

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

AWMF-Registernummer

015-062

Leitlinienklasse

S3

Stand

2018

Version

2.0

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



INHALTSVERZEICHNIS

I.	VORWORT	
II.	LEITLINIENINFORMATIONEN	
	TEMPLATE-VERSION	
	HERAUSGEBER	
	LEITLINIENKOORDINATOR/IN / ANSPRECHPARTNER/IN	
	LEITLINIENGRUPPE	
	LEITLINIENKOMMISSION DER DGGG	
	FINANZIERUNG	
	PUBLIKATION	
	ZITIERWEISE	
	LEITLINIENDOKUMENTE	
	URheberRECHT	
	GENDERHINWEIS	
	BESONDERER HINWEIS	
	ABKÜRZUNGEN	
III.	LEITLINIENVERWENDUNG	
	BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS	
	ZIELE UND AUFGABEN DER LEITLINIE	
	ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSATEN	
	ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN	
	BEGRIFFLICHKEITEN FÜR DIE THERAPIE MIT ÖSTROGENEN UND GESTAGENEN IN DER PERI- UND POSTMENOPAUSE	
	FRAGESTELLUNG UND ZIELE	
	VERSORGUNGSBEREICH	
	PATIENTINNENZIELGRUPPE	
	VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER	
	ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG	
	LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG	
	ADDENDUM OEGGG UND SGGG	
IV.	METHODIK	
	GRUNDLAGEN	
	LITERATURRECHERCHE	
	EVIDENZGRADUIERUNG	
	Evidenzbeurteilung nach Oxford	
	STATEMENTS	
	KONSENSUSFINDUNG –UND KONSENSUSSTÄRKE	
	EXPERTENKONSENS	

INTERESSENKONFLIKTE

V. KAPITEL.....

1 DIAGNOSTIK UND THERAPEUTISCHE INTERVENTIONEN BEI PERI- UND POSTMENOPAUSALEN FRAUEN.....

2 UROGYNÄKOLOGIE

3 KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

4 OSTEOPOROSE

5 DEMENZ, DEPRESSION, STIMMUNGSSCHWANKUNGEN

6 HRT UND KREBSRISIKO

7 PRÄMATURE OVARIALINSUFFIZIENZ (POI)

8 ANDERE ERKRANKUNGEN

9 PHARMAKOLOGIE, SUBSTANZEN

10 PATIENTINNENINFORMATION.....

VI. TABELLENVERZEICHNIS

VII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

I. Vorwort

Oft suchen Frauen in der Peri- und Postmenopause ärztliche Beratung über die physiologischen Veränderungen und Störungen in dieser Lebensphase. Wegen klimakterischer Beschwerden (v. a. Hitzewallungen und Schweißausbrüche) erwägen sie eine Hormonersatztherapie (HRT). Von dieser erwarten sie eine Verminderung ihrer Symptome und ggf. eine Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Mit zunehmendem Alter können sich Beschwerden ändern und Störungen bzw. Erkrankungen auftreten, die auch sexualhormonabhängig sind. Dies kann die Nutzen/Risiko-Relation einer HRT beeinflussen. Auch Fragen zur Prävention häufiger Erkrankungen werden in diesem Zusammenhang gestellt.

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2017-10-1

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

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 die Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel

Universität Regensburg

Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

St. Hedwig-Krankenhaus Barmherzige Brüder

Steinmetzstr. 1-3

D-93049 Regensburg

Leitlinienkoordinator / Ansprechpartnerin

Die 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 Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission der DGGG dieser Leitlinie zu richten.

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und koordinierender Leitlinienautor:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Dr. Olaf Ortmann	DGGG

Die folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften, Organisationen und Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

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 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

**DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/
AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/
Organisation/Verein**

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.

Tabelle 3: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein

Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

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.

