, dass der Dialog zu Cimicifuga-Arzneimitteln sehr ausführlich sei. Unseres Erachtens haben wir bisher jedes der uns nach und nach bekannt gemachten Argumente gegen die von uns eingebrachte differenzierte Bewertung von Cimicifuga-Produkten (Arzneimittel vs. Nichtarzneimittel) entkräftet und konstruktive, evidenzbasierte Lösungsvorschläge unterbreitet. Dazu zählt auch eine den AWMF-Regeln entsprechende Bewertung aller placebo-kontrollierten Originalarbeiten zu dieser Indikation.

Sie äußern in Ihrer Email vom 7.11.2019, dass es nicht Ziel gewesen sei, selbst Originalarbeiten zu bewerten. Wir füllen diese Lücke/Abweichung von den AWMF-Statuten.

Nach wie vor würden wir es begrüßen, wenn die von uns vorgeschlagene, ausführlich und evidenzbasiert verteidigte Differenzierung der Bewertung von Cimicifuga-Produkten (Arzneimittel A-B vs. Nichtarzneimittel 0) als Mehrheitskonsens in diese S3-Leitlinie eingeht.

Wenn Sie stattdessen unserem Votum und dessen Begründung Ihre Sichtweise entgegenstellen, gehen wir davon aus, dass unsere Argumente für unsere Sichtweise in gleichberechtigter Weise und vollständig eingehen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Karin Kraft (Präsidentin der GPT)

Prof. Dr. med. J. Langhorst (Leitlinien-Beauftragter der GPT)

Dr. P. Klose (Leitliniendelegierte der GPT für diese LL)

Anhang

GPT-Votum vom 18.7.2019 zur Veröffentlichung in der Leitlinie

Literatur-Liste

1. EMEA, ICH Topic E1 - Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety, in CPMP/ICH/375/95. 1995.
2. Henneicke-von Zepelin, H.H., S. Garcia de Arriba, and K.U. Nolte, Clinical study data on the safety of isopropanolic extract of *Cimicifuga racemosa* (iCR) allow for its unlimited use according to ICH-E1. *Zeitschr f Phytother*, 2015. 36: p. S32.
3. Henneicke-von Zepelin, H.H., 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products : Clinical research milestones, current study findings and current development. *Wien Med Wochenschr*, 2017. 167: p. 1-13.
4. Beer, A.-M. and A. Neff, Differentiated evaluation of extract-specific evidence on *Cimicifuga racemosa*'s efficacy and safety for climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: p. Article ID 860602.

5. Borrelli, F. and E. Ernst, Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *Am J Obstet Gynecol*, 2008. 199(5): p. 455-66.
6. Nappi, R.E., et al., Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol*, 2005. 20(1): p. 30-5.
7. Bai, W., 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): p. 31-41.
8. Sarri, G., et al., Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*, 2017. 124(10): p. 1514-1523.
9. Beer, A.-M., et al., Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 "black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms (review)". *Gynecol Endocrinol*, 2013. 29(12): p. 1022-5.
10. Uebelhack, R., et al., Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 2006. 107(2 Pt 1): p. 247-55.
11. Stoll, W., Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel: Doppelblindversuch *Cimicifuga* vs. Oestrogenpräparat. *Therapeutikon*, 1987. 1: p. 23-31.
12. Osmer, R., et al., Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(5 Pt 1): p. 1074-83.
13. Osmer, R., Erratum: "Efficacy and Safety of Isopropanolic Black Cohosh Extract for Climacteric Symptoms". *Obstet Gynecol*, 2005. 106(3): p. 644.
14. Li, Y., M. Cui, and S. Gao, Efficacy of remifemin for control of climacteric symptoms. *Prog Obstet Gynecol*, 2011. 20(6): p. 462-465.
15. European Medicines Agency (EMA) and Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Guideline on the assessment of clinical safety and efficacy in the preparation of community herbal monographs for well-established and of community herbal monographs / entries to the community list for traditional herbal medicinal products / substances / preparations. 2006.
16. Knoess, W. and J. Wiesner, The Globalization of Traditional Medicines: Perspectives Related to the European Union Regulatory Environment. *Engineering*, 2019. 5(1): p. 22-31.
17. Wuttke, W., D. Seidlova-Wuttke, and C. Gorkow, 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(Suppl 1): p. S67-77.
18. Frei-Kleiner, S., et al., *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*, 2005. 51(4): p. 397-404.
19. Kaiser, W., et al., *Cimicifuga-racemosa*-Extrakt Ze 450 bei Wechseljahresbeschwerden [*Cimicifuga-racemosa* extract Ze 450 for menopausal complaints]. *Ars Medici*, 2008. 17: p. 771-774.
20. European Medicines Agency (EMA) and Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. 2005.
21. FDA, Guidance for Industry Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms — Recommendations for Clinical Evaluation. 2003.

22. Obst, O., Die Grenzen der Literaturdatenbanken. Cardio-News, 2001. 4(11): p. 22-24.

Tabelle 7: Wirksamkeit und Risiken verschiedener Interventionen bei Hitzewallungen

	Nutzen nachgewiesen	Nutzen möglich	Nutzen unwahrscheinlich
Geringes Risiko für Schaden bzw. Therapieabbruch	Abwarten bzw. Placebo, CBT (Achtsamkeit, kognitive und Verhaltenstherapie)	Cimicifuga 5 – 6.5 mg/d (herbal preparation), Isoflavone 30-80mg/d, inkl. Phytoöstrogenreiche Ernährung, Rotklee, S-Equol, Genistein 30-60mg/d, Rheum rhapontikum Akupunktur, Johanniskraut 300 mg/d	Sport (3-6 Monate) Tiefenentspannung (4-12 Wochen), Vitamin E
Mittleres Risiko für Schaden bzw. Therapieabbruch	Östrogene, Tibolon	SSRI, SNRI, Gabapentin, Clonidin	DHEA (Dehydroepian-drosteron) Raloxifen
Risiko für Schaden nicht ausreichend untersucht			Chinesische Kräuter im Rahmen der TCM, Melatonin

In der Tabelle aus der Langversion werden Interventionen gegen Hitzewallungen nach ihrer Wirksamkeit und Sicherheit eingeordnet und damit in ein Verhältnis gesetzt. Diese Tabelle geht über die einfachen Empfehlungen in der NICE Guideline hinaus.

In die Tabelle aufgenommen wurden:

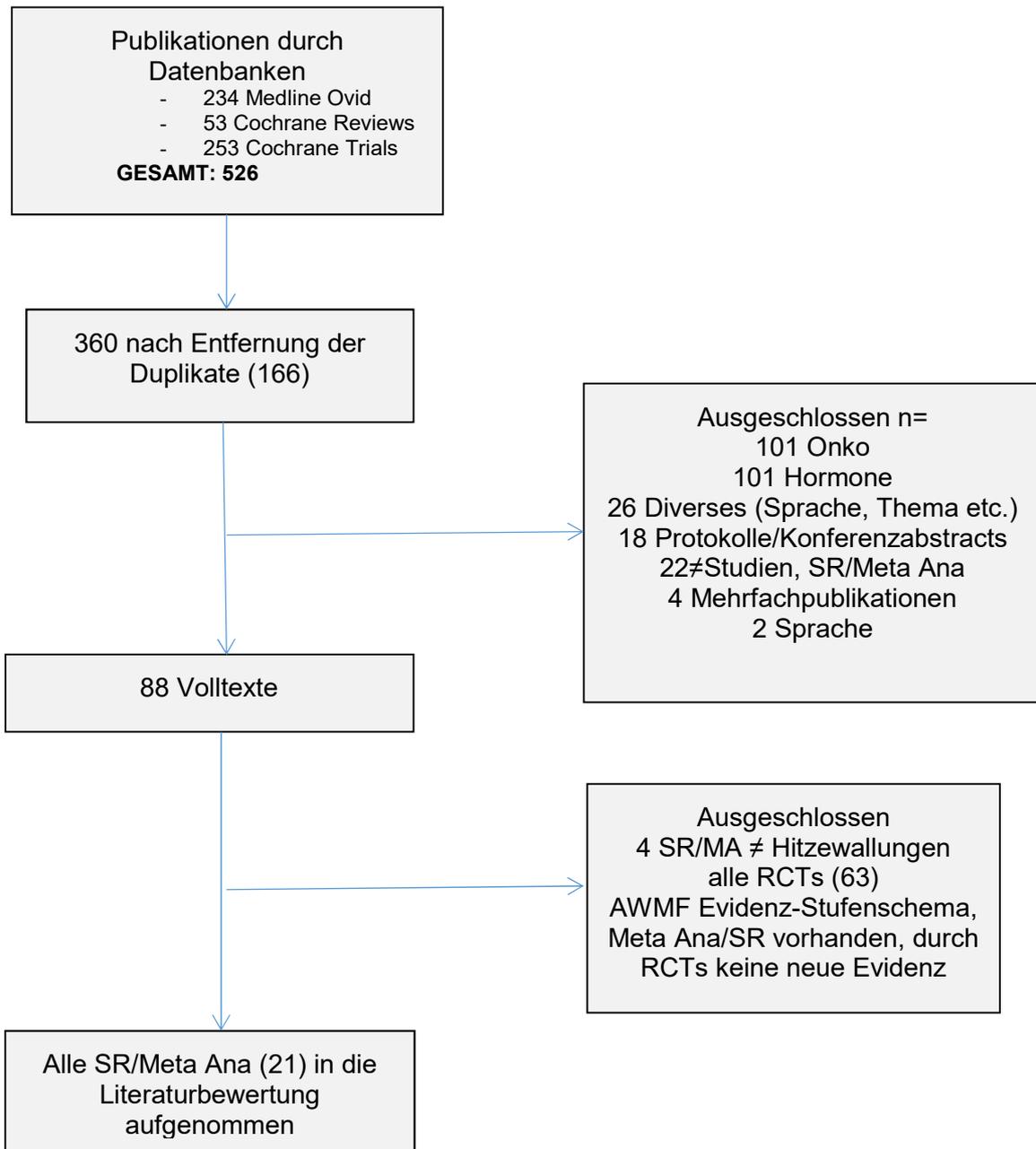
1. Alle Interventionen gegen Hitzewallungen, für die ein systematisches Review in der Cochrane Datenbank vorliegt. Suchstrategie: „menopause“ ergibt 39 Treffer,

davon beziehen sich 9 auf die Fragestellung, „hot flush“ ergibt 31 Treffer, davon schließen 11 die Fragestellung ein, und sie beinhalten auch die 9 Treffer unter „menopause“. Alle 11 Reviews werden in die Auswertung einbezogen.

2. Alle Interventionen gegen Hitzewallungen, die in der NICE Guideline von November 2015 gefunden und ausgewertet wurden. Zusätzlich haben wir ein Update für den Zeitraum 2015 bis März 2017 vorgenommen (s. Suchstring Anlage 1). 21 systematischen Reviews bzw. Metaanalysen haben wir in die Tabelle bzw. Tabellenbeschreibung aufgenommen.

Abb.: 2 Update/Nachrecherche NICE-Leitlinie

Update/Nachrecherche NICE-Leitlinie
Managing Short-term Symptoms- Clinical Evidence
Suchstring = NICE Suchstring in Medline, Cochrane (s. Appendix E.3)
Recherchezeitraum: 01.01.2015-23.03. 2017



Veränderung der sexuellen Funktion

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Frauen mit Libidoverlust in der Peri- und Postmenopause kann nach psychosexueller Exploration ggf. eine Testosterontherapie erwogen werden, wenn eine HRT nicht wirksam ist. Auf den off-label-use soll hingewiesen werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA
	Konsensstärke: Konsens 94,7 % (18/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 93,8 % (15/16)

Urogenitale Atrophie

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen mit symptomatischer urogenitaler Atrophie soll die Anwendung von Befeuchtungs-, Gleitmitteln alleine oder zusammen mit einer vaginalen ET angeboten werden. Die Therapie kann so lange wie erforderlich angewendet werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA Mitchell et al. 2018
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (20/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (17/17)

2. Urogynäkologie

Belastungsincontinenz

	Evidenzbasiertes Statement
A	Eine vaginale ET kann eine Harninkontinenz bei postmenopausalen Frauen verbessern.
Level of Evidence 1a	Literatur: Cody et al. 2012, Reisenauer et al. 2013, Rahn et al. 2014
	Konsensstärke: Konsens 94,7 % (18/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 93,8 % (15/16)

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patientinnen sollen vor einer systemischen ET/EPT darüber informiert werden, dass diese zum Auftreten oder zur Verschlechterung einer Harninkontinenz führen kann.
Level of Evidence	Literatur:

1a	Cody et al 2012, Andersson et al. 2013
	Konsensstärke: Konsens 85,0 % (17/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,2 % (15/17)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Postmenopausalen Patientinnen mit Harninkontinenz sollen Beckenbodentraining und eine vaginale ET angeboten werden.
Evidenzgrad 1a	Literatur: Cody et al 2012, Lucas et al 2012, Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau, Langversion 2015, AWMF Registernummer: 015/005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015_005l_S2e_Belastungsinkontinenz_2013-07.pdf Urinary incontinence in women: management, Clinical guideline Published: 11 September 2013, nice.org.uk/guidance/cg171 Rahn et al. 2014
	Konsensstärke: Konsens 95,0 % (19/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 94,1 % (16/17)

Überaktive Blase

Evidenzbasiertes Statement	
A	Eine systemische HRT kann eine vorhandene Harninkontinenz verschlechtern. Eine vaginale ET kann bei überaktiver Blase (OAB) angeboten werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: Urinary incontinence in women: management, Clinical guideline Published: 11 September 2013, nice.org.uk/guidance/cg171 Andersson et al.2013, Rahn et al. 2014
	Konsensstärke: Starker Konsens 100,0 % (19/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (16/16)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad 0	Wenn bei einer Drangsymptomatik urologische Erkrankungen ausgeschlossen wurden, kann eine lokale ET angeboten werden. Miktionsfrequenz und Drangsymptomatik können reduziert werden.
Level of Evidence 1b	Literatur: Andersson et al 2013, Cody et al. 2012, Rahn et al.2014
	Konsensstärke: Konsens 89,5 % (17/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 87,5 % (14/16)

Rezidivierende Harnwegsinfekte

	Evidenzbasiertes Statement
	Die Veränderung des Vaginalmilieus postmenopausaler Frauen disponiert zu Harnwegsinfektionen. Es besteht eine positive Korrelation mit höherem Alter.
Level of Evidence 2b	Literatur: Cody et al. 2012, Wang et al. 2013, Lüthje et al 2014, Rahn et al.2014
	Konsensstärke: Konsens 94,7 % (18/19) Kein Ausschluss wegen Interessenskonflikt.

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei rezidivierenden Zystitiden postmenopausaler Frauen sollte vor Beginn einer antibiotischen Langzeitprävention eine vaginale ET durchgeführt werden.
Level of Evidence 2a	Literatur: Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017, AWMF Registernummer: 043/044, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf Beerepoot et al.2013, Perotta et al 2008, Rahn et al.2014
	Konsensstärke: Konsens 84,2 % (16/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 93,8 % (15/16)

3. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die folgenden Empfehlungen wurden mit der zugrundeliegenden Evidenz bei Literatur verknüpft und erläutert. Detaillierte Angaben zu den Studienergebnissen sind dem Kapitel 3 der Langversion zu entnehmen.

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Das kardiovaskuläre Basisrisiko peri- und postmenopausaler Frauen variiert sehr stark in Abhängigkeit von den Risikofaktoren. Sie sollten optimal kontrolliert sein, damit sie keine Kontraindikation für eine HRT darstellen. Deshalb sollten die vaskulären Risikofaktoren vor Beginn einer HRT abgeklärt und behandelt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA mit Modifikation
	Konsensstärke: Konsens 85,0 % (17/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 82,4 % (14/17)

Thromboembolien

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen sollen darüber informiert werden, dass das Thromboembolierisiko unter oraler ET und EPT erhöht ist und höher ist als bei transdermaler Applikation.
Level of Evidence 2a	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 Canonico et al. 2007: In der Eshterstudie wurden die Effekte von Progesteron und des Aufnahmeweges von Östrogen auf die Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen untersucht. Canonico et al. 2010: In der E3N Kohortenstudie wurde die Häufigkeit von Thromboembolien unter unterschiedlichen HRTs beobachtet. Sweetland et al. 2012: In einer großen prospektiven Beobachtungsstudie wurde das Risiko einer Thromboembolie unter unterschiedlichen HRTs beschrieben. Vinogradova et al. 2019 LLA mit Modifikation
	Konsensstärke: Konsens 95,0 % (19/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 94,1 % (16/17)

Zerebrovaskuläre Ereignisse

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen sollen darüber informiert werden, dass eine orale EPT das Risiko für ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse möglicherweise erhöht, nicht aber eine transdermale ET. Das absolute Risiko für einen Schlaganfall ist bei jüngeren Frauen sehr niedrig.
Level of Evidence 2b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 Canonico et al. 2007: In der Eshterstudie wurden die Effekte von Progesteron und des Aufnahmeweges von Östrogen auf die Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen untersucht. Harmann et al. 2014: Bildgebung konnte in einer randomisierten Studie keinen Effekt einer HRT auf die Progression einer Arteriosklerose innerhalb von 4 Jahren feststellen. Mohammed et al. 2015: Eine Meta-Analyse vergleicht orale mit transdermaler Östrogenbehandlung. Renoux et al. 2010: In einer Fall-Kontrollstudie wird das Schlaganfallrisiko unter transdermaler und oraler HRT innerhalb einer Kohortenstudie untersucht. Boardman et al. 2015: Dieser systematische Review aufgrund der Cochrane Datenbank beleuchtet den Effekt einer HRT auf das kardiovaskuläre Risiko. LLA mit Modifikation
	Konsensstärke: Konsens 90,0 % (18/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,2 % (15/17)

Koronare Herzkrankheit

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen sollen darüber informiert werden, dass eine EPT das kardiovaskuläre Risiko nicht oder nur geringfügig erhöht bzw. eine ET das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht oder verringert. Unter Berücksichtigung dieser Evidenz und der Risiken für Thromboembolien und ischämische Schlaganfälle ist eine HRT zur Prävention der Koronaren Herzkrankheit ungeeignet und sollte zur Behandlung klimakterischer Beschwerden vor dem 60. Lebensjahr begonnen werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 Canonica et al. 2007: In der Eshterstudie wurden die Effekte von Progesteron und des Aufnahmeweges von Östrogen auf die Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen untersucht. Boardman et al. 2015: Dieser systematische Review aufgrund der Cochrane Datenbank beleuchtet den Effekt einer HRT auf das kardiovaskuläre Risiko. LLA mit Modifikation
	Konsensstärke: Konsens 85,0 % (17/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,2 % (15/17)

4. Osteoporose

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 1a	Eine HRT führt zu einer signifikanten Erniedrigung für das Risiko für Osteoporose-assoziiierter Frakturen.
	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 Wells G et al. Endocr Rev. 2002;23(4):529-39; Torgerson DJ et al. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2891-7; Yu X. et al. Breast Cancer. 2017 Sep;24(5):643-657. LLA
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (20/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (17/17)

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2a	Der fraktur-reduzierende Einfluss einer HRT war unabhängig von der Einnahmedauer (d.h. bereits nach einer kurzen < 1-jährigen Einnahme nachweisbar) und des Alters bei Therapiebeginn. Zusätzlich scheint der fraktur-reduzierende Effekt nach Beendigung einer HRT in geringerem Maße weiter zu bestehen.
	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 Wells G et al. Endocr Rev. 2002;23(4):529-39; Torgerson DJ et al. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2891-7; Yu X. et al. Breast Cancer. 2017 Sep;24(5):643-657. LLA