Tabelle 4: beteiligte Leitlinienautoren/innen:

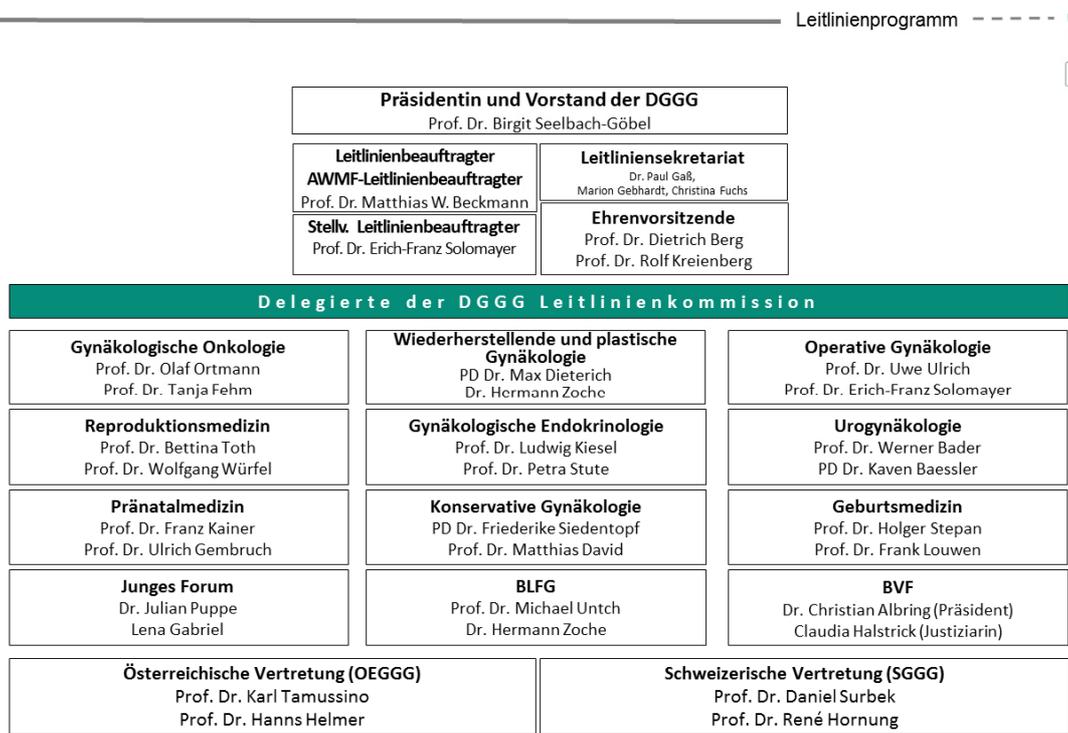
Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. med. C. Albring	BVF
Prof. Dr. E. Baum	DEGAM
Dr. med. M. Beckermann	DGPFG
Prof. Dr. K. Bühling	D·A·CH
Prof. Dr. G. Emons	DGGG
Prof. Dr. T. Gudermann	DGP
Prof. Dr. P. Hadji	DVO
Prof. Dr. B. Imthurn	SGGG
PD Dr. med. E.C. Inwald	2. Leitlinienkoordinatorin
Prof. Dr. L. Kiesel	DMG
Prof. Dr. D. Klemperer	Experte, Patientinneninformation
Dr. P. Klose	Mandatsträgerin in Vertretung von Prof. Langhorst, GPT
Dr. med. K. König	BVF
Prof. Dr. S. Krüger	DGPPN
Prof. Dr. J. Langhorst	GPT
Prof. Dr. M. Leitzmann	Experte, Epidemiologie
Prof. Dr. A. Ludolph	DGN
Prof. Dr. D. Lüftner	DGHO
Frau D. Müller	Frauenselbsthilfe nach Krebs
Prof. Dr. J. Neulen	DGGEF
Dr. med. M. Nothacker	AWMF
Prof. Dr. O. Ortmann	Leitlinienkoordinator, federführender Leitlinienautor
Prof. Dr. E. Petri	AGUB
Dr. med. H. Prautzsch	DEGAM
Prof. Dr. F. Regitz-Zagrosek	DGK
Dr. med. K. Schaudig	Expertin, Gynäkologische Endokrinologie
Prof. Dr. F. Schütz	DGS

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. med. A. Schwenkhagen	Expertin, Gynäkologische Endokrinologie
Prof. Dr. T. Strowitzki	DGE
Prof. Dr. P. Stute	EMAS
Prof. Dr. B.-M. Taute	DGA
Prof. Dr. C. Tempfer	AGO
Prof. Dr. C. von Arnim	DGN
Prof. Dr. L. Wildt	OEGGG
Prof. Dr. E. Windler	DGIM

Leitlinienkommission der DGGG

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG



Stand: September 2017 <http://www.dggg.de/leitlinien> © DGGG, SGGG und OEGGG 2017

<https://www.dggg.de/start/ueber-die-dggg/organe-der-dggg/kommissionen/>

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, Marion Gebhardt, 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/>

Finanzierung

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.

Publikation

Kurzversionen der Leitlinie sollen i. S. der Leitlinienimplementierung in verschiedenen Fachzeitschriften erscheinen. In der *Geburtshilfe und Frauenheilkunde (GebFra)* soll eine Kurzversion veröffentlicht werden. Ein Supplement soll im *Frauenarzt* erscheinen. Die englischsprachige Kurzversion soll in Archives of Gynecology and Obstetrics publiziert werden. Die Langversion der Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF:

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax. Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird:

Peri- and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S-3 Level, AWMF Registry No. 015-062, October 2018). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **PowerPoint-Präsentation** angestrebt.

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

Des Weiteren wird ein ausführlicher Leitlinienreport publiziert.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautoren und den Leitlinienreport finden Sie im Kapitel Methodik.

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die durchgehende Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

Abkürzungen

Tabelle 5: 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

Abkürzung	Langtext
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-Wiederaufnahmehemmer
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TIA	transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UAW	Unerwünschte Begleiterscheinungen
VTE	Venöse Thromboembolien
WHI	Women's Health Initiative
WHIMS	The Women's Health Initiative Memory Study

III. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Ziel der Stufe-3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ ist es, Ärztinnen und 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 Experten und Mandatsträger 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. Wenn möglich wurde auf Evidenzbewertung der 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 (s. Leitlinienreport). Um die Transparenz des Entstehungsprozesses der Leitlinie und die zugehörige Evidenz darzulegen, sind sämtliche Empfehlungen und Statements mit den zugrunde liegenden Literaturstellen, Levels of Evidence (LoE) und Empfehlungsgraden nachvollziehbar verknüpft.

Ziele, Aufgaben und Erstellungsprozess der Leitlinie sind im begleitenden Leitlinienreport beschrieben. In den Quellentexten wird die zugrunde liegende 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 und Durchführung 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.

Anwenderzielgruppe / Adressaten

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

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personengruppen:

- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologen in der Niederlassung
- ➔ Gynäkologinnen/Gynäkologen mit Klinikstellung
- ➔ Ärztinnen und Ärzte, die peri- und postmenopausale Frauen beraten bzw. deren Beschwerden und Erkrankungen behandeln, wie z. B. Allgemeinärzte, Internisten, Psychiater, Neurologen, u. a.

Änderungen/Neuerungen

Im Vergleich zur ersten Version der Leitlinie aus dem September 2009 ergaben sich wie folgt Änderungen:

- ➔ Bei der aktuellen Version wurde die Struktur des Template des Leitlinienprogramms der DGGG gewählt.
- ➔ Der Titel wurde geändert.
- ➔ Die Kapitel „Klimakterische Beschwerden, Lebensqualität, Urogenitale Symptome, Bewegungsapparat und Knochenstoffwechsel, Erkrankungen des ZNS, Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie, Kardiovaskuläre Erkrankungen, Andere Erkrankungen und Alterungsprozess, Malignome, Prämatüre Ovarialinsuffizienz, Alternative Therapien, Risikokommunikation, Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie“ wurden modifiziert bzw. entfernt (s. Fragestellungen und Ziele).