	Konsensstärke: Konsens 90,0 % (18/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,2 % (15/17)
--	--

5. Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen

Demenz

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen in der Peri- und Postmenopause sollen darüber beraten werden, dass es unklar ist, ob eine HRT vor dem 65. Lebensjahr das Demenzrisiko beeinflusst.
Level of Evidence LLA	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA
	Konsensstärke: Starker Konsens 95,2 % (20/21) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 94,4 % (17/18)

Depression

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Indikation zur pharmakologischen Behandlung von Depressionen in der Perimenopause soll den allgemeinen Behandlungsleitlinien folgen (es liegen keine direkten Wirksamkeitsstudien in der Perimenopause vor). Es gibt derzeit keine sicheren Hinweise auf eine unterschiedliche Wirksamkeit von Antidepressiva in Abhängigkeit vom Menopausenstatus. Es liegt keine ausreichende Evidenz zur Empfehlung einer HRT oder Psychotherapie zur Behandlung perimenopausaler Depressionen vor.
Level of Evidence LLA	Literatur: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Langfassung 2. Auflage, 2015, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf LLA
	Konsensstärke: Konsens 90,5 % (19/21) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,9 % (16/18)

6. HRT und Krebsrisiko

HRT und Brustkrebsrisiko

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen, die eine HRT erwägen, sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine HRT (EPT/ET) zu einer geringen oder keiner Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen kann. Die mögliche Risikoerhöhung ist abhängig von der Zusammensetzung der HRT, der Behandlungsdauer und reduziert sich nach Absetzen der HRT.
Level of Evidence 1a	Leitlinien: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA

	Konsensstärke: Konsens 90,0 % (18/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 94,1 % (16/17)
--	--

HRT nach Mammakarzinom

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Eine HRT kann das Risiko für ein Rezidiv nach behandeltem Mammakarzinom steigern.
	Quellen : Holmberg et al. 2008 Holmberg et al. 2004
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (20/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (17/17)

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine HRT soll bei Frauen nach einem Mammakarzinom nicht durchgeführt werden. Im Einzelfall kann sie nach Versagen nichthormonaler Therapien und bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität erwogen werden.
Level of Evidence 2b	Quellen : Holmberg et al. 2008 Holmberg et al. 2004
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (20/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (17/17)

Metaanalysen, die Beobachtungsstudien und RCTs einbezogen, wurden 2005 publiziert. Sie zeigten kein erhöhtes Rezidivrisiko bei Anwendung einer ET/EPT nach Mammakarzinom. Die Qualität der analysierten Studien ist jedoch niedrig. Zu der Fragestellung liegen 3 RCTs vor. Die Studie von Kenemans et al. (2009) bezieht sich auf Tibolon. Der RCT von Holmberg et al. (2004, 2008) ist die umfangreichste zur ET bzw. EPT. Sie zeigt ein eindeutig erhöhtes Brustkrebsrisiko, hat allerdings auch Limitationen (geringe Fallzahl), die einen LoE 1b trotz des Studientyps (RCT) nicht rechtfertigen

HRT und Endometriumkarzinomrisiko

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2	Eine alleinige HRT mit Östrogenen ohne Gestagenschutz ist bei nicht hysterektomierten Frauen ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer der Anwendung abhängig.
LLA	Literatur:

	Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (20/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (17/17)

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 2	Bei einer kontinuierlich kombinierten HRT mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat als Gestagen mit durchschnittlich 5,6 Jahren Anwendungsdauer wurde eine Reduktion des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet.
LLA	Literatur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/
	Konsensstärke: Konsens 95,0 % (19/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 94,1 % (16/17)

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 2	Eine kontinuierlich-kombinierte HRT mit <5 Jahren Anwendungsdauer kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.
LLA	Literatur: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (20/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (17/17)

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 3	Die Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten HRT >6 Jahre bzw. >10 Jahre kann zu einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko führen.
LLA	Literatur: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/
	Konsensstärke: Konsens 80,0 % (16/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 82,3 % (14/17)

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 4	Die Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten HRT kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen.

LLA	Literatur: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/
	Konsensstärke: Mehrheitliche Zustimmung 75,0 % (15/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 82,3 % (14/17)

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Die sequentiell-kombinierte HRT kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen. Der Effekt ist von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung abhängig.
LLA	Literatur: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/
	Konsensstärke: Konsens 78,9 % (15/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 81,3 % (13/16)

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 3	Die sequentiell-kombinierte HRT mit einer Anwendungsdauer unter 5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.
LLA	Literatur: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (19/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (16/16)

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine ET soll nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden. Eine kombinierte EPT bei nicht hysterektomierten Frauen soll eine mindestens 10-, besser 14-tägige Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat enthalten.
Level of Evidence LLA	Literatur: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/
	Konsensstärke: Konsens 89,5 % (17/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 87,5 % (14/16)

HRT nach Endometriumkarzinom

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence	Das Risiko einer HRT nach behandeltem Endometriumkarzinom ist nicht ausreichend untersucht.

	Literatur: Shim et al. 2014
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (19/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (16/16)

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad EK	Bei Patientinnen mit behandeltem Endometriumkarzinom kann eine HRT bei klimakterischen Beschwerden mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Versagen nicht hormonaler Alternativen erwogen werden.
Level of Evidence	Literatur: Shim et al. 2014
	Konsensstärke: Konsens 94,7 % (18/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 93,8 % (15/16)

In der Metaanalyse von Shim et al. (2014) wurden Daten aus einer RCT und 5 Beobachtungsstudien zur Sicherheit einer ET/EPT bei Endometriumkarzinompatientinnen untersucht. Das Rezidivrisiko war bei Anwenderinnen der ET/EPT erniedrigt. Diese Aussage wird aber durch die geringe Anzahl untersuchter Patientinnen und Studientyp (retrospektive Fallkontroll- und Kohortenstudien) eingeschränkt.

Vaginale ET nach Endometriumkarzinom

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Symptome einer atrophischen Vaginitis bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.
Level of Evidence 4	Literatur: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/ LLA
	Konsensstärke: Konsens 94,7 % (18/19) Kein Ausschluss wegen Interessenskonflikt.

Konsensbasierte Empfehlung	
EK	Eine lokale ET nach Primärtherapie eines Endometriumkarzinoms kann nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit inerten Gleitgelen oder Cremes erwogen werden.
	Literatur: Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/ LLA

	Konsensstärke: Konsens 84,2 % (16/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 87,5 % (14/16)
--	--

HRT und Ovarialkarzinomrisiko

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen, die eine HRT erwägen, sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine ET bzw. EPT das Ovarialkarzinomrisiko erhöhen können. Die Wirkung kann bereits bei Anwendungszeiten von unter 5 Jahren auftreten und reduziert sich nach Absetzen der Therapie.
Level of Evidence 2a	Quellen : Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015
	Konsensstärke: Konsens 84,2 % (16/19) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 87,5 % (14/16)

Die Metaanalyse der Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer hat Daten von 52 überwiegend Beobachtungsstudien reanalysiert. Die qualitativ hochwertigen Informationen stammen aus den prospektiven Studien, die 12.110 Frauen untersuchten. Diese waren Grundlage für die Empfehlung.

HRT nach Ovarialkarzinom

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Zur Sicherheit einer HRT nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden.
	Quellen : Guidozzi et al. 1999, Eeles et al. 1991, Ursic-Vrscai et al. 2001, Mascarenhas et al. 2006, Eeles et al. 2015
	Konsensstärke: Konsens 95,0 % (19/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 94,1 % (16/17)

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine HRT kann bei Frauen nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms nach entsprechender Aufklärung durchgeführt werden.
Level of Evidence 2b	Quellen : S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html , LLA
	Konsensstärke: Starker Konsens 100 % (20/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (17/17)

HRT und Risiko für kolorektale Karzinome

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine HRT das Risiko für kolorektale Karzinome senken kann. Daraus ergibt sich keine Indikation für einen präventiven Einsatz der HRT.
Level of Evidence 2a	Quellen: Lin et al. 2012, Morch et al. 2016
	Konsensstärke: Konsens 95,0 % (19/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Starker Konsens, 100 % (17/17)

Die Metaanalyse von Lin et al. (2012), die RCTs und Beobachtungsstudien untersuchte, zeigte Risikoreduktionen nach ET- und EPT-Anwendung. Die danach publizierte Beobachtungsstudie erbrachte unterschiedliche Resultate. Die jüngste und umfangreichste von Morch et al. (2016) mit 1,1 Mio. Frauen, zeigte Risikoreduktionen für ET- und weniger ausgeprägt für EPT-Anwendung.

7. Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Frauen mit POI sollten über die Wichtigkeit einer hormonellen Behandlung mit einer HRT oder kombinierten oralen Kontrazeptiva (OC) zumindest bis zum natürlichen Menopausenalter aufgeklärt werden, sofern keine Kontraindikationen gegen eine HRT oder kombinierte OC vorliegen.
Level of Evidence 2b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA
	Konsensstärke: Konsens 90,0 % (18/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,2 % (15/17)

	Evidenzbasiertes Statement
	Es gibt keine eindeutigen Belege für Unterschiede in der Wirksamkeit einer Behandlung mit einer HRT oder kombinierten oralen Kontrazeptiva.
Level of Evidence 2b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA
	Konsensstärke: Konsens 90,0 % (18/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,2 % (15/17)

6 Konsultationsfassung und Verabschiedung

Während des gesamten Erstellungszeitraumes der Leitlinie wurden die Kapitelentwürfe durch die Koordinatoren und Frau Dr. M. Nothacker, AWMF begleitet. Nach Fertigstellung der Hintergrundtexte der einzelnen Kapitel durch die Arbeitsgruppen, erfolgte eine Prüfung und Bearbeitung durch den Koordinator. Die daraus resultierenden Versionen wurden sowohl an die Arbeitsgruppen und nach deren Einverständnis an sämtliche Mandatsträger* und Experten* zur Kommentierung zur Verfügung gestellt. Unter Berücksichtigung dessen wurde dann ein finales Leitliniendokument erstellt. Die Leitlinie wurde anschließend im Rahmen einer öffentlichen Konsultation geprüft und kommentiert. Die Kommentierung der Leitlinie war vom 29.10.2018 bis zum 26.11.2018 möglich. Die beteiligten Fachgesellschaften wurden über die Konsultationsfassung informiert und gebeten, diese Information an ihre Mitglieder weiterzuleiten. Außerdem wurde die Zustimmung der beteiligten Organisationen zur Publikation der Leitlinie eingeholt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Langversion Kapitel II.				
Langversion, Kapitel II Leitlinienreport, Kapitel 1.5	Generell durch Leitlinie und Leitlinienreport hindurch	Bitte konsistent vorgehen und nicht einerseits von Gynäkologen und Gynäkologinnen, andererseits nur von Hausärzten usw. sprechen. Vorschlag: nur ein Geschlecht nennen und * anfügen, wenn es sich auf Männer und Frauen sowie undefiniertes Geschlecht bezieht. Am besten beim wording immer die am häufigsten betroffene Subgruppe nennen	Rein redaktionelle Änderungen. Bitte analog auch bei Leitlinienreport vorgehen. Stahlberg D, Sczesny S. Effekte des generischen Maskulinums und alternativer Sprachformen auf den gedanklichen Einbezug von Frauen. Psychologische Rundschau 2001, 52 (3), 131-140.	Wird so umgesetzt.
Langversion, Kapitel II Leitlinienreport, Kapitel 1.5	Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.	Da es in dieser Leitlinie vorwiegend um Frauen geht, wird meistens die weibliche Sprachform verwendet. Wenn Frauen, Männer, trans*, intersexuelle und non-binäre Personen gemeint sind, wird die weibliche Endung mit einem * abgesetzt. Dadurch soll kenntlich gemacht werden, dass alle Sex- und Gender-Formen mitgedacht werden.	Ziel dieses Sprachgebrauches ist es, Diskriminierung durch Unsichtbar machen zu vermeiden. Option 1: Die vorgeschlagene Schreibweise wird in der Leitlinie durchgehend verwendet Option 2: Offensichtlich besteht dafür kein Konsens, da ich einen ähnlichen Vorschlag bereits früher gemacht habe. Die DGPFPG und die DEGAM möchten einfügen lassen, dass sie sich für die vorgeschlagene Schreibweise ausgesprochen haben (Vorstandbeschluss der DGPFPG steht noch aus. Er wird Ihnen bis zum 26.11.2018 mitgeteilt)	Zur Vorgehensweise siehe oben.
Langversion, Kapitel II	Es fehlt die Benennung der Steuerungsgruppe	Benennung der 4 (?) Verbände bzw. Gesellschaften und Namen von deren Delegierten, die die Steuerungsgruppe gebildet haben	Die Steuerungsgruppe hat Strukturen gesetzt und wesentliche Vorentscheidungen getroffen, die den Leitlinienprozess entscheidend beeinflusst haben. Sie hier nicht zu	Sowohl in der Langversion als auch im Methodenreport sind die Mitglieder der

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Leitlinienreport , Kapitel 3.3			erwähnen, wäre ein Mangel an Transparenz. Auch im Methodenreport ist sie nicht als Steuerungsinstanz explizit erwähnt worden. Aber selbst wenn, müsste sie auf jeden Fall auch hier benannt werden.	Steuergruppe in den Tabellen 4 in der Langversion und Tabelle 2 im Leitlinienreport aufgeführt.
Langversion, Kapitel II Leitlinienreport , Kapitel 1.4	<ul style="list-style-type: none"> • Erarbeitung einer englischsprachigen Kurzfassung • Publikation der Leitlinien-Dokumente auf den Internetseiten der DGGG und weiterer beteiligter Fachgesellschaften und Organisationen • Presseinformation • Publikation der Leitlinie in einschlägigen Fachzeitschriften <p>bundesweite Fortbildungsveranstaltungen</p>	Langversion S. 14 wird die Erstellung einer Kurzversion und einer PowerPoint-Präsentation angestrebt.	Die geplanten Aktivitäten müssen in beiden Publikationen (Langversion und Methodenreport) aufeinander abgestimmt sein und übereinstimmen. Soll es eine Kurzversion und eine Powerpoint-Präsentation geben?	Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird die Erstellung einer englischsprachigen Kurzversion und einer PowerPoint-Präsentation angestrebt.
Langversion Kapitel V.				

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie		Vorgeschlagene Änderung		Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Langversion, Kapitel 1.2	Vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche werden in der Peri- und Postmenopause am häufigsten angegeben und sind als Leitsymptome zu verstehen. Schlafstörungen, Niedergeschlagenheit, Stimmungsschwankungen, Ängste,		Evt.: Vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche werden in der Peri- und Postmenopause am häufigsten angegeben und sind als wichtigste klinische Parameter zu verstehen. Schlafstörungen, Niedergeschlagenheit, Stimmungsschwankungen, Ängste,		Kritik von einer Betroffenen. Sie bemängelt, dass nur die vasomotorischen Störungen als Leitsymptome anerkannt werden.	Wurde wie vorgeschlagen geändert.
Langversion, Kapitel 1.4 Leitlinienreport, 5.2.4	Empfehlungsgrad 0	Evidenzbasierte Empfehlung Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate können bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden.	Empfehlungsgrad A: CBT A-B: Cimicifuga-Arzneimittel 0: sonstige Cimicifuga-Produkte, Isoflavone	Evidenzbasierte Empfehlung Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate können bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden.	Der Empfehlungsgrad für die hier genannten Therapien ist nicht einheitlich und sollte daher differenziert werden. Hohe Evidenz (hier: 1b) führt linear zu einer starken, ggfs. abgestuft zu einer einfachen Empfehlung (A ggfs. B; s. LL-Algorithmus). Inkonsistenz der Studienergebnisse gestattet eine Abstufung – jedoch nur in Teilen: Denn die vorhandenen klinischen Daten zu völlig unterschiedlichen Therapien wie CBT oder qualitätsgeprüften Cimicifuga-Arzneimitteln einerseits und <u>nicht</u> nach AMG geprüften Nahrungsergänzungsmitteln andererseits (sonstige Cimicifuga-Produkte oder Isoflavone) lassen sich nicht „in einen Topf“ werfen. Konsistente, hohe Evidenz für ihre Wirksamkeit haben CBT und zugelassene, auf ihre Qualität geprüfte Cimicifuga-Arzneimittel (Spezialextrakte) erbracht (1-3). Die elementare Wichtigkeit, Cimicifuga nur in Arzneimittelqualität zu verwenden/empfehlen, wurde erstmals von Beer u. Neff (2013) in	Beer hat nicht verblindete und nicht kontrollierte Studien in die Metaanalyse aufgenommen, außerdem Kombinationsprodukte. Diese sind in das Cochrane Review nicht aufgenommen. Deswegen wird Cimicifuga in der Spalte „Nutzen möglich“ belassen.
	Level of Evidence 1b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 van Driel et al. 2018				
		Konsensstärke: Konsens	Level of Evidence 1b	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261		

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung		Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			van Driel et al. 2018 Beer u. Neff 2013 Beer 2015 Lethaby 2013 Birkhäuser 2018 HMPC 2018	<p>einem systematischen Review klinischer Studien herausgearbeitet und 2 Jahre später durch die fortlaufende Analyse neuerer klinischer Studien bestätigt (2-3). Demgegenüber ist die Datenlage für <u>nicht</u> im Rahmen eines Arzneimittelzulassungsverfahrens geprüfte Produkte wie Nahrungsergänzungsmittel aus Cimicifuga und Isoflavonen inkonsistent (2-4).</p> <p>Die nachgewiesene Wirksamkeit gut definierter Cimicifuga-Arzneimittel wurde von Birkhäuser (2018) für den Zürcher Gesprächskreis in den schweizerischen Empfehlungen festgehalten (5). Dies sollte analog dazu auch für diese S3-LL übernommen werden.</p> <p>Die Wirksamkeit Monographie-konformer Cimicifuga-Arzneimittel wird auch offiziell vom Herbal Medicinal Products Committee (HMPC) der Europäischen Arzneimittelbehörde aufgrund ihrer guten Datenlage (well-established use) anerkannt (6).</p> <p>Literatur: 1) van Driel CM, Stuursma A, Schroevers MJ, Mourits MJ, de Bock GH. Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2018.</p>	
			Konsensstärke: Konsens		

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>2) Beer A-M, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints. Evid Based Complement Alternat Med. 2013:Article ID 860602.</p> <p>3) Beer A-M. Cimicifuga racemosa bei klimakterischen Beschwerden - Aktuelle Daten bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit. Zeitschrift für Phytotherapie. 2015;36(01):10-7.</p> <p>4) Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: A Cochrane review summary. Cochrane Database Syst Rev. 2013(12).</p> <p>5) Birkhäuser M. Die ältere Patientin mit Wallungen. Gynäkologische Endokrinologie. 2018;16(2):94-102.</p> <p>6) European Union herbal monograph on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma [Internet]. 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Herbal_monograph/2017/08/WC500233056.pdf.</p>	
Langversion, Kapitel 1.4.2	<p>In den einzelnen Kapiteln der Leitlinie werden zu den Risiken der HRT Angaben zu RR und AR gemacht so gut dies auf der Basis von Studien mit perimenopausalen Frauen möglich ist.</p> <p>Die HRT ist die effektivste Methode zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden. Unabhängig von der Art der</p>	<p>In den einzelnen Kapiteln der Leitlinie werden zu den Risiken der HRT Angaben zu RR und AR gemacht so gut dies auf der Basis von Studien mit perimenopausalen Frauen möglich ist.</p> <p>Die HRT ist die effektivste Methode zur Behandlung von vasomotorischen</p>	<p>Bei diesem Beispiel wird die Effektstärke in Prozent angegeben. Das absolute Maß wurde ergänzt.</p> <p>Die ARR hat das IQWiG auf der Basis derselben Studien wie folgt angegeben:</p>	<p>Wir haben die Erklärung eingefügt – siehe bitte Kapitel 1.</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
	HRT führt sie zu einer Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen um 75 % (siehe Kapitel 1).	Beschwerden. Unabhängig von der Art der HRT führt sie zu einer Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen um 75. Das bedeutet, die Frauen der Hormongruppe hatten durchschnittlich 18 Hitzewallungen pro Woche weniger als die Frauen der Placebogruppe. (siehe Kapitel 1). In der Behandlungsgruppe haben nach durchschnittlich 14 Monaten Hormoneinnahme noch 20 von 100 Frauen Hitzewallungen, während es in der Placebogruppe 66 von 100 Frauen sind. Es profitieren also 46 von 100 Frauen von einer Hormonbehandlung.	In der Behandlungsgruppe haben nach durchschnittlich 14 Monaten Hormoneinnahme noch 20 von 100 Frauen Hitzewallungen, während es in der Placebogruppe 66 von 100 Frauen sind. Es profitieren also 46 von 100 Frauen von einer Hormonbehandlung. Danke für den Hinweis. So sind die Aussagen noch genauer. Würden Sie sie – Ihr Einverständnis vorausgesetzt – auch in den Text von Kapitel 1 kopieren?	
Langversion, Kapitel 1.4.2	Cimicifuga	Cimicifuga 5 – 6.5mg/d (herbal preparation)	Tagesdosis entsprechend der HMPC Monograph <i>Cimicifuga racemosa</i> (L.) Nutt., rhizoma der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA 2018 ergänzen.	
Langversion, Kapitel 1.4.2	Cimicifuga in der Spalte – „Nutzen möglich“	In Spalte „Nutzen nachgewiesen“	Es liegen mehrere Studien vor welche die Wirksamkeit von Cimicifuga racemosa bestätigen: HMPC Assessment report on Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizome 2018, page 37 ff “Table 6: <i>Clinical studies in menopausal complaints investigating dry extracts from CR (CR)</i> ”	Die Literaturangabe ist bereits im Literaturverzeichnis enthalten. Bei der Empfehlung ist aktuell lediglich die NICE Guideline genannt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>Cimicifuga racemosa hat einen „well established use“ Status. Dies entspricht: Wirksamkeit und Sicherheit aufgrund klinischer Daten und langjähriger Verwendung belegt (10 Jahre). Im Gegensatz dazu: für Soja, Rotklee oder Yam liegt keine Monographie vor.</p> <p>HMPC Monographie der EMA 2018 (siehe oben)</p>	<p>Mitchell et al. wurde ergänzt</p>
<p>Langversion, Kapitel 1.4.2</p>	<p>Cimicifuga Der Cochrane Review...</p>	<p>(Cimicifuga) Cimicifuga racemosa; syn. Actaea racemosa Der Cochrane Review...</p>	<p>Bei erstmaliger Erwähnung im Kapitel sollte man den vollständigen botanischen Namen nennen, um Verwechslungen mit anderen Arten der Gattung Cimicifuga zu vermeiden. Dies speziell vor dem Hintergrund, dass preisgünstige asiatische Cimicifuga-Arten in ihrer Zusammensetzung von der nordamerikanischen <i>Cimicifuga racemosa</i> abweichen und sich oftmals als Verfälschung/Verunreinigung in als „black cohosh“ deklarierten Nahrungsergänzungsmitteln wiederfinden (7).</p> <p>Literatur: 7) Jiang B, Kronenberg F, Nuntanakorn P, Qiu MH, Kennelly EJ. Evaluation of the botanical authenticity and phytochemical profile of black cohosh products by high-performance liquid chromatography with selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry.</p>	<p>Wurde zitiert.</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			J Agric Food Chem. 2006;54(9):3242-53.	
Langversion, Kapitel 1.4.2	Der Cochrane Review von Leach et al. (2012) hat 16 Studien mit 2017 Probandinnen eingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Cimicifuga nicht gesichert ist, weil es nicht genügend gut durchgeführte Studien gibt. Im Vergleich zu Placebo zeigen mehrere Studien zwar eine Tendenz zur Wirksamkeit, aber keine Signifikanz. Cimicifuga ist etwa gleich wirksam wie Rotklee, aber weniger wirksam als HRT, obwohl es auch eine Studie mit 64 Teilnehmerinnen gibt, die keinen signifikanten Unterschied zwischen HRT und Cimicifuga findet (Nappi et al. 2005).	Der Cochrane Review von Leach et al. (2012) hat 16 Studien mit 2017 Probandinnen eingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Cimicifuga nicht gesichert ist, weil es nicht genügend gut durchgeführte Studien gibt. Im Vergleich zu Placebo zeigen mehrere Studien in der Cochrane Review zwar eine Tendenz zur Wirksamkeit, aber keine Signifikanz. Cimicifuga ist etwa gleich wirksam wie Rotklee, aber weniger wirksam als HRT, obwohl es auch eine Studie mit 64 Teilnehmerinnen gibt, die keinen signifikanten Unterschied zwischen HRT und Cimicifuga findet (Nappi et al. 2005). Allerdings wurde z.B. nicht nach Indikation, Dosierung und behördlicher Regulierung (Arzneimittel, Nahrungsergänzung) adjustiert. RCT, die die Anforderungen der FDA und EMA erfüllen, zeigten mehrheitlich eine signifikante Reduktion von Hitzewallungen bei gesunden peri- und postmenopausalen Frauen (n=8 PK-RCT) .	Die Problematik der Cochrane Review ist, dass sämtliche CR-Zubereitungen unterschiedlichster Qualität (geprüfte Arzneimittel, doch auch Nahrungsergänzung) und deren Anwendung bei verschiedenen Indikationen eingeschlossen und miteinander vermengt werden. Auch die Therapiedauer war sehr unterschiedlich. Beer AM et al (2013) Efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa) medicines for treatment of menopausal symptoms – comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 “black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms (review). Gynecol Endocrinol. 29: 1022-1025 Expertenbrief 51 der SGGG on “Nicht-hormonelle Therapie von menopausalen Hitzewallungen” 2018 Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. Springerplus. 2015;4:65.	Die vorgeschlagene Änderung wurde aufgenommen, die Langversion entsprechend ergänzt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie		Vorgeschlagene Änderung		Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
	Nutzen nachgewiesen	Nutzen möglich	Nutzen nachgewiesen	Nutzen möglich		
Langversion, Kapitel 1.4.2					Begründung und Literatur (1-6) s. 1. Tabellen-Zeile	Der doppelt zitierte Satz in Kap. 1.6 wurde gestrichen. Eine eigene Empfehlung erscheint nicht notwendig.
	Abwarten bzw. Placebo, CBT (Achtsamkeit, kognitive und Verhaltenstherapie)	Cimicifuga, Isoflavone 30-80mg/d, inkl. Phytoöstrogenreiche Ernährung, Rotklee, S-Equol, Genistein 30-60mg/d, Rheum rhapontikum Akupunktur, Johanniskraut 300 mg/d	Abwarten bzw. Placebo, CBT (Achtsamkeit, kognitive und Verhaltenstherapie), Cimicifuga-Arzneimittel	Sonstige Cimicifuga-Produkte, Isoflavone 30-80mg/d, inkl. Phytoöstrogenreiche Ernährung, Rotklee, S-Equol, Genistein 30-60mg/d, Rheum rhapontikum Akupunktur, Johanniskraut 300 mg/d		
Langversion, Kapitel 1.4.2	Der Einfluss von Phytoöstrogenen (Soja- und Rotkleeisoflavone u.a.), Cimicifuga und chinesischen und anderen Kräutern wurde untersucht.		Der Einfluss von Phytoöstrogenen (Soja- und Rotkleeisoflavone u.a.), Cimicifuga und chinesischen und anderen Kräutern auf Hitzewallungen, nächtliche Schweißausbrüche und vaginale Trockenheit wurde untersucht.		Im Satz vorher geht es um die Endometriumsdicke. Die Symptome welche Franco 2016 in seinem Review untersucht hat, sollten ergänzt werden. Franco 2016	Wird so umgesetzt.
Langversion, Kapitel 1.4.2	Der Cochrane Review von Leach et al. (2012) hat 16 Studien mit 2017 Probandinnen eingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Cimicifuga nicht gesichert ist, weil es nicht genügend gut durchgeführte Studien gibt. Im Vergleich zu Placebo zeigen mehrere Studien zwar eine Tendenz zur Wirksamkeit, aber keine Signifikanz. Cimicifuga ist etwa gleich wirksam wie Rotklee, aber weniger wirksam als HRT, obwohl es auch eine Studie mit 64 Teilnehmerinnen gibt, die keinen signifikanten Unterschied zwischen HRT und		Der Cochrane Review von Leach et al. (2012) hat 16 Studien mit 2017 Probandinnen eingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Cimicifuga nicht gesichert ist, weil es nicht genügend gut durchgeführte Studien gibt. Im Vergleich zu Placebo zeigen mehrere Studien zwar eine Tendenz zur Wirksamkeit, aber keine Signifikanz. Cimicifuga ist etwa gleich wirksam wie Rotklee, aber weniger wirksam als HRT, obwohl es auch eine Studie mit 64 Teilnehmerinnen gibt, die keinen signifikanten Unterschied zwischen		Ein internationales Autoren-Team arbeitete Folgendes heraus: Die Cochrane-Autoren haben einige RCTs mit Cimicifuga nicht identifiziert und andere mit nicht nachvollziehbarer Begründung von ihrer Meta-Analyse ausgeschlossen. Nur 7 der 16 RCTs wurden mit als Arzneimittel zugelassenen Präparaten innerhalb des empfohlenen Anwendungsgebiets durchgeführt. Die um alle Daten vervollständigte Meta-Analyse zeigte, dass Cimicifuga im Vergleich zu	Wird so umgesetzt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
	<p>Cimicifuga findet (Nappi et al. 2005). Unerwünschte Begleiterscheinungen (UAW) kamen in den Verumgruppen genauso häufig vor wie in den Placebogruppen. Ein systematischer Review ...</p>	<p>HRT und Cimicifuga findet (Nappi et al. 2005). Unerwünschte Begleiterscheinungen (UAW) kamen in den Verumgruppen genauso häufig vor wie in den Placebogruppen. Die Erwiderung von Beer et al. (2013) auf den Cochrane-Review benennt dessen Schwachstellen und vervollständigt die Meta-Analyse. Diese stellt eine signifikant stärkere Wirksamkeit von Cimicifuga im Vergleich zu Placebo fest. Ein systematischer Review klinischer Studien zeigte auf, dass nur zugelassene Cimicifuga-Arzneimittel, nicht jedoch sonstige Cimicifuga-Produkte ihre Wirksamkeit nachgewiesen haben (Beer u. Neff 2013). Die evidenzbasierten Empfehlungsgrade für Cimicifuga-Arzneimittel entsprachen A (isopropanolischer Spezialextrakt) bzw. B (ethanolischer Spezialextrakt). Ein systematischer Review ...</p>	<p>Placebo menopausale Symptome signifikant stärker reduzierte (8).</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass a) Patientinnen vermehrt gut verträgliche, pflanzliche Therapien wünschen und b) eine Vielzahl verschiedener Cimicifuga-Produkte mit unterschiedlichem Nutzen-Risiko-Profil existiert, ist eine differenzierte Beratung zwingend erforderlich. Dass eine solche Beratung nicht möglich ist, wenn man sich ausschließlich paradigmatisch an den (undifferenzierten) Ergebnissen des Cochrane-Reviews zu Cimicifuga orientiert, hat der Cochrane-Autor Leach im Nachhinein selber festgestellt (9).</p> <p>Die erforderliche differenzierte Beratung wird jedoch durch die systematische, Extrakt-spezifisch differenzierte Analyse klinischer Studien durch Beer und Neff (2013) ermöglicht: Während zugelassene Cimicifuga-Arzneimittel nachgewiesen wirksam sind und empfohlen werden können (verschiedene Spezialextrakte mit unterschiedlich hoher Evidenz und Empfehlungsgrad), haben sonstige Cimicifuga-Produkte (z. B. Nahrungsergänzung) keinen</p>	

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>eindeutig nachweisbaren Nutzen aufzeigen können (2).</p> <p>Literatur: 8) Beer A-M, Osmers R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, Meden H. Efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 "black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms (review)". Gynecol Endocrinol. 2013;29(12):1022-5. 9) Hunter J, Leach M, Braun L, Bensoussan A. An interpretive review of consensus statements on clinical guideline development and their application in the field of traditional and complementary medicine. BMC Complement Altern Med. 2017;17:116. 2) Beer A-M, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints. Evid Based Complement Alternat Med. 2013:Article ID 860602.</p>	
Langversion, Kapitel 1.4.2	Einzelne Fälle von Hepatitis, Leberversagen, Gesichtssödemen und Vaskulitiden der Haut wurden weltweit beschrieben, aber es ist unklar, ob ein kausaler Zusammenhang zur Cimicifuga-Einnahme besteht. Die	Einzelne Fälle von Hepatitis, Leberversagen, Gesichtssödemen und Vaskulitiden der Haut wurden weltweit beschrieben, aber es ist unklar, ob ein kausaler Zusammenhang zur Cimicifuga-Einnahme besteht. Die Arzneimittelsicherheit der Präparate wurde nicht systematisch untersucht. Eine Meta-	Die ursprüngliche/nun gestrichene Aussage ist falsch und wird durch zutreffende Aussagen ersetzt. Literatur: 10) Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-	Wird so umgesetzt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
	Arzneimittelsicherheit der Präparate wurde nicht systematisch untersucht.	Analyse randomisierter, kontrollierter Studien mit 1117 Patientinnen zeigte keinen Einfluss von Cimicifuga auf die Leberfunktion und ergab keine Evidenz für Hepatotoxizität (Naser et al. 2011). Die Analyse klinischer Sicherheitsdaten von 13492 Patientinnen in einem systematischen Review stellte eine gute Verträglichkeit und weder Hinweise auf Hepatotoxizität noch auf östrogenartige Effekte fest (Beer u. Neff, 2013).	analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. Menopause. 2011;18(4):366-75. 2) Beer A-M, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints. Evid Based Complement Alternat Med. 2013:Article ID 860602.	
Langversion, Kapitel 1.4.3	Bei Cimicifuga ist es umstritten, ob die Wirkung über Östrogenrezeptoren erfolgt oder nicht.	<p>Als Wirkmechanismen werden SERM-ähnliche, antioxidative, anti-inflammatorische und serotonerge Effekte diskutiert.</p> <p>Früher noch vermutete östrogenartige Effekte an Brust und Gebärmutter können aufgrund aktueller klinischer und experimenteller Daten für Cimicifuga-Arzneimittel ausgeschlossen werden (Walji et al. 2007, Wuttke et al. 2014). Insbesondere konnten klinisch weder eine erhöhte Brustgewebsdichte noch eine vermehrte Epithelzellproliferation festgestellt werden (Hirschberg et al. 2007). Von 18861 Patientinnen nach Brustkrebs wiesen 1102 mit isopropanolischem Cimicifuga-Extrakt behandelte Patientinnen in einer retrospektiven Kohortenstudie ein durchschnittlich um 4,5 Jahre verlängertes Rezidiv-freies Überleben auf (Henneicke-von Zepelin et al. 2007).</p>	<p>Die Phytoöstrogen-Hypothese ist mittlerweile überholt. Klinisch werden durch Cimicifuga weder Hormonwerte, noch Brustgewebsdichte/zellproliferation oder Endometriumsdicke beeinflusst (2, 11-13). Gerade für Patientinnen nach Brustkrebs könnte sich die Einnahme von Cimicifuga möglicherweise als vorteilhaft im Sinne eines verlängerten Rezidiv-freien Überlebens erweisen (14). Nach aktuellem wissenschaftlichen Stand basiert die Wirkung von Cimicifuga bei vasomotorischen Beschwerden auf Modulation zentralnervöser Rezeptoren (z. B. Serotonin-, Dopamin-, GABA-Rezeptoren) (12).</p> <p>Literatur: 2) Beer A-M, Neff A. Differentiated evaluation of extract-specific evidence on Cimicifuga racemosa's efficacy and safety for climacteric complaints. Evid Based Complement Alternat Med. 2013:Article ID 860602. 11) Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh</p>	

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>(Cimicifuga racemosa [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. Support Care Cancer. 2007;15(8):913-21.</p> <p>12) Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (Cimicifuga or Actaea racemosa). J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;139:302-10.</p> <p>13) Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, von SB. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. Menopause. 2007;14(1):89-96.</p> <p>14) Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007;45(3):143-54.</p> <p>Expertenbrief No 51 der SGGG (2018)</p> <p>HMPC Assessment report: <i>“In some early pharmacological experiments CR extracts exhibited organ specific effects, which resembled effects caused by oestrogen. This is not supported by newer evidence. Knowledge and experimental data are not consistent enough to characterise CR as a so-called selective oestrogen receptor modulator (SERM). Furthermore,</i></p>	

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<i>dopaminergic effects and serotonin-binding properties could be responsible for reduction of vasomotor and psychological symptoms under treatment with CR preparations."</i>	
Langversion, Kapitel 1.4.3	Studien mit Phytoöstrogenen und Cimicifuga wurden wegen östrogenartigen Wirkungen aus dem Review ausgeschlossen.	Studien mit Phytoöstrogenen und Cimicifuga wurden wegen postulierter östrogenartiger Wirkungen aus dem Review ausgeschlossen.	Die ursprüngliche Formulierung erweckt den Eindruck, dass in den Studien tatsächlich östrogenartige Wirkungen aufgetreten wären, was zumindest für Cimicifuga nicht zutreffend ist.	2. NICE-Zitat wurde entfernt. DVO Leitlinie ist aktueller Stand und ist bereits in der aktuellen Version zitiert.
Langversion, Kapitel 1.4.3	Allerdings sind bei Johanniskraut Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bekannt, zum Beispiel mit Tamoxifen, Docetaxel, Antikoagulantien und Antikonvulsiva.	Allerdings sind bei Johanniskraut Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bekannt, zum Beispiel mit Tamoxifen , Docetaxel, Antikoagulantien und Midazolam. Das Interaktionspotential ist abhängig von der Johanniskrautdosis und dem Hyperforingehalt.	Es sind keinerlei Interaktionen zwischen Johanniskraut und Tamoxifen bekannt - nicht einmal durch case reports beschriebene (0 Treffer bei Literaturrecherche, Stand 19.11.2018). Die für Johanniskraut bekannten und klinisch unbedingt zu berücksichtigenden Interaktionen sind in der offiziellen Johanniskraut-Monographie der Europäischen Arzneimittelbehörde festgehalten und werden in den offiziellen Fachinformationen der Präparate übernommen und ggfs. ergänzt. Eine Wechselwirkung mit Tamoxifen gehört nicht zu den für Johanniskraut bekannten und gelisteten Wechselwirkungen (15-16).	Wird so umgesetzt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>Auch in den Tamoxifen-Fachinformationen findet sich kein Hinweis auf Interaktionen mit Johanniskraut (17). Falls ein rein theoretisches Wechselwirkungspotential über CYP3A4-Induktion in Erwägung gezogen worden sein sollte, so dürfte dieses über den gesteigerten Metabolismus zum aktiven Metaboliten Endoxifen theoretisch die Tamoxifenwirkung verbessern (18).</p> <p>Was das Interaktionspotential mit Midazolam betrifft, sollte beachtet werden, dass es sich bei den Benzodiazepinen um eine sehr große Gruppe von Substanzen handelt, die lediglich durch einen gemeinsamen Wirkmechanismus charakterisiert sind. Der Metabolismus und die pharmakokinetischen Eigenschaften (ADME) sind jedoch sehr unterschiedlich. Während für Midazolam CYP-basierte Interaktionen nachgewiesen sind, ist der Metabolismus anderer Benzodiazepine wie zum Beispiel Temazepam, Lorazepam und Oxacepam von CYP-Isoenzymen unabhängig, so dass CYP-basierte Interaktionen nicht möglich sind. In Arzneimittelinteraktionsdatenbanken wie MediQ (19) werden die drei letztgenannten Benzodiazepine sogar ausdrücklich empfohlen, falls es bei Midazolam zu Interaktionen kommt.</p>	