Es ergaben sich folgende Neuerungen:

Für die Erstellung der aktuellen Version wurden alle Fragestellungen der ersten Version geprüft, überarbeitet und in einem ersten Konsenstreffen abgestimmt. Es handelt sich somit nicht nur um eine Aktualisierung, sondern eine grundsätzliche Überarbeitung. Da die Fragestellungen überarbeitet und erneut konsentiert wurden (s.u.), ist im Kapitel 1. die Diagnostik ausführlicher dargestellt worden.

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 (siehe Kapitel 2.3 im Leitlinienreport).

Fragestellung und Ziele

Während des ersten Konsensustreffens wurden die Fragestellungen komplett überarbeitet. Die folgenden Fragestellungen wurden für die verschiedenen Kapitel konsentiert.

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?

Prämature 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.

Versorgungsbereich

- ➔ Stationärer Versorgungssektor
- ➔ Ambulanter Versorgungssektor

Patientinnenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Ärztinnen und Ärzte, die peri- und postmenopausale Frauen über die physiologischen Veränderungen sowie Störungen und deren Behandlungsmöglichkeiten beraten und die Therapie ggf durchführen.

Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

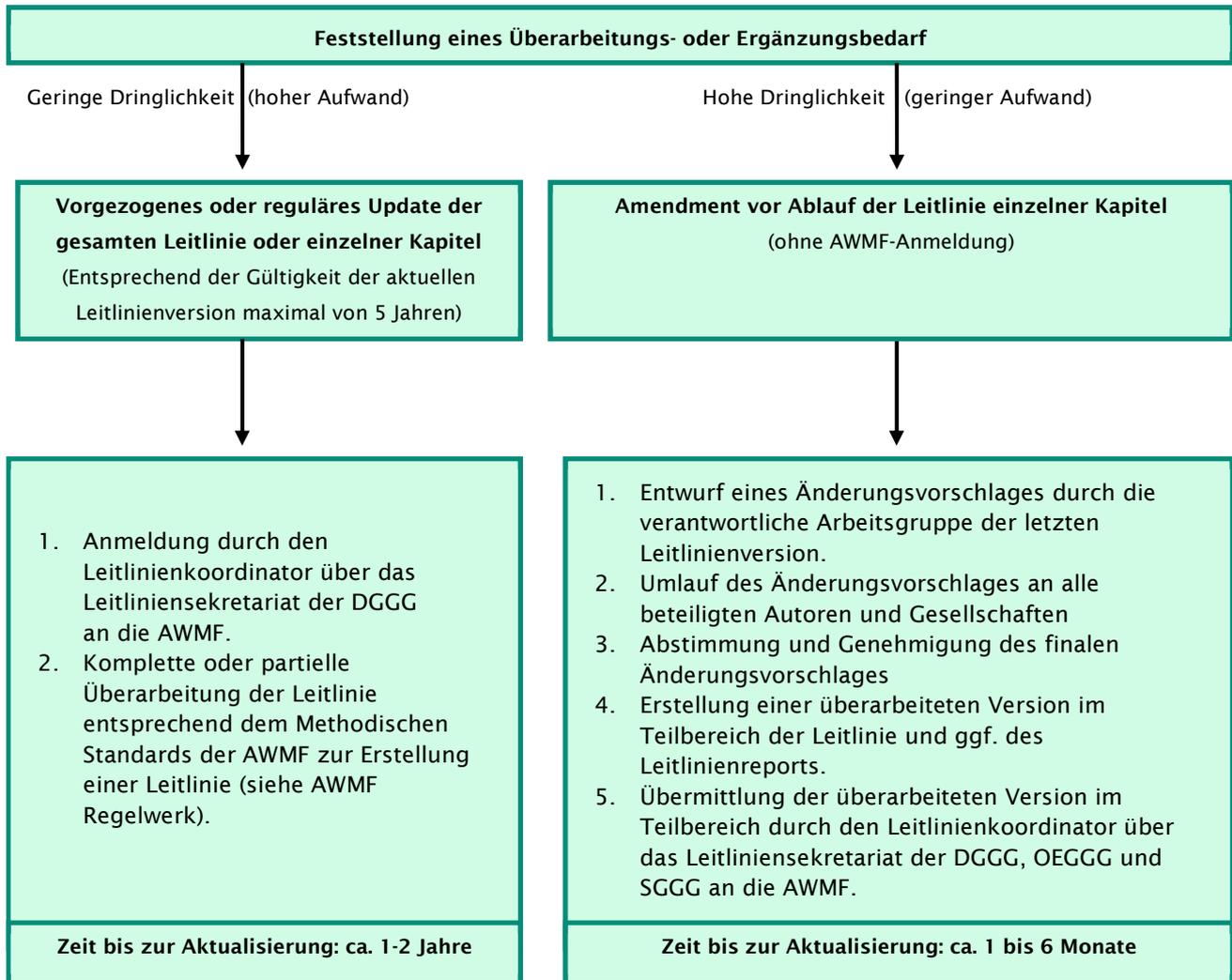
Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission im Oktober 2018 und November 2018 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 2018 bis 2023. 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.

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführenden Autoren (Prof. Dr. O. Ortmann, PD Dr. E. C. Inwald) der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission der DGGG. Es wurde festgestellt, dass eine geringe Dringlichkeit der Überarbeitung vorliegt. Stand der Aktualisierung dieser Version ist Oktober 2018.

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungen muss in der individuellen Situation vom Arzt geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem kliniknahen Einsatz, welche Sie in Kapitel „Leitliniendokumente“ finden.

Spezifische Qualitätsindikatoren wurden nicht benannt.

Folgende Maßnahmen werden ergriffen, um die Implementierung von Empfehlungen und Statements dieser Leitlinie zu verbessern:

- ➔ Erstellung einer Kurzversion zur Erleichterung der Anwendung in der klinischen Praxis in Abstimmung mit dem Berufsverband der Frauenärzte.
- ➔ Erstellung einer PowerPoint-Präsentation zur Verwendung bei Fortbildungen.
- ➔ Publikation von Lang- und Kurzversion sowie einer englischsprachigen Kurzversion.
- ➔ Publikation von Schwerpunktthemen der Leitlinie in Fachjournalen

Addendum OEGGG und SGGG

Die Vorstände der OEGG und der SGGG wurden um Mitwirkung bei der Erstellung der Leitlinie gebeten. Beide Gesellschaften haben sich dazu bereiterklärt und Mandatsträger benannt.

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 1.0) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S3**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012.

<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

Literaturrecherche

Einzelheiten zur methodischen Vorgehensweise bei der Erstellung der überarbeiteten Version sind dem Leitlinienreport zu entnehmen (Peri- and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S-3 Level, AWMF Registry No. 015-062, October 2018). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>.

Evidenzgraduierung

Evidenzbeurteilung nach Oxford

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 6: 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	SYSTEMATIC REVIEWS (with	SYSTEMATIC REVIEWS (with	SYSTEMATIC REVIEWS	SYSTEMATIC REVIEWS (with

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
	(with homogeneity*) of cohort studies	homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RANDOMIZED CONTROLLED TRIALSs	homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	(with homogeneity*) of 2b and better studies	homogeneity*) of Level >2 economic studies
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.

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
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
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>

Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Symbolik	Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
A	Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
B	Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
0	Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Die oben aufgeführte Einteilung von „**Empfehlungen**“ entspricht neben der Bewertung der Evidenz auch der klinischen Relevanz der zu Grunde liegenden Studien und ihren nicht in der Graduierung der Evidenz aufgeführten Maße/Faktoren, wie die Wahl des Patientenkollektivs, Intention-to-treat oder per-protocol Outcome-Analysen, ärztliches bzw. ethisches Handeln gegenüber dem Patienten, länderspezifische Anwendbarkeit usw. Demgegenüber kann eine starke, mäßige bzw. schwache Evidenzstärke entsprechend linear zu einer starken, einfachen bzw. offene Empfehlungen führen. Nur bei einer mittleren Evidenzstärke ist eine Höher- und Runterstufung in eine Grad

A oder Grad 0 Empfehlung möglich. In besonderen Ausnahmefällen muss eine Graduierung der höchsten Evidenz zu einer schwächten/offenen Empfehlung oder umgekehrt im Hintergrundtext begründet werden.

Starke Evidenzstärke → Grad A oder Grad B Empfehlung

Mäßige Evidenzstärke → Grad A oder Grad B oder Grad 0 Empfehlung

Schwache Evidenzstärke → Grad B oder Grad 0 Empfehlung

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet. Bei diesen Statements ist die Angabe von Empfehlungsgraden nicht möglich.

Konsensusfindung und Konsensusstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensusfindung (S2k/S3-Niveau) stimmen die berechtigten Teilnehmer der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen ab. Hierbei kann es zu signifikanten Änderungen von Formulierungen etc. kommen. Abschließend wird abhängig von der Anzahl der Teilnehmer eine Stärke des Konsensus ermittelt.

Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsensus-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) oder aufgrund fehlender Evidenzen (S2e/S3) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good

Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsensuspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel „Graduierung von Empfehlungen“ beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

Interessenkonflikte

An alle Teilnehmer 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. Dieses wurde vom federführenden Leitlinienautor zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich in vollem Umfang in Tabelle 9.

Die Angaben in den Erklärungen wurden in der Konsensusgruppe diskutiert und bewertet. Danach wurden 27 Mandatsträger identifiziert. Von diesen wurden Mandatsträger identifiziert, die bei der Abstimmung über bestimmte Statements und Empfehlungen einen Interessenskonflikt haben. Die Abstimmungen erfolgten bei Anwesenheitskonferenzen in zwei anonymen Wahlgängen. Im ersten wurden die Abstimmungsergebnisse aller Mandatsträger im zweiten nur die derjenigen gewertet, die keinen Interessenkonflikt zu dem jeweiligen Statement bzw. der Empfehlung hatten. Zusätzlich wurden Abstimmungen in einem strukturierten elektronischen Verfahren durchgeführt (siehe Leitlinienreport). Diese erfolgten nach o. a. Prinzipien zur Berücksichtigung der Interessenskonflikte. Die Ergebnisse der Abstimmungen wurden präsentiert. Abweichungen wurden dokumentiert.

Tabelle 9: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungs- tätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autoren- schaften 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- sellschaften/ 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

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungst- ätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autoren- schaften ²	Finanzielle Zuwendungen (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. B. Imthurn	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. L. Kiesel	Ja	Ja	Ja	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. A. Ludolph	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
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

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungs- tätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autoren- schaften 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- sellschaften/ Berufs- verbände ⁷	Politische, wissen- schaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegen- wärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
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. Ortman	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. E. Petri	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
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

	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 Arzneimitteln/ Medizinprodukten 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. 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. E. Windler	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

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

Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungs- tätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autoren- schaften 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- sellschaften/ Berufs- verbände ⁷	Politische, wissen- schaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegen- wärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
---	--	---	--	--	---	---	---	--

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

V. Kapitel

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

M. Beckermann, J. Langhorst, P. Klose, K. Schaudig, A. Schwenkhagen, C. Tempfer, O. Ortman

1.1 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
	Konsensstärke: Konsens

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 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
	Konsensstärke: Konsens

Die verschiedenen Phasen des menopausalen Übergangs können überwiegend aufgrund klinischer Kriterien diagnostiziert werden. Hormonbestimmungen sind in der Regel nicht erforderlich. Folgende Diagnosen sollten bei gesunden über 45-jährigen Frauen mit klimakterischen Symptomen oder Beschwerden ohne Labortests gestellt werden:

Perimenopause – Frauen mit unregelmäßigen Blutungen und ggf. mit vasomotorischen Symptomen.

Postmenopause - Frauen, die mindestens ein Jahr lang keine Blutung hatten und keine Eingriffe haben/hatten, welche die Amenorrhoe verursachen könnten wie z.B. hormonelle Verhütungsmittel, Endometriumresektion etc.

Peri-/Postmenopause - hysterektomierte Frauen mit vasomotorischen Beschwerden

Bei Frauen, die unter dem Einfluss einer HRT stehen (beispielsweise wegen einer