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>Zu beachten ist auch, dass Interaktionen primär für hochdosierte und Hyperforin-reiche Johanniskrautextrakte ein Problem darstellen, während Hyperforin-arme Extrakte keine relevanten Wechselwirkungen aufwiesen (20-22).</p> <p>Die Gruppe der Antikonvulsiva ist groß und etliche Antikonvulsiva weisen kein Wechselwirkungspotential mit Johanniskraut auf. Daher die Spezifizierung auf tatsächlich bekannte und gelistete Wechselwirkungen innerhalb dieser Gruppe (15, 22).</p> <p>Literatur: 15) Community Herbal Monograph on Hypericum perforatum L., Herba. Well-established medicinal use [Internet]. 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2010/01/WC500059145.pdf. 16) Fachinformation Johanniskraut-ratiopharm 425 mg, Januar 2017 17) Musterfachinformation Tamoxifencitrat [Internet]. 2015 [cited 04.07.2017]. Available from: https://sunset-clause.dimdi.de/muster/O9b59fc22f0a34cf7a8fb53b59eee5096.pdf. 18) Pickartz S, Beer AM, Mueck AO. Klimakterische Beschwerden von</p>	

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>Patientinnen mit Brustkrebs. Einsatz einer Fixkombination aus Traubensilberkerze und Johanniskraut auch bei Tamoxifen-Behandlung möglich. gyne. 2017;5:42-43.</p> <p>19) MedIQ: http://www.mediq.ch/comments/midazolam-und-johanniskraut</p> <p>20) Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klammt S, Mundkowski RG, Miekisch W, et al. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62(1):29-36.</p> <p>21) Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Mundkowski RG, Uehleke B, Klammt S, Sievers H, et al. No clinically relevant CYP3A induction after St. John's wort with low hyperforin content in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(1):81-7.</p> <p>22) ESCOP Monographs. Hyperici herba. St. John's Wort [Internet]. 2018.</p>	
Langversion, Kapitel 1.6 Leitlinienreport	Level of Evidence 1a	Das Evidenzniveau sollte im Vergleich zur angegebenen Literaturquelle überprüft werden.	Eine Änderung in LoE 1b ist vertretbar. Es liegt ein RCT vor, keine Metaanalyse bzw. Systematischer Review.	Es wurde eine Änderung in LoE 1b vorgenommen. Es liegt ein RCT vor, keine Metaanalyse bzw.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Kapitel 5.2.4				Systematischer Review.
Langversion, Kapitel 1.6 Leitlinienreport, Kapitel 9	Frauen mit symptomatischer urogenitaler Atrophie soll die Anwendung von Befeuchtungs-, Gleitmitteln alleine oder zusammen mit einer vaginalen ET angeboten werden.	Die Empfehlung sollte im Hinblick auf die angegebene Literaturquelle (NICE-Guideline) überprüft werden. Insbesondere sollte die Rangfolge der anzubietenden Therapieoptionen im Vergleich zur Behandlungs-Hierarchie in der angegebenen Literaturquelle überprüft werden.		Literatur wurde bereits ergänzt.
Langversion, Kapitel 1.6 Leitlinienreport, Kapitel 9	Mitchell, CM, Reed, SD, Diem, S, Larson JC, Newton, KM, Ensrud, KE, LaCroix, AZ, Caan, B, Guthrie, KA, Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms, JAMA Intern Med, doi :10.1001/jamainternmed.2018.0116, published online March 19,2018	Die Literaturangaben zur urogenitalen Atrophie sollten gegenüber den diesbezüglich im Leitlinienreport angegebenen Literaturquellen auf Konsistenz überprüft werden. Falls über die NICE-Leitlinie hinaus zusätzliche Daten in die Empfehlungen zur urogenitalen Atrophie eingeflossen sind, sollten diese im Text der Leitlinie bewertet und diskutiert werden.	Frauen mit symptomatischer vaginaler Trockenheit sollen darüber informiert werden, dass Befeuchtungs- und Gleitmittel alleine oder zusammen mit einer vaginalen Östrogenanwendung eingesetzt werden können. In einer aktuellen Studie (Mitchell) hat sich kein signifikanter Unterschied zwischen vaginaler Östrogentablette (10 µg) plus Placebo-Gel, vaginaler Placebotablette plus speziellem Vaginalgleitmittel sowie vaginaler Placebotablette plus Placebo-Gel gezeigt. Jede Form der Behandlung hat vulvovaginale Beschwerden wie Juckreiz, Schmerzen, Trockenheit, Irritation oder Schmerzen bei Penetration gelindert, auch unabhängig davon, dass nur die	Literatur wurde ergänzt. Der Fließtext wurde modifiziert.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>Östrogenbehandlung einen Einfluss auf den Reifungsindex der Vaginalepithelzellen und auf den pH-Wert hatte. Frauen sollen ihrer Vorliebe entsprechend behandelt werden.</p> <p>Wenn Östrogene vaginal angewendet werden, sind Östriol-haltige Präparate zu bevorzugen. Bei der vaginal-topischen Anwendung von Östradiol werden mit der Creme pro Gramm 0,1 mg zugeführt, die zu relevanten systemisch wirksamen Östradiolspiegeln führen können. Diese hohen Dosierungen sind zu vermeiden. (s. Kapitel 9 Pharmakologie und Substanzen)</p>	
Langversion, Kapitel 1.6 Leitlinienreport, Kapitel 9	Literaturrecherche	Die Literaturgrundlage zur Ableitung der Empfehlungen zur Behandlung der Urogenitalen Atrophie in Kapitel 1.6 sollte auf Basis der methodischen Vorgaben überprüft werden.		Die Literatur ist wegen ihrer Aktualität und Relevanz ergänzt worden, so wie auch andere aktuelle Reviews oder RCTs mit aufgenommen wurden.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Langversion, Kapitel 1.6 Leitlinienreport , Kapitel 5.2.4	Es fehlt eine Literaturangabe zu der Empfehlung	Mitchell, CM et al. JAMA March 2018	Die Studie hat zu einer Änderung des Statements geführt	Die Literaturangabe ist bereits im Literaturverzeichnis enthalten. Bei der Empfehlung ist aktuell lediglich die NICE Guideline genannt. Mitchell et al. wurde ergänzt
Langversion, Kapitel 1.6 Leitlinienreport , Kapitel 9	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 <u>LLA</u>	Literaturstelle ergänzen: Mitchell CM et al., JAMA March 2018	Siehe Langversion	Wurde zitiert.
Langversion, Kapitel 1.7	Auch wenn diese meist harmlos sind, sollten Blutungsstörungen Anlass für eine Konsultation des Gynäkologen sein	Frauen sollen der Frauenärzt*in bei dem Kontrolltermin nach 3 Monaten über Zwischenblutungen berichten. Wenn Blutungsstörungen nach 3 Monaten auftreten, sollten sie sofort ihre Gynäkolog*in aufsuchen.	Original-Text NICE: Explain to women with a uterus that unscheduled vaginal bleeding is a common side-effect of HRT within the first 3 months of treatment but should be reported at the 3-month review appointment, or promptly if it occurs after the first 3 months (see recommendations on endometrial	Die vorgeschlagene Änderung wurde aufgenommen, die Langversion entsprechend ergänzt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			cancer in the NICE guideline on suspected cancer).	
Langversion, Kapitel 1.7	Unter lokaler ET soll keine routinemäßigen Vaginalsonographie zur Messung der Endometriumdicke durchgeführt werden (s. S3 Leitlinie Endometriumkarzinom, AWMF-Registernummer 032-034).	Dieser Satz kommt nun zweimal vor, in Kap 1.6 und Kap 1.7 Vielleicht sollte doch eine Empfehlung daraus werden in Kap 1.6?		Der doppelt zitierte Satz in Kap. 1.6 wurde gestrichen. Eine eigene Empfehlung erscheint nicht notwendig.
Langversion, Kapitel 2.1	Patientinnen sollten vor einer systemischen ET/EPT darüber informiert werden, dass diese zum Auftreten oder zur Verschlechterung einer Harninkontinenz führen kann. Empfehlungsgrad A, LOE 1a	Patientinnen sollen vor einer systemischen ET/EPT darüber informiert werden, dass diese zum Auftreten oder zur Verschlechterung einer Harninkontinenz führen kann	Empfehlungsgrad und LOE erfordern sollen, nicht sollten	Wird so umgesetzt.
Langversion, Kapitel 2.1	Postmenopausalen Patientinnen mit Harninkontinenz sollten Beckenbodentraining und eine vaginale ET angeboten werden.	Postmenopausalen Patientinnen mit Harninkontinenz sollen Beckenbodentraining und eine vaginale ET angeboten werden.	Empfehlungsgrad und LOE erfordern sollen, nicht sollten	Wird so umgesetzt.
Langversion, Kapitel 3.3	Allerdings findet diese Meta-Analyse unterschiedliche Effekte bei Frauen, die innerhalb der ersten 10 Jahre mit einer HRT begonnen haben oder später, wie sie sich schon in der WHI und in einer früheren Meta-Analyse zu den Altersgruppen unter und über 60 Jahren bei Beginn einer HRT andeuteten (Boardman et al. 2015, Manson et al. 2013, Salpeter et al. 2006). Danach geht eine HRT, die in den ersten 10 Jahren der Postmenopause begonnen wurde, mit einer verminderten Mortalität und	Bzgl. der Wirkung zu 3.3 koronare Herzkrankheiten sollte ein 2. Statement formuliert werden, dass bei differenzierter Betrachtung innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren nach der Menopause eine HRT einen günstigen Einfluss auf die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat. Dieses Statement entspricht der Darstellung im Fließtext.		Die WHI zeigt für die orale EPT einen Null-Effekt bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse in den ersten 10 J. nach der Menopause bzw. für 50-60-jährige, aber

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
	geringeren koronaren Ereignisrate einher. Allerdings wird nicht zwischen einer ET und einer EPT unterschieden.			<p>keinen günstigen Einfluss, und bei Beginn in höherem Alter eine Risikoerhöhung.</p> <p>Nur mit oraler ET ist in einer Subgruppenanalyse dieser Altersgruppe eine Risikosenkung gezeigt worden, was aber entsprechend einer posthoc Subgruppenanalyse keinen beweisenden Charakter hat. Es wird kritisch darauf hingewiesen, dass ein Großteil der ET-Anwenderinnen gar nicht die ET mit dem WHI-Beginn begonnen haben, sondern bereits</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>nach Ovariektomie viele Jahre auf ET waren und die kritische Phase einer Neueinstellung nicht in die Zeit der WHI fiel.</p> <p>DOPS ist aus einer Reihe von Gründen nicht geeignet, einen günstigen Effekt nachzuweisen, aber deutet zumindest bei Beginn einer ET oder EPT auf keinen negativen kardiovaskulären Einfluss hin.</p> <p>Meta-Analysen, die ET und EPT kombinieren, sind ungeeignet, weil sie ET nutzen, um für EPT auch einen günstigen</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>Einfluss zu suggerieren.</p> <p>Der obige Zusatz ist eine sinnvolle Ergänzung für das praktische Handeln.</p> <p>Die Empfehlung wurde ergänzt: „Frauen sollen darüber informiert werden, dass eine EPT das kardiovaskuläre Risiko nicht oder nur geringfügig erhöht bzw. eine ET das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht oder verringert. Unter Berücksichtigung dieser Evidenz und der Risiken für Thromboembolien und ischämische Schlaganfälle ist eine HRT</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				zur Prävention der Koronaren Herzkrankheit ungeeignet und sollte zur Behandlung klimakterischer Beschwerden vor dem 60. Lebensjahr begonnen werden.“
Langversion, Kapitel 4 Leitlinienreport Kapitel 9	Nice wird doppelt zitiert, DVO-Leitlinie dafür vergessen	Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen- S-III Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V., 2017; http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017	Statt 2. Nice-Zitat	2. NICE-Zitat wurde entfernt. DVO Leitlinie ist aktueller Stand und ist bereits in der aktuellen Version zitiert.
Langversion, Kapitel 5	Frauen in der Peri- und Postmenopause sollten darüber beraten werden, dass es unklar ist, ob eine HRT vor dem 65. Lebensjahr das Demenzrisiko beeinflusst. Bei Empfehlungsgrad A	Harmonisierung von Text und Empfehlungsgrad: A`= soll, B= sollte	Siehe eigener Vorspann und Empfehlungen der AWMF	Wird so umgesetzt..
Langversion, Kapitel 5 und		Anpassung an AWMF-Regelwerk: A`= soll, B= sollte. Statement: keine Empfehlungsstärke. Möglichst in 1 Kernempfehlungskasten nicht mischen: Empfehlung(en) und Statement (s)	Regelwerk der AWMF	Wird so umgesetzt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Kapitel 7 Leitlinienreport Kapitel 5.2.4				
Langversion, Kapitel 6.2	<p>„Die Langzeitanwendung einer kontinuierlich-kombinierten HRT > 6 Jahre bzw. > 10 Jahre kann zu einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko führen.“</p> <p>„Die Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten HRT kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen.“</p>	<p>„Die Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten HRT kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen.“</p> <p>Kritisch zu sehen ist, dass dieses Statement auf die gesamte kontinuierlich kombinierte HRT extrapoliert wurde: Die langzeitige Anwendung einer kontinuierlich kombinierten HRT > 6 bzw. >10 Jahre kann zu einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko führen. Dieses Statement steht im Widerspruch zu den Darstellungen im Fließtext.</p> <p>Insbesondere kann die Formulierung in 6.2, dass bei kontinuierlicher Anwendung von Estradiol mit Progesteron und Dydrogesteron ein erhöhtes Endometriumkarzinom-Risiko bestehen kann, nicht akzeptiert werden. Sie ist durch keine Studie mit ausreichender statistischer Power und Evidenz belegt. Der Verweis auf die E3N-Studie kann nicht als Begründung dieser Aussage herangezogen werden, da in dieser Studie die Art der Anwendung, die Dosis und die Dauer der Gestagentherapie nicht dokumentiert ist. Die Adaptation dieser Formulierung aus der S3-Leitlinie</p>	<p>JAMA. 1996 Feb 7;275(5):370-5. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial.</p> <p>OBJECTIVE: To report the histological findings of the endometrium of postmenopausal women who were randomized to receive placebo, estrogen only, or one of three estrogen plus progestin (E+P) regimens in the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.</p> <p>DESIGN: A 3-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled trial.</p> <p>PARTICIPANTS: A total of 596 postmenopausal women aged 45 through 64 years without contraindication to hormone therapy.</p> <p>INTERVENTION: Participants were randomized and stratified in equal numbers to one of the following</p>	<p>Das Statement steht nicht im Widerspruch zum Fließtext. Die Formulierung, kann...erhöhen ...' entspricht in beiden Fällen den zitierten Studiendaten. Das Evidenzniveau der Studien wurde in beiden Statements korrekt angegeben (LoE 4 bzw. LoE 3). Es ist korrekt, dass die Studiendaten nicht ausreichen, um den Nachweis eines erhöhten Endometriumk</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
		<p>zum Endometriumkarzinom ist keine ausreichende Begründung. Falsche Darstellungen in anderen S3-Leitlinien sollten nicht durch Repetition in weiteren Leitlinien verfestigt werden.</p> <p>Für unsere S3-Leitlinie ist die E3N Studie nicht geeignet, wegen des fehlenden Evidenzlevel. Sie erfüllt überhaupt nicht die Anforderungen der AWMF an die Datenqualität, welche für eine S3 Leitlinie gefordert wird. Diese Studie kann allenfalls im Fließtext erwähnt werden und muss dort in jedem Fall hinsichtlich ihrer Limitation kommentiert werden.</p> <p>Die am besten belegten Daten zu diesem Thema bietet die PEPI-Studie. Die Ergebnisse sind hinlänglich seit rund 20 Jahren bekannt. Aus diesen Daten lässt sich ablesen, dass im Rahmen des Zeitverlaufs über 3 Jahre unter einer sequenziellen Anwendung von Progesteron klinisch und histologisch das Risiko für ein Endometriumkarzinom nicht angestiegen ist. Für eine längerfristige Anwendung bietet auch diese Studie leider keine Daten. Eine Studie mit gleicher Datenqualität zu einer kontinuierlich kombinierten Therapie mit Estradiol und Progesteron oder Dydrogesteron gibt es nicht.</p> <p>Aus dem Fehlen solcher Daten darf in unserer S3-Leitlinie kein Statement abgeleitet werden, das suggeriert, dass unter den gebotenen Abwägung eine entsprechende Therapie mit einem wie auch immer erhöhten Risiko für Endometriumkarzinome verbunden ist. Ein</p>	<p>treatments in 28-day cycles: placebo, 0.625 mg/d of conjugated equine estrogens (CEE), 0.625 mg/d of CEE plus 10 mg/d of medroxyprogesterone acetate (MPA) for the first 12 days, 0.625 mg/d of CEE plus 2.5 mg/d of MPA, or 0.625 mg/d of CEE plus 200 mg/d of micronized progesterone (MP) for the first 12 days.</p> <p>OUTCOME MEASURE: Histology of endometrium collected at baseline, annual, or unscheduled visits by biopsy, curettage, or hysterectomy.</p> <p>ANALYSIS: Intention to treat.</p> <p>RESULTS: During follow-up women assigned to estrogen alone were more likely to develop simple (cystic), complex (adenomatous), or atypical hyperplasia than those given placebo (27.7% vs 0.8%, 22.7% vs 0.8%, and 11.8% vs 0%, respectively) for the same types of hyperplasia (P < .001). Participants administered one of the three E+P regimens had similar rates of hyperplasia as those given placebo (P = .16). The occurrence of hyperplasia was distributed evenly across the 3 years of the trial. Women taking estrogens alone also had more unscheduled biopsies (66.4% vs 8.4%; P < .001) and curettages (17.6% vs 0.8%; P < .001) than women receiving placebo. The number of surgical procedures was similar for women receiving placebo</p>	<p>arzinomrisikos in beiden Anwendungsszenarien (Progesteron/Dydrogesteron bzw. kontinuierlich-kombinierte HRT > 6 bzw. > 10 Jahre) zu erbringen. Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko sind jedoch in der Literatur in mehreren Studien gegeben. Daher ist die Formulierung ‚...kann...erhöhen...‘ mit Angabe des entsprechenden niedrigen LoE in beiden Fällen korrekt. Es besteht keine Notwendigkeit die Statements zu ändern.</p> <p>Es ist nicht korrekt, dass</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
		<p>solches Statement verstößt gegen die Regularien zur Erstellung von S3-Leitlinien, da es nicht Daten-basiert ist. Das Statement soll darauf hinweisen, dass bei einer langfristigen Anwendung (>5 Jahre) die Sicherheit einer solchen Therapie hinsichtlich eines Endometriumkarzinoms nicht belegt ist.</p> <p>Wir erwarten, dass die genannten Formulierungen geändert werden und im Fließtext eine entsprechende Erläuterung zu dieser Problematik unter Berücksichtigung der qualitativ guten Studien formuliert wird. Eine umfassende Literaturrecherche zu diesem Thema „Endometrium“ ist angefügt.</p>	<p>and women receiving the E+P regimens (P = .38). Of the 45 women with complex (adenomatous) or atypical hyperplasia, study medications were discontinued in all, and the biopsy results of 34 (94%) of 36 women with hyperplasia reverted to normal with progestin therapy. The remainder had dilatation and curettage (n = 2) or hysterectomy with (n = 2) or without (n = 6) prior medical therapy, or refused further biopsies (n = 1). One woman developed adenocarcinoma of the endometrium while receiving placebo.</p> <p>CONCLUSIONS: At a dosage of 0.625 mg, the daily administration of CEE enhanced the development of endometrial hyperplasia. Combining CEE with cyclic or continuous MPA or cyclic MP protected the endometrium from hyperplastic changes associated with estrogen-only therapy.</p>	<p>für S3-Leitlinien Studien ‚...nicht geeignet...‘ sind. Dies ist ein Missverständnis. S3 bedeutet, dass die vorhandene Literatur systematisch und nach einer definierten Suchstrategie untersucht wird und dann die aufgefundenen Literaturstellen nach einem vorgegebenen Schema beurteilt werden. Jegliche Evidenz kann daher Grundlage eines Statements sein, bis hin zu einer Expertenmeinung. Es muss nur sichergestellt und</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>nachvollziehbar sein, dass und wie gesucht wurde und dass und wie die Evidenz beurteilt wurde. In einer S3-Leitlinie werden NICHT nur prospektiv-randomisierte Studien berücksichtigt, sondern die beste vorhandene Evidenz, was auch immer diese ist. Daher ist natürlich auch die E3N-Studie als Entscheidungsgrundlage grundsätzlich für eine S3-Leitlinie geeignet. Es besteht keine Notwendigkeit die Statements zu ändern.</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>Die Kritik ist methodisch nicht zulässig. Die PEPI-Studie ist nicht geeignet die Sicherheit einer sequenziell-kombinierten HRT mit mikronisiertem Progesteron nachzuweisen. In die erwähnte PEPI-Studie wurden insgesamt 596 Frauen eingeschlossen . Die Studie hatte 5 Arme und die Studiendauer betrug 3 Jahre (siehe Abstract unten). In lediglich einem Studienarm wurde mikronisiertes Progesteron untersucht, mithin bei < 150 Frauen. Aufgrund der geringen</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>Mächtigkeit dieser Subgruppe ist daher die PEPI-Studie nicht geeignet ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko unter einer HRT mit mikronisiertem Progesteron nachzuweisen oder ein erhöhtes Risiko auszuschließen.</p> <p>Ergänzung im Fließtext: „In der vor 20 Jahren publizierten PEPI-Studie wurden die endometrialen Effekte unterschiedlicher HRT-Regime untersucht (The Writing Group for the PEPI Trial 1996). In die</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>Studie wurden insgesamt 596 postmenopausale Frauen eingeschlossen . Die Studie hatte 5 Arme und die Studiendauer betrug 3 Jahre. In lediglich einem Studienarm wurde mikronisiertes Progesteron untersucht, mithin bei < 150 Frauen. Eine signifikante Erhöhung der Rate an Endometriumhyperplasien gegenüber Placebo wurde im Studienarm mit 0,625 mg CEE, nicht jedoch in den 3 Studienarmen mit einer EPT (CEE+10mg MPA für 12 Tage/Monat; CEE+2,5mg</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				MPA für 12 Tage/Monat; CEE+200mg mikronisiertes Progesteron für 12 Tage/Monat) gefunden. Aufgrund der geringen Mächtigkeit der Subgruppen ist die PEPI-Studie nicht geeignet ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko unter einer HRT mit mikronisiertem Progesteron nachzuweisen oder ein erhöhtes Risiko auszuschließen.
Langversion, Kapitel 6.2	Evidenzbasiertes Statement „Die Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten HRT kann das	Streichung des Statements	Das Statement basiert auf nur einer Beobachtungsstudie (E3N ¹), bei der <u>wesentliche Risikofaktoren</u> für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms <u>nicht bekannt</u> sind bzw. nicht berücksichtigt wurden.	Die unterschiedlichen Interpretationsmöglichkeiten der E3N-Studie

1. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of Endometrial Cancer Associated With Different Hormone Replacement Therapies in the E3N Cohort, 1992-2008. Am J Epidemiol. 2014;180:508-17.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
	Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms erhöhen.“		<p>Weder das Anwendungsregime noch die Dosierung des Gestagens sind bekannt. Die in der Studie erwähnten 022,5 Tage/Monat wurden nur von gesunden Frauen evaluiert. Frauen mit einem Endometriumkarzinom wurden im Studienverlauf ausgeschlossen und erhielten den abschließenden Fragebogen nicht. Auch die Östrogendosierung bleibt undefiniert. Innerhalb des Follow-up wurde zudem häufig die Therapie gewechselt. Wie viele Frauen mit Uterus von einer Östrogenmonotherapie auf eine kombinierte HRT mit Progesteron umgestellt wurden, wird nicht aufgeführt. Auch wäre der Histologietyp (Hormon-abhängig/-unabhängig) für eine entsprechende Adjustierung wichtig.</p> <p>Die Autoren der E3N-Studie kamen zu dem Schluss, dass mikronisiertes Progesteron in der in Frankreich üblichen Dosierung/Frequenz nicht ausreichend für den Endometriumschutz sein könnte. Fachgesellschaften wie die Internationale² und Nordamerikanische³ Menopause Gesellschaft machten eine unzureichende Dosierung bzw.</p>	<p>sind nachvollziehbar. Die Formulierung, kann...erhöhen ...' entspricht jedoch den zitierten Studiendaten. Das Evidenzniveau der E3N-Studie wurde in dem Statement korrekt angegeben (LoE 3) und erlaubt daher dem Leser eine entsprechende Einschätzung des Evidenzniveaus. Es ist korrekt, dass die Studiendaten nicht ausreichen, um den Nachweis eines erhöhten Endometriumk</p>

2. Baber RJ et al and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19(2):109–150.

3. North American Menopause Society. Scientific Background Report for the 2017: Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Verfügbar unter <http://www.menopause.org/docs/2017-scientific-background>. Stand Mai 2018

er Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
		<p>mangelnde Compliance für das erhöhte Endometriumkarzinomrisiko in der E3N-Studie verantwortlich.</p> <p>Eine Erhöhung des Endometriumkarzinomrisikos durch Progesteron/Dydrogesteron wurde zudem nur nach einer Langzeitanwendung von >5 Jahren beobachtet. Das geht nicht aus dem Statement hervor. Die Langzeitanwendung einer HRT wird in der Leitlinie bereits in separaten Statements als möglicher Risikofaktor erläutert (kontinuierlich >6 Jahre, sequenziell >5 Jahre).</p> <p>2015 wurde ein systematischer Review zur endometrialen Sicherheit von Progesteron veröffentlicht⁴. Geprüft wurden alle verfügbaren Daten zu Progesteron, inklusive der E3N-Studie. Die Autoren (auch Mitglieder der Leitlinienkommission) kamen zu folgendem Schluss: „Oral appliziertes mikronisiertes Progesteron bietet einen Endometriumschutz, wenn es sequenziell für 12–14 Tage/Monat in einer Dosierung von 200 mg/Tag für bis zu fünf Jahre angewendet wird“. Zur kontinuierlichen Anwendung</p>	<p>arzinomrisikos zu erbringen. Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko sind jedoch aufgrund der EN-Studie gegeben. Der folgende Hinweis: ‚Fachgesellschaften wie die Internationale¹³ und Nordamerikanischeⁱ Menopause Gesellschaft machten eine unzureichende Dosierung bzw. mangelnde Compliance für das erhöhte Endometriumkarzinomrisiko in der E3N-Studie verantwortlich.‘</p>

er Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
		<p>konnte keine konkrete Aussage gemacht werden.</p> <p>Eine der umfangreichsten Studien zur Endometriumsicherheit der HRT, die US-amerikanische PEPI-Studie⁵, in der insgesamt 875 Frauen über 3 Jahre behandelt wurden, beinhaltete die orale Gabe von 200 mg Progesteron täglich an 12 Tagen je Monat*. Mit dieser Form des Gestagenzusatzes sowie mit sequenzieller oder kontinuierlicher Zugabe von Medroxyprogesteronacetat wurden ähnlich geringe Häufigkeiten von Endometriumhyperplasien wie unter Placebo gefunden (1 - 4 % der Frauen), während die 3-jährige alleinige Östrogenanwendung bei 62 % der Frauen zu solchen Hyperplasien führte.</p> <p>Schließlich wurde vor kurzem eine Studie mit hohem Evidenzgrad veröffentlicht, die dem Statement widerspricht. Die Replenish-Studie^{6**} – eine Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie – belegt die</p>	<p>beruht auf reiner Spekulation. Die Sicherheit einer sequenziell kombinierten oder auch kontinuierlich kombinierten HT mit mikronisiertem Progesteron wurde bisher in keiner Studie erbracht. Daher ist die Formulierung ...kann...erhöhen...') mit Angabe des entsprechenden niedrigen LoE in beiden Fällen korrekt.</p> <p>Die PEPI-Studie ist nicht geeignet die</p>

er Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
		<p>endometriale Sicherheit einer kontinuierlich-kombinierten Anwendung von Progesteron gemäß behördlicher Anforderungen (EMA^{7***} und FDA^{8****}) für die Zulassung neuer HRT-Präparate. Auch liegen ältere Studien zur nahezu kontinuierlichen Anwendung von Progesteron vor^{9,10,11,12}.</p> <p>Fazit: Das Statement sollte gestrichen werden, da</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) bei der E3N-Studie das Anwendungsregime (kontinuierlich/sequenziell) nicht bekannt ist 2) bei der E3N-Studie wichtige Risikofaktoren, wie die 	<p>Sicherheit einer sequenziell-kombinierten HRT mit mikronisiertem Progesteron nachzuweisen. In die erwähnte PEPI-Studie wurden insgesamt 596 Frauen eingeschlossen. Die Studie hatte 5 Arme und die Studiendauer betrug 3 Jahre.</p>

CLINICAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP): Clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of women in postmenopausal women. London, 13 October 2005; Doc. Ref. EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1; verfügbar unter https://www.ema.europa.eu/en/GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003348.pdf

and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Estrogen Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms — Recommendations for Clinical Studies. Washington, DC: US Food and Drug Administration; 2018, verfügbar unter <https://www.fda.gov/oc/ohrt/guidance-compliance-regulatory-information/guidances/ucm071643.pdf>.

Greimers R et al: Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Menopausa* 2003; 10: 13-15.

Greimers R et al: Endometrial tolerance of long-term combined hormone replacement therapy: analysis of the cell cycle. In: von Hertth H, ed. Hormone replacement therapy: standardized or individually adapted doses? Proc of a Special Symposium held at the 7th Meeting of the International Menopause Society, Berlin, Germany, 1998. *Menopausa* 1998; 5: 47-52.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
			<p>Dosierung von Progesteron und Östrogen nicht genannt werden</p> <p>3) im Statement keine Angaben zur Therapiedauer gemacht wird und eine längere Anwendungsdauer bereits in anderen Statements der Leitlinie als möglicher Risikofaktor genannt werden</p> <p>aktuelle Literatur nicht berücksichtigt wurde^{4,6}</p>	<p>In lediglich einem Studienarm wurde mikronisiertes Progesteron untersucht, mithin bei <150 Frauen. Aufgrund der geringen Mächtigkeit dieser Subgruppe ist daher die PEPI-Studie nicht geeignet ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko unter einer HRT mit mikronisiertem Progesteron nachzuweisen oder ein erhöhtes Risiko auszuschließen.</p> <p>Ich schlage die folgende Ergänzung des Fließtextes vor: ,In der vor 20 Jahren publizierten PEPI-Studie</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>wurden die endometrialen Effekte unterschiedlicher HRT-Regime untersucht (The Writing Group for the PEPI Trial 1996). In die Studie wurden insgesamt 596 postmenopausale Frauen eingeschlossen. Die Studie hatte 5 Arme und die Studiendauer betrug 3 Jahre. In lediglich einem Studienarm wurde mikronisiertes Progesteron untersucht, mithin bei <150 Frauen. Eine signifikante Erhöhung der Rate an Endometriumhyperplasien gegenüber Plazebo wurde</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>im Studienarm mit 0,625 mg CEE, nicht jedoch in den 3 Studienarmen mit einer EPT (CEE+10mg MPA für 12 Tage/Monat; CEE+2,5mg MPA für 12 Tage/Monat; CEE+200mg mikronisiertes Progesteron für 12 Tage/Monat) gefunden. Aufgrund der geringen Mächtigkeit der Subgruppen ist die PEPI-Studie nicht geeignet ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko unter einer HRT mit mikronisiertem Progesteron nachzuweisen oder ein erhöhtes Risiko auszuschließen.</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>Die erwähnte Studie (Referenz #6: Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. A 17beta-Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. 2018;132:161-70) ist aus meiner Sicht zu berücksichtigen, was bisher nicht der Fall war. Die Studie belegt die endometriale Sicherheit einer kontinuierlich-kombinierten HT mit Östradiol und Progesteron, allerdings nur über 12 Monate und</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>nur in einer Dosierung von 0,25-1 mg Östradiol/Tag und 50-100 mg Progesteron/Tag.</p> <p>Dies entspricht auch unserem Statement (Konsultationsfassung, S. 94):</p> <p>„Eine kontinuierlich-kombinierte HRT mit <5 Jahren Anwendungsdauer kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.“</p> <p>Ich schlage folgende Ergänzung des Fließtextes vor:</p> <p>In der REPLENISH-Studie, einer randomisierten Phase III-Studie an 1845</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>Frauen mit vasomotorischen Symptomen, wurde die endometriale Sicherheit einer kontinuierlich-kombinierten HT mit oral verabreichtem Östradiol und oral verabreichtem Progesteron über einen Zeitraum von 12 Monaten untersucht (Lobo et al. 2018). Die Studie belegt die endometriale Sicherheit einer kontinuierlich kombinierten HT mit Östradiol und Progesteron, allerdings nur über 12 Monate und nur in einer Dosierung von</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				0,25-1 mg Östradiol/Tag und 50-100 mg Progesteron/Tag.
Langversion, Kapitel 6.3	„Frauen, die eine HRT erwägen, sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine ET bzw. EPT das Ovarialkarzinomrisiko erhöhen können. Die Wirkung kann bereits bei Anwendungszeiten von unter 5 Jahren auftreten und reduziert sich nach Absetzen der Therapie.“	Zum Ovarialkarzinom sollten differenziert die Risiken dargestellt werden. Die verallgemeinerte Darstellung in der Empfehlung 6.3 verleitet zu einer Überbewertung des Risikos. Es gibt keine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen histologischen Entitäten. Zumindest eine Benennung des absoluten Risikos sollte benannt werden: Die Risikoerhöhung ist selten bis sehr selten (<1:10'000 Anwendungsjahre).	Zumindest eine Benennung des absoluten Risikos sollte benannt werden: Die Risikoerhöhung ist selten bis sehr selten (<1:10'000 Anwendungsjahre).	Das Ovarialkarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die in den meisten Fällen tödlich verläuft. Daher ist die Gefahr einer Überbewertung des Risikos geringer einzuschätzen als die Gefahr einer völligen Ignorierung dieses Risikos in der täglichen Praxis der fachärztlichen Aufklärung über die Vor- und Nachteile einer ET. Auch die möglicherweise unterschiedlichen Risikokonstellationen

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>tion bzgl. der histologischen Subtypen des Ovarialkarzinoms rechtfertigt keine Änderung des Statements.</p> <p>Hinsichtlich der histologischen Subtypen gibt es im Fließtext die folgende Passage: „Es fanden sich allerdings deutliche Unterschiede für histologische Subtypen. Eindeutige Risikoerhöhungen fanden sich nur bei serösen (RR 1,53; 95% CI, 1,40 – 1,66, $p < 0,001$) und endometrioiden (RR 1,42; 95% CI, 1,20 – 1,67, $p < 0,001$) Karzinomen.</p> <p>Eine Ergänzung des</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				<p>Fließtextes hinsichtlich der Absolutzahlen der Risikoerhöhung ist jedoch gerechtfertigt: „Das erhöhte Risiko in Absolutzahlen beträgt 1:1000 nach 5 Jahren HRT bzw. 1:600 nach 10 Jahren HRT (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015).“</p>
Langversion, Kapitel 6.3.1	nach einem medianen Follow-up von 19,1 Jahren	Nur eine Frage: Ist das richtig, 19,1 Jahre?		<p>Ist richtig. “A total of 150 patients (n = 75, AHT; n = 75, control) were randomly assigned from 1990 to 1995 from 19 centers in the United Kingdom, Spain, and Hungary; all patients were</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				included in intention-to-treat analyses. The median follow-up in alive patients is currently 19.1 years.”
Langversion, Kapitel 8.4 und 8.5	<p>Kapitel 8.4 und 8.5 Beispiel: Östrogene beeinflussen die Kollagenbildung (Brincat MP 2000) und können somit Alterungsprozesse der Haut verlangsamen. Hiervon profitieren am ehesten jene Frauen, die ein hohes individuelles Risiko für eine rasche Hautalterung aufweisen.</p>	<p>Diese beiden Kapitel sollten wegen defizitärer Datenlage gestrichen werden. Zumindest dürfen keine unzulässigen Schlüsse gezogen werden.</p>	<p>Sie beruhen fast ausschließlich auf experimentellen Studien. Die LoEs sind 4-5, und es werden unzulässige Schlussfolgerungen daraus gezogen. Beispiel: Gibt es einen Beleg für diesen Satz: Hiervon profitieren am ehesten jene Frauen, die ein hohes individuelles Risiko für eine rasche Hautalterung aufweisen?</p>	<p>Aufgrund der defizitären Datenlage wurde das Kapitel bewusst allgemein gehalten ohne separate Statements bzw. Empfehlungen. Im Fließtext der Langversion wurden Zitate/Belege – sofern vorhanden – aufgeführt. Der Satz „Hiervon profitieren am ehesten jene Frauen, die ein hohes individuelles Risiko für eine</p>

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				rasche Hautalterung aufweisen.“ wurde gestrichen, da es dazu kein Zitat gibt.
Langversion, Kapitel 9.2.5 und 9.3.4	Kade / Besins	DR. KADE / BESINS	Der richtige Name des Unternehmens lautet DR. KADE / BESINS Pharma GmbH	Wurde entsprechend geändert.
Langversion, Kapitel 9.2.5	Estriol 2 mg Fem JENAPHARM	Bitte nehmen Sie das Produkt aus der Tabelle raus	Das Produkt ist seit Januar 2018 nicht mehr in DE verfügbar	Wurde gelöscht.
Langversion, Kapitel 9.2.5	Climopax Mono 0,625 mg / - 1,25 mg von Pfizer Pharma	Bitte nehmen Sie das Produkt aus der Tabelle raus	Das Produkt ist seit 2017 nicht mehr in DE verfügbar	Wurde gelöscht.
Langversion, Kapitel 9.2.5	Presomen 28 / 0,3 mg von Mylan Healthcare	Bitte nehmen Sie das Produkt aus der Tabelle raus	Das Produkt ist seit 2017 nicht mehr in DE verfügbar	Wurde gelöscht.
Langversion,	Estradot® 25/ -37,5/ -50/ -75/ -100	Bitte nehmen Sie das Produkt aus der Tabelle raus	Das Produkt ist seit Januar 2018 nicht mehr in DE verfügbar	Wurde gelöscht.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Kapitel 9.2.5	Mikrogramm/24 Stunden von Novartis Pharma			
Langversion, Kapitel 9.3.4	Climopax® 0,625 mg/5 mg Pfizer Pharma	Bitte nehmen Sie das Produkt aus der Tabelle raus	Das Produkt ist seit April 2016 nicht mehr in DE verfügbar	Wurde gelöscht.
Langversion, Kapitel 9.3.4	Klimonorm®	Bitte nehmen Sie das Produkt aus der Tabelle raus	Vertrieb wurde am 01.03.2018 eingestellt	Wurde gelöscht.
Langversion, Kapitel 9.3.4	Utrogest®; Dosis: 100 mg	Dosis: 100 mg, 200 mg	Seit 07/2017 steht Utrogest® auch mit 200 mg auf dem DE Markt zur Verfügung	Wurde ergänzt.
Langversion, Kapitel 9.3.4		Bitte fügen Sie Utrogest® Luteal 200 mg von DR. KADE / BESINS zu den zwei Präparaten bei der vaginalen Gabe ein	Seit 07/2018 steht Utrogest® Luteal 200 mg Weichkapseln zur vaginalen Anwendung auf dem DE Markt zur Verfügung	Wurde ergänzt.
Langversion, Kapitel 10	Nutzen durch Verbesserung der Lebensqualität im Zusammenhang mit u.a. vasomotorischen Beschwerden, Vaginalatrophie, rezidivierenden Harnwegsinfekten, Harninkontinenz, Frakturen sowie Schäden durch Erhöhung der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit, zerebralen Insulten, Phlebothrombose/Embolie, Gallenwegserkrankungen, Demenz und Krebserkrankungen.	Nutzen durch Verbesserung der Lebensqualität im Zusammenhang mit u.a. vasomotorischen Beschwerden, Vaginalatrophie, rezidivierenden Harnwegsinfekten, Harninkontinenz (vaginale ET), Frakturen sowie Schäden durch Erhöhung der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit, zerebralen Insulten, Phlebothrombose/Embolie, Gallenwegserkrankungen, Harninkontinenz (orale HRT), Demenz und Krebserkrankungen.	Kapitel Urogynäkologie dieser LL: Eine systemische HT erhöht das Risiko für Harninkontinenz, eine vaginale ET kann Harninkontinenz verbessern	Differenzierung zwischen oraler HRT und vaginaler ET wurde ergänzt.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Langversion, Kapitel 10	Risiko für Schlaganfall und Thromboembolien bei transdermaler Gabe 0	<p>Zumindest ein Fragezeichen hinter die 0 oder ein Sternchen mit der Erläuterung, dass die Beobachtungsstudien keinen Beweischarakter haben.</p> <p>Eine einfache Null sieht zudem unprofessionell aus. Besser würde eine absolute Zahl mit Vertrauensintervall aussehen, wie es sie für die orale Therapie auch gibt.</p>	<p>Sind die Belege wirklich ausreichend, um ein Risiko für Thromboembolien und Schlaganfälle vollständig auszuschließen? Das ist zu gewagt auf der Basis von Beobachtungsstudien (Canocio, Renoux und Sweetland für Thromboembolie, Mohammed und Renoux für Schlaganfälle).</p> <p>Zitat aus unserer LL Kapitel 3: Vor dem Hintergrund dieses beachtlichen Risikos einer oralen HRT sind Beobachtungsstudien zu transdermalen Applikationsformen vielversprechend, aber ohne Beweischarakter.</p> <p>Und wenn Sie es trotzdem so schreiben wollen, könnten Sie auch die Reduktion des Risikos für Gallenwegserkrankungen eintragen, RR 1.17 statt RR 1.74 (Liu 2008).</p>	Für eine transdermale ET mit der üblichen Dosis von bis zu 50 µg/Tag haben Beobachtungsstudien keinen Einfluss auf das Risiko für „Koronare Herzkrankheit“, „Schlaganfall“ oder „Venöse Thromboembolien“ gezeigt, siehe Kapitel 3.
Langversion, Kapitel V Leitlinienreport Kapitel 9	26 Seiten Literaturangaben, die auch bereits in der Langversion aufgeführt sind	Hier löschen	Doppelt aufgeführte Literaturangaben sind überflüssig.	Literaturangaben sind sowohl in der Langversion als auch im Leitlinienreport erforderlich, da beide Dokumente eigenständig verwendet

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
				werden können.
Leitlinienreport				
Leitlinie nreport , Kapitel 2.3	Resultat der Abstimmungen, die in elektronischer Form durchgeführt wurde: Es haben sich insgesamt 19 Mandatsträger beteiligt: 14 haben für HRT gestimmt, 2 für HT, 2 für MHT.	Bitte ergänzen hinter MHT: darunter die DEGAM	Kenntlichmachung des Votums ist unserer Fachgesellschaft wichtig	Wird so umgesetzt.
Leitlinie nreport , Kapitel 5.1.1	5.1 Ergebnisse für die Outcomes Niedergeschlagenheit, Angst, muskuloskelettale Symptome und Häufigkeit des Sexualverkehrs	5.1 Ergebnisse für die Outcomes Vasomotorische Beschwerden, Niedergeschlagenheit, Angst, muskuloskelettale Symptome und Häufigkeit des Sexualverkehrs	Warum wurden die vasomotorischen Beschwerden nicht erwähnt? NICE erwähnt sie auch nicht an dieser Stelle, aber hat in den Anhängen eine Netzwerkanalyse dazu gemacht, auf die das Essener Institut überhaupt nicht eingeht Vermutlich sind aber Veränderungen zu diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich bzw. sinnvoll	Richtig. Da „vasomotorische Beschwerden“ in diesem Zusammenhang weder von NICE noch vom Essener Institut erwähnt werden, ist ein nachträgliches Hinzufügen nicht sinnvoll.
Leitlinie nreport , Kapitel 5.2.4	Hier wurde Fließtext zum Thema Mamma-Ca zwischen die Statements kopiert	Vermutlich versehentlich – daher löschen		Der Fließtext wurde nicht versehentlich eingefügt. Er ist Begründung für das Statement.

Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort zu Kommentar
Leitlinie nreport , Kapitel 5.2.4	Hier wurde Fließtext zum Thema Endometrium-Ca zwischen die Statements kopiert	Vermutlich versehentlich – daher löschen		Der Fließtext wurde nicht versehentlich eingefügt. Er ist Begründung für das Statement.
Leitlinie nreport , Kapitel 5.2.4	Hier wurde Fließtext zum Thema Ovarial-Ca zwischen die Statements kopiert	Vermutlich versehentlich – daher löschen		Der Fließtext wurde nicht versehentlich eingefügt. Er ist Begründung für das Statement.
Leitlinie nreport , Kapitel 5.2.4	Hier wurde Fließtext zum Thema Kolorektale Karzinome zwischen die Statements kopiert	Vermutlich versehentlich – daher löschen 90		Der Fließtext wurde nicht versehentlich eingefügt. Er ist Begründung für das Statement.

*Das Vorhandensein einer Estrogenmonogruppe und die Anwendungsdauer von 3 Jahren erlaubt eine ausreichend gepowerte statistische Auswertung mit einer kleineren Stichprobengröße (ca. 180 pro Behandlungsarm) als es von der EMA** bei einer 12-monatigen Behandlung mit nur einer Placebo-Gruppe gefordert wird (ca. 300 pro Behandlungsarm).

** Studie mit insgesamt 1835 postmenopausalen Frauen über 12 Monate. 415 Frauen bekamen eine Kombination aus 1 mg Estradiol und 100 mg Progesteron kontinuierlich, während 151 Frauen der Placebogruppe zugeteilt wurden. Nach einjähriger kontinuierlicher Anwendung war in beiden Gruppen weder eine Endometriumhyperplasie noch ein Endometriumkarzinom festgestellt worden.

*** Anforderungen der EMA für Studien zur endometrialen Sicherheit neuer HRT-Produkte: Inzidenz einer Endometriumhyperplasie < 2% nach 1 Jahr der Anwendung; d.h. der obere Grenzbereich eines 2-seitigen 95% Konfidenzintervalls sollte 2% nicht überschreiten; auf Basis einer vermuteten Inzidenz von 0,26% unter Placebo wurde eine Stichprobengröße von ca. 300 Frauen berechnet, um eine Power von 80 zu erzielen

**** Anforderungen der FDA für Studien zur endometrialen Sicherheit neuer HRT-Produkte: Hyperplasie-Rate $\leq 1\%$; der obere Grenzbereich eines 2-seitigen 95% Konfidenzintervalls sollte 4% nicht überschreiten.

1. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of Endometrial Cancer Associated With Different Hormone Replacement Therapies in the E3N Cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol.* 2014;180:508-17.
2. Baber RJ et al and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19(2):109–150.
3. North American Menopause Society. Scientific Background Report for the 2017: Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Verfügbar unter <http://www.menopause.org/docs/2017-scientific-background>. Stand Mai 2018
4. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric.* 2016; 19:316-28.
5. Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 275:370-75.
6. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. A 17beta-Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018;132:161-70.
7. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP): Clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. London, 13 October 2005; Doc. Ref. EMEA/CHMP/021/97 Rev. 1; verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003348.pdf
8. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms — Recommendations for Clinical Evaluation. 2003. Stand Mai 2018, verfügbar unter <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071643.pdf>.
9. Gillet JY, Andre G, Faguer B et al: Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturitas* 1994; 19:103-15.
10. Foidart JM, Dombrowicz D, Greimers R et al: Endometrial tolerance of long-term combined hormone replacement therapy: analysis of the cell cycle. In: von Schoultz B; Christiansen C, Hormone replacement therapy: standardized or individually adapted doses ? Proc of a Special Symposium held at the 7th International Congress on the Menopause, Stockholm, June 1993, Parthenon Publishing Group, London, New York, 1993; 47-58.
11. Foidart JM, Dombrowicz D, Roelandt L et al: Impact on the endometrium of hormone replacement with combined progesterone and percutaneous oestradiol. In: Christiansen C, Riis B, Proceedings of 4th International Symposium on Osteoporosis, Hong-Kong, 1993. Danmark: Aalborg ApS, 1993; 331-3.
12. Marengo M, Rodriguez Vidal D, Gil Deza E: Hormonal replacement therapy. Evaluation of a novel 25 days regimen with percutaneous estradiol and micronized oral progesterone. 8th International Congress on the Menopause. 3 - 7 November 1996, Sydney. Abstract P299.
13. Baber RJ et al and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19(2):109–150.

14. North American Menopause Society. Scientific Background Report for the 2017: Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Verfügbar unter <http://www.menopause.org/docs/2017-scientific-background>. Stand Mai 2018

6.1 Zustimmung der Fachgesellschaften

Folgende Fachgesellschaften stimmten der endgültigen Version der Leitlinie schriftlich zu:

		Liegt eine schriftliche Zustimmung vor?
1.	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der DKG und der DGGG	Ja
2.	Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB)	Ja
3.	Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Ja
4.	D·A·CH-Gesellschaft Herz-Kreislauf-Prävention	Ja
5.	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Ja
6.	Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)	Ja
7.	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	Ja
8.	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)	Ja
9.	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Ja
10.	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Ja
11.	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Ja
12.	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Ja
13.	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Ja
14.	Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP)	Ja
15.	Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)	Ja
16.	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)	Ja
17.	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Ja
18.	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	Siehe AGO
19.	Deutsche Menopause Gesellschaft (DMG)	Ja
20.	Dachverband Osteologie (DVO)	Ja
21.	European Menopause and Andropause Society (EMAS)	*

22.	Frauenselbsthilfe nach Krebs	Ja
23.	Gesellschaft für Phytotherapie (GPT)	Ja (Sondervotum)
24.	International Menopause Society (IMS)	*
25.	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)	Ja

* Von der European Menopause and Andropause Society (EMAS) und der International Menopause Society (IMS) liegen passive Zustimmungen vor.

7 Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenskonflikten

7.1 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

Die DGGG stellte für die Erarbeitung der Leitlinie finanzielle Mittel zur Verfügung. Diese wurden für die Evidenzrecherchen des Essener Forschungsinstituts für Medizinmanagement GmbH (EsFoMed), Reisekosten und Moderatorenhonorare eingesetzt.

Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Weitere umfangreiche Arbeiten der Koordinatoren, Mandatsträger* und Experten* erfolgten ehrenamtlich.

7.2 Offenlegung, Bewertung und Umgang mit Interessenskonflikten

An alle Teilnehmer* an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das „AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 8.2.2010) verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich in vollem Umfang in Tabelle 8.

Die Angaben wurden zunächst vom Leitlinienkoordinator geprüft.

Besondere Beachtung fanden die Angaben über Kontakte zur Pharmaindustrie bzw. Herstellern von Diagnostika mit direktem Bezug zu dem Leitlinieninhalt.

Für die Leitlinie inhaltlich relevante Fachgesellschaften wurden im Rahmen des ersten Steuergruppentreffens am 11.03.2015 in Frankfurt konsentiert.

Folgende Fachgesellschaften waren initial bei der Anmeldung für die Leitlinienerstellung vorgesehen:

- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)
- Women's Health Coalition (WHC) (existiert nicht mehr)
- Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung der Frau (ÄGGF)
- NATUM e.V. (Naturheilkunde, Komplementärmedizin, Akupunktur und Umweltmedizin in der Frauenheilkunde)
- Board für Pränatal- und Geburtsmedizin
- Vereinigung der Hebammenlehrer e. V. AG

Diese Fachgesellschaften wurden im Rahmen des ersten Steuergruppentreffens nicht als inhaltlich relevant konsentiert.

Auf dem Ersten Konsensustreffen am 19.07.2016 in Frankfurt am Main präsentierte der Leitlinienkoordinator seine anonymisierte Auswertung der Interessenkonflikterklärungen. Keiner der Mandatsträger* bewertete die Angaben als bedeutsame Interessenkonflikte für die Mitwirkung an der Überarbeitung der Leitlinie. Im Nachgang zu dem Konsensustreffen nahm der Leitlinienkoordinator Kontakt mit den Mandatsträgern* auf, die Angaben zu Interessenkonflikten gemacht haben. Es wurde dann in jedem Einzelfall geklärt, ob ein Interessenkonflikt generell oder partiell besteht und entschieden, ob ein Zurücktreten vom Abstimmungsrecht des Mandatsträgers* erforderlich ist. Nach erneuter Prüfung der Interessenkonflikte durch Frau Dr. Nothacker (AWMF) sowie Frau Prof. Baum (interessenkonfliktfrei) wurde eine definitive Entscheidung über die Abstimmungsrechte getroffen. Mit diesem Vorgehen waren alle anwesenden Mandatsträger* und Experten* einverstanden. Im Rahmen einer Telefonkonferenz am 02.02.2017 wurde von den Teilnehmern* beschlossen, dass die Definition eines cut offs, d.h. einer Summe aus Zuwendungen ab der ein Interessenkonflikt als relevant angesehen wird, nicht sinnvoll ist. Es bestand Übereinstimmung darüber, dass die Interessenkonflikte offengelegt werden sollten, aber daraus kein genereller Ausschluss aus dem Abstimmungsprozess resultieren sollte. Bei der darauffolgenden Telefonkonferenz am 13.02.2017 wurde nach Diskussion in der Steuergruppe mit Frau Dr. Nothacker und Frau Prof. Baum beschlossen, dass die Interessenkonflikte durch die Angabe von Produkten der Firmen zu denen beraten bzw. referiert wurde, konkretisiert werden. Der Ausschluss von einer Fragestellung erfolgte, wenn das Produkt Gegenstand der Fragestellung ist.

Es bestand Einvernehmen darüber, dass Experten* kein Abstimmungsrecht haben. Der Leitlinienkoordinator hatte keine Interessenkonflikte mit Bezug zur Leitlinie. Aufgrund seiner Koordinatorenfunktion verzichtete er auf sein Abstimmungsrecht.

Es wurden schließlich zu sämtlichen Statements und Empfehlungen zwei Abstimmungen durchgeführt. Am 26.04.2017 wurden die ersten Statements und Empfehlungen im Rahmen des zweiten Konsensustreffens abgestimmt. An der ersten geheimen schriftlichen Abstimmung nahmen alle Mandatsträger* teil. Die zweite Abstimmung erfolgte unter Enthaltung der Mandatsträger* mit Interessenkonflikten. Die fünf Mandatsträger*, die Angaben gemacht haben, aus denen hervorgeht, dass honorierte Aktivitäten mit Bezug zur Fragestellung der Leitlinie vorliegen, wurden jeweils von der zweiten Abstimmung ausgeschlossen. Gültig war die Abstimmungsrunde mit Ausschluss der Mandatsträger* mit Interessenskonflikt. Weitere Statements und Empfehlungen bzw. wiederholte Abstimmungsrunden nach Modifikation von Statements und Empfehlungen wurden analog online über das Umfragesystem Survey Monkey® abgestimmt.

Tabelle 8: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachtertä- tigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungst- ätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autoren- schaften ²	Finanzielle Zuwendun- gen (Dritt- mittel) ³	Eigentümer- interesse an Arzneimittel n/ Medizin- produkten ⁴	Besitz von Geschäfts- anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Bezieh- ungen ⁶	Mitglied- schaft Fachge- sellschaf- ten/ Berufs- verbände ⁷	Politische, wissen- schaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegen- wärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
Dr. C. Albring	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. E. Baum	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Dr. M. Beckermann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. K. Bühling	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. G. Emons	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. T. Gudermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. P. Hadji	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. B. Imthurn	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein

	Berater- bzw. Gutachtertä- tigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungst- ätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autoren- schaften ²	Finanzielle Zuwendun- gen (Dritt- mittel) ³	Eigentümer- interesse an Arzneimittel- n/ Medizin- produkten ⁴	Besitz von Geschäfts- anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Bezieh- ungen ⁶	Mitglied- schaft Fachge- sellschaf- ten/ Berufs- verbände ⁷	Politische, wissen- schaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegen- wärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
PD Dr. E. C. Inwald	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. L. Kiesel	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. D. Klemperer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Dr. P. Klose	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Dr. K. König	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. S. Krüger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. J. Langhorst	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. M. Leitzmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. A. Ludolph	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Dritt- mittel) ³	Eigentümer- interesse an Arzneimittel- n/ Medizin- produkten ⁴	Besitz von Geschäfts- anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitglied- schaft Fachge- sellschaf- ten/ Berufs- verbände ⁷	Politische, wissen- schaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegen- wärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
Prof. Dr. D. Lüftner	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Fr. D. Müller	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. J. Neulen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Dr. M. Nothacker	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. O. Ortmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. E. Petri (verstorben am 21.09.2019)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Dr. H. Prautzsch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. V. Regitz-Zagrosek	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Dr. K. Schaudig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

	Berater- bzw. Gutachtertä- tigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungst- ätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autoren- schaften ²	Finanzielle Zuwendun- gen (Dritt- mittel) ³	Eigentümer- interesse an Arzneimittel- n/ Medizin- produkten ⁴	Besitz von Geschäfts- anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Bezieh- ungen ⁶	Mitglied- schaft Fachge- sellschaf- ten/ Berufs- verbände ⁷	Politische, wissen- schaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegen- wärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
Prof. Dr. F. Schütz	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Dr. A. Schwenkhagen	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. T. Strowitzki	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. P. Stute	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. B. Taute	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. C. Tempfer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. C. von Arnim	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. L. Wildt	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. E. Windler	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) ³	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/ Medizinprodukten ⁴	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Beziehungen ⁶	Mitgliedschaft Fachgesellschaften/ Berufsverbände ⁷	Politische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegenwärtiger und frühere Arbeitgeber (<3 Jahren)
---	---	--	---	--	--------------------------------------	--	--	---

- 1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- 2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- 3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern* der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- 4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)
- 5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
- 6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft
- 7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger* im Rahmen der Leitlinienentwicklung
- 8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

8 Verbreitung und Implementierung

Die abgestimmten Statements und Empfehlungen der Leitlinie mit Stand der Konsultationsfassung (Oktober 2018) wurden auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018 am 31.10.2018 vorgestellt. Als weitere Maßnahmen zur Verbreitung und Implementierung sind anschließend folgende Aktivitäten geplant:

- Erarbeitung einer englischsprachigen Kurzfassung
- Publikation der Leitlinien-Dokumente auf den Internetseiten der DGGG und weiterer beteiligter Fachgesellschaften und Organisationen
- Presseinformation
- Publikation der Leitlinie in einschlägigen Fachzeitschriften
- bundesweite Fortbildungsveranstaltungen

9 Literaturverzeichnis

Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261> (Zugriff am 31.07.2018)

Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017, AWMF Registernummer: 043/044, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044I_S3_Harnwegsinfektionen.pdf (Zugriff am: 31.07.2018).

Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau, Langversion 2015, AWMF Registernummer: 015/005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015_005I_S2e_Belastungsinkontinenz_2013-07.pdf (Zugriff am: 31.07.2018)

Urinary incontinence in women: management, Clinical guideline Published: 11 September 2013, [nice.org.uk/guidance/cg171](http://www.nice.org.uk/guidance/cg171) (Zugriff am 31.07.2018)

S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Langfassung 2. Auflage, 2015, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005I_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf (Zugriff am 31.07.2018)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Zugriff am: 31.07.2018)

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>, (Zugriff am 31.07.2018)

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Ständige Kommission Leitlinien. AWMF Regelwerk „Leitlinien“. 2012 06.07.2017; 1. Aufl. 2012:[Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien.awmf-regelwerk.html>].

Literatur Kapitel 1

Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause* 2015; 22:674-684.

Avis, NE, Crawford, SL, Greendale, G, Bromberger, JT, Everson-Rose, SA, Old, EB, Hess, R, Joffe, H, Kravitz, HM, Tepper, PG, Thurston, RC. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition, *JAMA Intern Med.* 2015, 175(4), 531-9

Avis, NE, Colvin, A, Bromberger, JT, Hess, R, Matthews, KA, Ory, M, Schocken, M. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in an multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN), *Neurology* 2009, 72(21) 1850-7

Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial *Menopause.* 2012 Jul; 19(7):749-59. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.

Baber R. The hot flush: symptom of menopause or sign of disease? *Climacteric* 2017 Aug; 20(4):291-292.

Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008;199 (5):455-66.

Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, Gunjal S, Farrell AM, Miller VM, Murad MH. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2017 Mar; 55(3):702-711.

Daley, A, Stokes-Lampard, H, Thomas, H, MacArthur, C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* November 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD006108.pub4

Dodin, S, Blanchet, C, Marc, I, Ernst, E, Wu, T, Vaillancourt, C, Paquette, J, Maunsell, E. Acupuncture for menopausal hot flushes, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* , July 2013, DOI: 10.1002/14651858.CD007410.pub2

Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, Hunter MS, Kieffer JM, Stuver MM, Gerritsma MA, Menke-Pluymers MB, Plaisier PW, Rijna H, Lopes Cardozo AM, Timmers G, van der Meij S, van der Veen H, Bijker N, de Widt-Levert LM, Geenen MM, Heuff G, van Dulken EJ, Boven E, Aaronson NK. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial, *J Clin Oncol.* 2012 Nov 20; 30(33):4124-33. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8525. Epub 2012 Oct 8.

Duffy, OK, Iverson, L, Hannaford, PC. The impact and management of symptoms experienced at midlife: a community-based study of women in north-east Scotland, *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012, 119, 554-64

Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, Oliver-Williams C, Muka, T. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms. A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA 2016, 315(23) 2554-63

FSRH Guideline: Contraception for Women Aged Over 40 Years 2017. <http://www.fsrh.org/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>

Gaudard, AM, de Souza SS, Puga M, Marjoribanks, J, da Silva, E, Torloni, MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms, The Cochrane Database of Systematic Reviews, 1August 2016, DOI: 10.1002/14651858.CD010407.pub2

Ghazanfarpour N, Sadeghi R, Roudsari RL, Khadivzadeh T, Khorsand I, Afiat M, Ezmaeilizadeh, M. Effekts of flaxseed and Hypericum perforatum on hot flash, vaginal atrophy, and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systemativ review and meta-analysis, Avicenna J Phytomed 2016; 6 (3) 273-83

Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007;45(3):143-54.

Hirschberg AL, Edlund M, Svane G, Azavedo E, Skoog L, von SB. An isopropanolic extract of black cohosh does not increase mammographic breast density or breast cell proliferation in postmenopausal women. Menopause. 2007;14(1):89-96.

Hunter MS, Hardy, C, Norton S, Griffiths A, Study protocol of a multicenter randomized controlled trial of self-help cognitive behaviour therapy for working women with menopausal symptoms (Menos@Work), Maturitas 2016 Oct, 92: 186-92

Leach, MJ, Moore, V, Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms, The Cochrane Database of Systematic Reviews, September 2012, DOI: 10.1002/14651858.CD007244.pub2

Lee HW, Choi J, Lee YJ, Kil KJ, Lee MS, Ginseng for managing menopausal women's health, A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials, Medicine 2016, 95:38 (e4914)

Leon-Ferre RA, Majithia N, Loprinzi CL. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. Cancer Treat Rev. 2017 Jan; 52:82-90.

Lethaby, A, Marjoribanks, J, Kronenberg, F, Roberts, H, Eden, J, Brown, J, Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms, The Cochrane Database of Systematic Reviews, March 2013, DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4

Liu YR, Jiang YL, Huang RQ, Yang JY, Xiao BK, Dong JX, Hypericum perforatum L. preparations for menopause: a meta-analysis for efficiacy and safety. Climacteric 2014, 17, 325-35

MacLennan, A, Broadbent JL, Lester, S, Morre, V, Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. The Cochrane Database of Systematic Reviews October 2004, DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2

Mann E, Smith MJ, Hellier J, Balabanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA, Hunter MS, Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):309-18. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70364-3. Epub 2012 Feb 15.

Mitchell, CM, Reed, SD, Diem, S, Larson JC, Newton, KM, Ensrud, KE, LaCroix, AZ, Caan, B, Guthrie, KA, Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vaginal Symptoms, *JAMA intern Med*, doi:10.1001/jamainternmed.2018.0116, published online March 19,2018

Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Fachinetti F, Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol, *Gynecological Endocrinology*, 2005, 20(1) 30-5

Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmers R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*. 2011;18(4):366-75.

Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P, Management of Menopause-Related Symptoms, *Evid Rep Technol Assess* 2005, 120, p12

NICE Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>

Rada, G, Capurro, D, Pantoja, T, Corbalan, J, Moreno, G, Letelier, LM, Vera, C, Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer, The Cochrane Database of Systematic Reviews, September 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD004923.pub2

Roberts H, Safety of herbal medicinal products in women with breast cancer. *Maturitas* 2010;66(4):363-369

Saensak, S, Vutyavanich, T, Somboonporn, W, Srisurapranont, M, Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms, The Cochrane Database of Systematic Reviews July 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD008582.pub2

Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA, Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment Effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017 Sep; 124(10):1514-1523.

Scheffers, SC, Armstrong, C, Cantineau, AIP, Farquhar, C, Jordan, V, Dehydroepiandrosterone for Women in the peri- and postmenopausal phase, The Cochrane Database of Systematic Reviews January 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD011066.pub2

Somboornporn, W, Bell, RJ, Davis, SR, Testosterone for peri- and postmenopausal women, The Cochrane Database of Systematic Reviews October 2005, DOI: 10.1002/14651858.CD004509.pub2

van Driel CM, Stuursma A, Schroevers MJ, Mourits MJ, de Bock GH, Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2018 Mar 15. doi: 10.1111/1471-0528.15153

Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. Support Care Cancer. 2007;15(8):913-21.

Weidner, K, Richter, J, Bittner, A, Stöbel-Richter, Y, Brähler, E, Klimakterische Beschwerden über die Lebensspanne? Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage in der deutschen Allgemeinbevölkerung, Psychother Psych Med 2012, Georg Thieme Verlag Stuttgart, ISSN 0937-2032, Doi <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1311561>

Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*). J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;139:302-10.

Zhu, X, Liew, Y, Liu, ZL, Chinese herbal medicine for menopausal symptoms, The Cochrane Database of Systematic Reviews, March 2016, DOI:10.1002/14651858 CD009023 pub.2

Literatur Kapitel 2

Andersson KE, CR Chapple, L Cardozo, F Cruz, C Gratzke, KS Lee, C Tannenbaum, AL Wein Pharmacological treatment of urinary incontinence. Incontinence – 5th Int Consult on Incont ICUD-EAU 2013 pp.625-728

Arbeitskreis "Krankenhaus- & Praxishygiene" der AWMF Working Group 'Hospital & Practice Hygiene' of AWMF Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/007.09/2015.

Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. J Urol 2013; 190: 1981-1989

Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2012

Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G et al :Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. Menopause 2004;11:49-56

Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive Effekt of an estradiol-releasing vaginal ring(Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1072-79

Lucas MG, Bosch RJL, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, Neisius A, de Ridder DJMK Tubaro A, Turner WH, Pickard RS. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol* 2012; 62:1130-1142

Lüthje P, Brauner H, Ramos NL, Övregaard A, Regine Gläser et al Estrogen Supports Urothelial Defense Mechanisms. *Sci Transl Med* 2013;190 (5):190ra80-190ra80

Lüthje P, Al Hirschberg, A Brauner Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas* 2014; 77(1): 32-36

NICE Guideline: Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health September 2013

Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD005131.

Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause – a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124(6): 1147-56

Raz R, Stamm WE A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6

Reisenauer C, Muche-Borowski C, Anthuber C, Finas D, Fink T, et al: Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau. AWMF 015/005 2013

Robinson D, Cardozo L, Milsom I et al: Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2014 ; 33(7):1086-91

Wagenlehner F, Schmiemann G, Fünfstück R, Helbig S, Hofmann W, Hoyme U et al Interdisziplinäre S3 Leitlinie zur Prävention und Management unkomplizierter und erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - Epidemiologie, Diagnostik, Therapie 2017 AWMF-Register-Nr. 043/044

Wang C, JW Symington, E Ma, B Cao, IU Mysorekar Estrogenic modulation of uropathogenic *Escherichia coli* in fection pathogenesis in a murine menopause model. *Infect Immunity* 2013; 81(3): 733-739

Literatur Kapitel 3

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen

in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712

Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342

Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel-Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10. doi:10.1002/14651858.cd002229.pub4

Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:340-345

Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–845

Cherry N, McNamee R, Heagerty A, Kitchener H, Hannaford P. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG*. 2014;121:700-705

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–1580

Gu H, Zhao X, Zhao X, Yang Y, Lv X (2014) Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis. *Menopause* 2014; 21:1204–1210

Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hopkins PN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Neal-Perry G, Santoro N, Taylor HS, Vittinghoff E, Yan M, Hodis HN. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:249-260

Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Criqui MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J, WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425–2434

Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N, Stanczyk FZ, Selzer RH, Azen SP; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*. 2016;374:1221-1231

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. 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: 605–613.

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-534

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368

Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*. 2016;374:803-806

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J; WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. [JAMA](#). 2017 Sep 12;318(10):927-938

Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:680-690

Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Prokop LJ, Montori VM, Faubion SS, Murad MH (2015) Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J ClinEndocrinol Metab* 2015. 100:4012–4020

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333

Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477

Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: Effekt of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-554

Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29:2031–2041

Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2277-2286

The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *The Women's Health Initiative Study Group.* 1998;19:61-109

Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics -- 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85–151

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J: Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019 Jan 9;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810

Literatur Kapitel 4

Hadji P, Klein S, Gothe H, Haussler B, Kless T, Schmidt T, et al. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Deutsches Arzteblatt international.* 2013;110(4):52-7.

NICE Guidelines Menopause: diagnosis and management Nov. 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>: Bagger 2004, Banks 2004, Barrett-Connor 2003, Engel 2011, Heiss 2008, Høidrup 1999, Honkanen 2000, Hundrup 2004, Huopio 2000, LaCroix 2011, Lafferty 1994, Manson 2013, Maxim 1995, Melton III 1993, Middleton 2007, Paganini-Hill 1991, Paganini-Hill 2005, Prentice 2009, Randell 2002, Tuppurainen 1995, Yates 2004

Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M, British Menopause S, Women's Health C. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause international.* 2013;19(2):59-68.

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und Männern. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V., 2017, AWMF-Register-Nr.: 183/001

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2002;288(3):321-33.

Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2891-7.

de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric : the journal of the International Menopause Society. 2013;16(3):316-37.

Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev. 2002;23(4):529-39.

Women's Health Initiative Steering Committee. (2004) Effekts of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. J Am Med Assoc 291, 1701-1712

Yu X, Zhou S, Wang J, Zhang Q, Hou J, Zhu L, He Y, Zhao J, Zhong S. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Breast Cancer. 2017 Sep;24(5):643-657. doi: 10.1007/s12282-017-0789-5. Epub 2017 Jun 10.

Literatur Kapitel 5

Bove,R., Secor,E., Chibnik,L.B., Barnes,L.L., Schneider,J.A., Bennett,D.A., De Jager,P.L., Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women, Neurology, 82, 222-229, 2014

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de

Fillenbaum,G.G., Hanlon,J.T., Landerman,L.R., Schmader,K.E., Impact of estrogen use on decline in cognitive function in a representative sample of older community-resident women, American Journal of Epidemiology, 153, 137-144, 2001

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 Feb 1;75(2):149-157

Kang,J.H., Weuve,J., Grodstein,F., Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women, *Neurology*, 63, 101-107, 2004

Kawas,C., Resnick,S., Morrison,A., Brookmeyer,R., Corrada,M., Zonderman,A., Bacal,C., Lingle,D.D., Metter,E., A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging.[Erratum appears in *Neurology* 1998 Aug;51(2):654], *Neurology*, 48, 1517-1521, 1997

Khoo,S.K., O'Neill,S., Byrne,G., King,R., Travers,C., Tripcony,L., Postmenopausal hormone therapy and cognition: Effects of timing and treatment type, *Climacteric*, 13, 259-264, 2010

Kornstein SG, Pedersen RD, Holland PJ, et al. Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patients with recurrent major depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: analysis of data from the PREVENT study. *J Clin Psychiatry* 2014;75(1):62-8.

Manson,J.E., Chlebowski,R.T., Stefanick,M.L., Aragaki,A.K., Rossouw,J.E., Prentice,R.L., Anderson,G., Howard,B.V., Thomson,C.A., LaCroix,A.Z., Wactawski-Wende,J., Jackson,R.D., Limacher,M., Margolis,K.L., Wassertheil-Smoller,S., Beresford,S.A., Cauley,J.A., Eaton,C.B., Gass,M., Hsia,J., Johnson,K.C., Kooperberg,C., Kuller,L.H., Lewis,C.E., Liu,S., Martin,L.W., Ockene,J.K., O'Sullivan,M.J., Powell,L.H., Simon,M.S., VanHorn L., Vitolins,M.Z., Wallace,R.B., Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials, *JAMA*, 310, 1353-1368, 2013

Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>

Mitchell,J.L., Cruickshanks,K.J., Klein,B.E., Palta,M., Nondahl,D.M., Postmenopausal hormone therapy and its association with cognitive impairment, *Archives of Internal Medicine*, 163, 2485-2490, 2003

Petitti,D.B., Crooks,V.C., Chiu,V., Buckwalter,J.G., Chui,H.C., Incidence of dementia in long-term hormone users, *American Journal of Epidemiology*, 167, 692-700, 2008

Rasgon,N.L., Geist,C.L., Kenna,H.A., Wroolie,T.E., Williams,K.E., Silverman,D.H., Prospective randomized trial to assess Effects of continuing hormone therapy on cerebral function in postmenopausal women at risk for dementia, *PLoS ONE* [Electronic Resource], 9, e89095-, 2014

Ryan,J., Carriere,I., Scali,J., Ritchie,K., Ancelin,M.L., Life-time estrogen exposure and cognitive functioning in later life, *Psychoneuroendocrinology*, 34, 287-298, 2009

Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19(3):257 -71.

Shao,H., Breitner,J.C., Whitmer,R.A., Wang,J., Hayden,K., Wengreen,H., Corcoran,C., Tschanz,J., Norton,M., Munger,R., Welsh-Bohmer,K., Zandi,P.P., Cache,County,I, Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study, *Neurology*, 79, 1846-1852, 2012

Tang,M.X., Jacobs,D., Stern,Y., Marder,K., Schofield,P., Gurland,B., Andrews,H., Mayeux,R., Effekt of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease, *Lancet*, 348, 429-432, 1996

Whitmer,R.A., Quesenberry,Jr, Zhou,J., Yaffe,K., Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited, *Annals of Neurology*, 69, 163-169, 2011

Literatur Kapitel 6:

Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, Bakken K, Gavrilyuk O, Overvad K, Tjonneland A, Olsen A, Fournier A, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N, Sacerdote C, Krogh V, Bendinelli B, Tumino R, Panico S, Bergmann M, Schuetze M, van Duijnhoven FJB, Bueno-de-Mesquita H, Onland-Moret NC, van Gils CH, Amiano P, Barricarte A, Chirlaque MD, Molina-Montes ME, Redondo ML, Duell EJ, Khaw KT, Wareham N, Rinaldi S, Fedirko V, Mouw T, Michaud DS, Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-1403.

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol.* 2016 Mar;127(3):e93-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000001351.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner RL, Brzyski RG, Caan BJ. Effekts of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with a hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-1712.

Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Neusy S, Rozenberg S. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Hum Reprod.* 2007;22:616-22. Epub 2006 Oct 18. Review.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. HRT im Klimakterium. Therapieempfehlungen. *Arzneiverordnung in der Praxis.* 1. Auflage; 2003. http://www.akdae.de/35/10/82_HRT_2003_1Auflage.pdf externer Link

Bakken,K., Alsaker,E., Eggen,A.E., Lund,E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *International Journal of Cancer* 2004; 112, 130-134

Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hémon B, Rinaldi S, Chajes V, Slimani N, Allen NE, Reeves GK, Bingham S, Khaw KT, Olsen A, Tjonneland A, Rodriguez L, Sánchez MJ, Etzezarreta PA, Ardanaz E, Tormo MJ, Peeters PH, van Gils CH, Steffen A, Schulz M, Chang-Claude J, Kaaks R, Rumino R, Gallo V, Norat T, Riboli E, Panico S, Masala G, González CA, Berrino F. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144-156.

Beral V., Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Erratum appears in *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1160, *Lancet* 2003; 362, 419-427

Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.

Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:5680-5686.

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagarty A, Khan MA, Kitchener HC, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-2008

Chlebowski R. et al. *Aromatase Inhibitors, Tamoxifen, and Endometrial Cancer in Breast Cancer Survivors*. *Cancer* 2015; 121: 2147-55

Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R535-40. Epub 2005 May 19.

Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Hunter D.J., Manson J.E., Hennekens C.H., Rosner B.A., Speizer F.E. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes and Control* 1992; 3, 433-439

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2002; 365:1835-42

Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11:545-560.

Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, Guénel P. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*. 2013; 8(11):e78016.

Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT trial investigators. The Effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359:697-708

DeLellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, Ma H, Clarke CA, Neuhausen SL, Templeman C, Bernstein L. Menopausal Hormone Therapy Use and Risk of Invasive Colon Cancer: The California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:415-425.

Denton AS, Maher EJ. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003750. Review.

Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, Chen C, Weiss NS. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (2): 139.e1-7

Donders G et al. Ultra-low-dose estriol and *Lactobacillus acidophilus* vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145(2):371-9.

Eeles, R.A., et al. *Adjuvant Hormone* Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(35): p. 4138-44.

Eeles, R.A., et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991; 302(6771): p. 259-62.

Ewertz,M., Mellekjær,L., Poulsen,A.H., Friis,S., Sørensen,H.T., Pedersen,L., McLaughlin,J.K., Olsen,J.H. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. *A Danish cohort study*. *British Journal of Cancer* 2005; 92, 1293-1297

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004143. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD004143.

Felix AS, Arem H, Trabert B, Gierach GL, Park Y, Pfeiffer RM, Brinton LA. Menopausal hormone therapy and mortality among endometrial cancer patients in the NIH-AART Diet and Health Study. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1055-1063

Folsom,A.R., Mink,P.J., Sellers,T.A., Hong,C.P., Zheng,W., Potter,J.D. *Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women*. *American Journal of Public Health* 1995; 85, 1128-1132

Fournier,A., Berrino,F., Riboli,E., Avenel,V., Clavel-Chapelon,F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *International Journal of Cancer* 2005; 114, 448-454

Fournier,A., Berrino,F., Clavel-Chapelon,F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 107, 103-111

Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol.* 2014;180(5):508-17.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85 (2): 304–313

Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Human Reprod Update* 2005; 11:561-573.

Grodstein,F., Stampfer,M.J., Colditz,G.A., Willett,W.C., Manson,J.E., Joffe,M., Rosner,B., Fuchs,C., Hankinson,S.E., Hunter,D.J., Hennekens,C.H., Speizer,F.E. *Postmenopausal hormone therapy and mortality.* *New England Journal of Medicine* 1997; 336, 1769-1775

Guidozzi, F. and A. Daponte. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999; 86(6): p. 1013-8.

Hedblad,B., Merlo,J., Manjer,J., Engstrom,G., Berglund,G., Janzon,L. Incidence of cardiovascular disease, cancer and death in postmenopausal women affirming use of hormone replacement therapy. *Scandinavian Journal of Public Health* 2002; 30, 12-19

Hintz BL, Kagan AR, Gilbert HA, Rao AR, Chan P, Nussbaum H. Systemic absorption of conjugated estrogenic cream by the irradiated vagina. *Gynecol Oncol.* 1981; Aug;12(1):75-82. No abstract available.

Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953.

Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Apr 2;100(7):475-82. Epub 2008 Mar 25. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:685.

Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-- is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363(9407): 453-5.

IARC Monographs, Review of Human Carcinogens, Volume 100A, 2012 (Package of 6 volumes A,B,C,D,E,F)

Jernstrom,H., Bendahl,P.O., Lidfeldt,J., Nerbrand,C., Agardh,C.D., Samsioe,G. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: The women's health in the Lund area (WHILA) study (*Sweden*). *Cancer Causes and Control* 2003; 14, 673-680

Johnson JR, Lacey JV jr, Lazovich D, Geller MA, Schairer C, Schatzkin A, Flood A. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18:196-203

Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, McFadden E, Griffin J, Thomas D, Hemming J, Wright K, Ashworth A, Swerdlow AJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk?. *Br J Cancer* 2016; Aug 23;115(5):607-15. Doi: 10.1038/bjc.2016.231

Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-46.

Lando, J.F., Heck, K.E., Brett, K.M. Hormone replacement therapy and breast cancer risk in a nationally representative cohort. *American Journal of Preventive Medicine* 1999; 17, 176-180

Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. *Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; Jul;14(7):1724-31.

Lee SA, Ross RK, Pike MC. *An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk.* *British Journal of Cancer* 2005;92:2049-2058.

Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. *Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial.* *Obstet Gynecol.* 2011; Apr;117(4):922-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182118790.

Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. *Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue.* *J Pers Med.* 2015; Mar 25;5(2):50-66. doi: 10.3390/jpm5020050.

Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. *Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (2): CD000402

Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015; Nov;139(2):355-62. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.109

Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, et al. *The Effekt of estrogen vs. combined estrogen-progestin therapy on the risk of colorectal cancer.* *Int. J Cancer.* 2012;130:419-30.

Lobo RA, Archer DF, Kagan R, Kaunitz AM, Constantine GD, Pickar JH, Graham S, Bernick B, Mirkin S. A 17 β -Estradiol-Progesterone Oral Capsule for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2018 Jul;132(1):161-170

Lund,E., Bakken,K., Dumeaux,V., Andersen,V., Kumle,M. *Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives--The Norwegian Women and Cancer study*. International Journal of Cancer 2007; 121, 645-648

Manjer,J., Malina,J., Berglund,G., Bondeson,L., Garne,J.P., Janzon,L. *Increased incidence of small and well-differentiated breast tumours in post-menopausal women following hormone-replacement therapy*. International Journal of Cancer 2001; 92, 919-922

Manley K, Edey K, Braybrooke J, Murdoch J. *Hormone replacement therapy after endometrial cancer*. Menopause Int. 2012;18(4):134-8.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. *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.

Manson JoAnn E., Aragaki Aaron K.; Rossouw Jacques E.; et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific MortalityThe Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2017;318(10):927-938. doi:10.1001/jama.2017.11217

Mascarenhas, C., et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int J Cancer 2006; 119(12): p. 2907-15.

Mills,P.K., Beeson,W.L., Phillips,R.L., Fraser,G.E. Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in Seventh-day Adventists. Cancer 1989; 64, 591-597

Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; May;285(5):1397-402. doi: 10.1007/s00404-011-2181-6.

Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *European Journal Epidemiology* 2016; 31:481-489, DOI 10.1007/s10654-016-0116-z

Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Mestrine S, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3 N prospective cohort: True associations or bias? *Eur J Epidemiol*. 2012;27:439-52

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002;288:872-881.

North American Menopause Society. POSITION STATEMENT Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American

Menopause Society. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 20, No. 9, pp. 888/902 DOI: 10.1097/gme.0b013e3182a122c2

North American Menopause Society. POSITION STATEMENT

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 24, No. 7, pp. 728-753 DOI: 10.1097/GME.0000000000000921

Newcomb PA, Chia VM, Hampton JM, Doria-Rose VP, Trentham Dietz A. Hormone therapy in relation to survival from large bowel cancer. *Cancer Causes Control* 2009;20:406-416.

Pitkin RM, VanVoorhis LW. Postirradiation vaginitis. An evaluation of prophylaxis with topical estrogen. *Radiology*. 1971; May;99(2):417-21. No abstract available.

Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, Johnson KC, Kuller LH, Lane DS, Wactawski-Wende J, Brzyski R, Allison M, Ockene J, Sarto G, Rossouw JE. Benefits and Risks of Postmenopausal Hormone Therapy When It Is Initiated Soon After Menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23

Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, Templeman C, Bernstein L, Ursin G. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2):475-83.

S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge, AWMF-Registernummer: 032-034OL

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, AWMF-Registernummer: 032/035OL

Saxena,T., Lee,E., Henderson,K.D., Clarke,C.A., West,D., Marshall,S.F., Deapen,D., Bernstein,L., Ursin,G. Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2010; 19, 2366-2378

Schairer,C., Lubin,J., Troisi,R., Sturgeon,S., Brinton,L., Hoover,R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. Erratum appears in *JAMA* 2000; Nov 22-29;284(20):2597, *JAMA* 2000; 283, 485-491

Schuurman,A.G., van den Brandt,P.A., Goldbohm,R.A. Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes and Control* 1995; 6, 416-424

Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 ; 50(9):1628-37.

Simon MS, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Johnson KC, Muskovitz A, Kato I, Young A, Hubbell FA, Prentice RL. Estrogen Plus Progestin and Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (32): 3983-3990

Singh P, Oehler MK. *Hormone replacement after gynaecological cancer*. *Maturitas*. 2010; Mar;65(3):190-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2009;11.017. Epub 2009 Dec 16. Review.

Sourander,L., Rajala,T., Raiha,I., Makinen,J., Erkkola,R., Helenius,H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). Erratum appears in *Lancet* 1999; Jan 23;353(9149):330, *Lancet*, 352, 1965-1969, 1998

Stahlberg,C., Pedersen,A.T., Lynge,E., Andersen,Z.J., Keiding,N., Hundrup,Y.A., Obel,E.B., Ottesen,B. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. *International Journal of Cancer* 2004;109, 721-727

The women's health initiative steering committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.

Tjonneland,A., Christensen,J., Thomsen,B.L., Olsen,A., Overvad,K., Ewertz,M., Mellekjaer,L. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. *Cancer* 2004; 100, 2328-2337

Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; Volume 100, Issue 11, 1 November, Pages 3975–4011, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>

Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, SanJoaquin MA, Bakken K, Berrino F, Fournier A, Lund E, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Byrnes G, Chajes V, Rinaldi S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chang-Claude J, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Koumantaki Y, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita H, van Duijnhoven FJB, van Gils CH, Peeters PHM, Rodriguez L, González CA, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Rodwell SA, Norat T, Romaguera D, Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:1881-1889

Ursic-Vrscaj, M., S. Bebar, and M.P. Zakelj, Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the Effekt on survival. *Menopause* 2001; 8(1): p. 70-5.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.

Willis,D.B., Calle,E.E., Miracle-McMahill,H.L., Heath,C.W.,Jr., Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes and Control* 1996; 7, 449-457

Literatur Kapitel 7:

Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67:604-6, 1986

Guttmann,H., Weiner,Z., Nikolski,E., Ish-Shalom,S., Itskovitz-Eldor,J., Aviram,M., Reisner,S., Hochberg,Z., Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome, *Clinical Endocrinology*, 54, 159-164, 2001

Langrish,J.P., Mills,N.L., Bath,L.E., Warner,P., Webb,D.J., Kelnar,C.J., Critchley,H.O., Newby,D.E., Wallace,W.H., Cardiovascular Effekts of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure, *Hypertension*, 53, 805-811, 2009

Literatur Kapitel 8:

Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, Subeska-Stratrova S, Petrovski G, Mishevaska SJ, Ahmeti I, Todorova B. Effekts of Hormone Replacement Therapy on Insulin Resistance in Postmenopausal Diabetic Women. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4:83-8.

Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The Effekt of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 2006;49:459-68.

Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas*. 2000;35:107-17.

Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, Stanczyk FZ, Lobo RA. Effekts of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol*. 1991;78:103-7.

Cesmeli E, Elewaut AE, Kerre T, De Buyzere M, Afschrift M, Elewaut A: Gallstone recurrence after successful shock wave therapy: the magnitude of the problem and the predictive factors. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94:474-9.

Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC: Effekt of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330-9.

Croston GE, Milan LB, Marschke KB, Reichman M, Briggs MR. Androgen receptor-mediated antagonism of estrogen-dependent low density lipoprotein receptor transcription in cultured hepatocytes. *Endocrinology*. 1997;138:3779-86.

Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, Mandeno RC, Seed M. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with Type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;54:157-64.

de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009;52:2092-100.

Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL. Effekt of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Diabetes Care 1998;21:1589-95.

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2012;(7):CD004143.

Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV; Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Diabetes Care. 2001;24:1144-50.

Gartlehner G et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women JAMA. 2017;318(22):2234-2249.

Graham I, Cooney MT, Bradley D, Dudina A, Reiner Z. Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: risks and causality. Curr Cardiol Rep. 2012;14:709-20.

Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol. 1994;83:5-11.

Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. N Engl J Med. 2002;346(5):340-52.

Hart AR, Luben R, Welch A, Bingham S, Kah KT: Hormone replacement therapy and symptomatic gallstones-a prospective population study in the EPIC-Norfolk Cohort. Digestion 2008;77:4-9.

Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2006;166:357-65.

Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. Mayo Clin Proc. 2013;88:1294-311.

Jin X, Lin Z, Liu Y, Lin L, Zhu B. Hormone replacement therapy benefits meibomian gland dysfunction in perimenopausal women. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4268

Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic Effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2003;138:1-9.

Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, Small M, Lumsden MA, Connell JM, Petrie JR. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on

glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:27-34.

La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Parazzini F, Gentile A, Franceschi S: Oral contraceptives and non-contraceptive oestrogens in the risk of gallstone disease requiring surgery. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1992;46:234-6.

Lee JY, Hyun HS, Park HG, Seo JH, Lee EY, Lee JS, Lee DY, Choi DS, Yoon BK. Effekts of Hormone Therapy on Serum Lipid Levels in Postmenopausal Korean Women. *J Menopausal Med*. 2015;21:104-11.

Liu B, Beral V, Balkwill A, Jane Green et al for the Million Women Study Collaborators: Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337.

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.

Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 1992;2:665-73.

Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators. Effekts of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004;47:1175-87.

Mamdani, M M, Tu, K, van Walraven, C, Austin, P C. Naylor, C. D: Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ*. 2000;162:1421-4.

McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, Crawford L, Greer IA, Rumley A, Petrie JR, Lowe GD, Paterson K, Sattar N. Metabolic, inflammatory and haemostatic Effekts of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:682-9.

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA*. 2002;288:872-81.

Owen CM, Pal L, Mumford SL, Freeman R, Isaac B, McDonald L, Santoro N, Taylor HS, Wolff EF. Effekts of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Fertil Steril*. 2016;106:1170-5.

Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry Eye Syndrome in Menopause and Perimenopausal Age Group *J Midlife Health*. 2017;8:51-4.

Perera M, Sattar N, Petrie JR, Hillier C, Small M, Connell JM, Lowe GD, Lumsden MA (2001) The Effekts of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on

lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1140-3.

Piérard GE, Humbert P, Berardesca E, Gaspard U, Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C. Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy. *Biomed Res Int.* 2013:971760.

Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, Nahavandi H, Radakovic S, Huber JC, Hönigsmann H. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric.* 2007;10(4):320-34.

Schwarz S, Volzke H, Baumeister SE, Hampe J, Doren M: Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clinical Endocrinology.* 2007;67:51-9.

Semenkovich CF, Ostlund RE Jr. Estrogens induce low-density lipoprotein receptor activity and decrease intracellular cholesterol in human hepatoma cell line Hep G2. *Biochemistry.* 1987;26:4987-92.

Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, Pickar JH. Effekt of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2001;135:493-501.

Sutherland WH, Manning PJ, de Jong SA, Allum AR, Jones SD, Williams SM. Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism.* 2001;50:319-24.

Tanaka S, Hishiki M, Ogasawara J, Sorimachi E, Nakayama M. (2017) The Deterioration of the Glycemic Profile during Hormone Replacement Therapy in a Patient with Fulminant Type 1 Diabetes. *Intern Med.* 56: 531-534

Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006;15:83-94.

Versura P, Campos EC. Menopause and dry eye. A possible relationship. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20:289-98.

Versura P, Giannaccare G, Campos EC. Sex-steroid imbalance in females and dry eye. *Curr Eye Res.* 2015;40:162-75.

Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different Effekts of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation.* 2002;106:1771-6.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.

Zhang Y, Howard BV, Cowan LD, Yeh J, Schaefer CF, Wild RA, Wang W, Lee ET. The Effekt of estrogen use on levels of glucose and insulin and the risk of type 2 diabetes in american Indian postmenopausal women: the strong heart study. *Diabetes Care*. 2002;25(3):500-4.

Literatur Kapitel 9:

Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419

Beral V, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543

Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J et al. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752

Edgren RA. Progestagens. In: Givens J (ed) *Clinical uses of steroids*. Chicago: Yearbook; 1980: 1
Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 335

Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 335

Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996; 54: 59

Ginsburg J, Prelevic G, Butler D et al. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71

Gudermann. Endokrinpharmakologie. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O (eds) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2014: 619-651

Gudermann. Sexualhormone. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (eds) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage. Elsevier, Deutschland; 2017:613-645

Hall JM, McDonnell DP. Coregulators in nuclear estrogen receptor action. *Mol Interventions* 2005; 5: 343

Korach KS, Wintermantel T. *Tissue-Specific Estrogen Action - Novel Mechanisms, Novel Ligands, Novel Therapies?* Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2007

Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252

Lippert TH, Mück AO. Der klinische Stellenwert von Dienogest. In: Teichmann AT (ed) *Dienogest - Prälinik und Klinik eines Gestagens*. Berlin, New York: Walther de Gruyter; 1995: 261

Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML, WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification, N Engl J Med 2007; 356: 2591

McDonnell DP, Norris JD. Connections and regulation of the human estrogen receptor. Science 2002; 296: 1642

Prossnitz ER, Arterburn JB. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVII. G protein-coupled estrogen receptor and its pharmacologic modulators. Pharmacol Rev 2015; 67: 505

Rigg IA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. N Engl J Med 1978; 298: 195

Ross LA, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. Maturitas 1995; 21: 127

Strowitzki T. Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (eds) Arzneiverordnungsreport 2017. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2017: 723-737

The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement. Menopause 2017; 24: 728

Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. Endocr Rev 2006; 27: 575

Turgeon JL, McDonnell DP, Martin KA, Wise PM. Hormone therapy: Physiological complexity belies therapeutic simplicity. Science 2004; 304: 1269

WHI, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321

WHI, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701

WHI, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality. JAMA 2017; 318: 927

Yager JD, Davidson NE. Mechanisms of Disease: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. N Engl J Med 2006; 354: 270

Literatur Kapitel 10:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Hrsg.) Leitlinien-Glossar <http://www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar/index?key=A> externer Link

Bundestag. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 20.2.2013, (Patientenrechtegesetz). Bundesärztekammer (BÄK). (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte. 2015

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 2001-2008

Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC. Effekt of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEBM). Gute Praxis Gesundheitsinformation (GPGI). Version 2.0 vom 26.7.2016. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e.V. 2016

Edwards A, Bastian H. Risk communication - making evidence part of patient choices. In: Edwards A, Elwyn G. *Evidence-Based Patient Choice: Inevitable or Impossible?* Oxford: University Press, 2001

Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003; 327 (7417): 741-744

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3): CD004143

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. *The Cochrane Library* 2008; (2): CD004143

Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, Boland E, Lux L, Viswanathan M. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017 Dec 12;318(22):2234-2249.

Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (5): 453-463. Epub 2007 Jun 15. Review

Hill AB: The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965, 58(5):295-300

Holmberg L, Anderson H, HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363 (9407): 453-455

Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health

Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2006; 166: 357-365. Erratum in: Arch Intern Med 2006; 166: 759

Klemperer D. Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften. 3. Aufl. Hogrefe, Bern 2015

Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation. Hamburg 2017; <http://www.leitliniegesundheitsinformation.de/>.(Zugriff am 03.07.2018)

MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (4): CD002978

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523-534

National Institute for Clinical Excellence (NICE): Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. 2015.

Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women (Review). Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD005131

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288 (3): 321-333

The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effekt of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289 (20): 2673-2684
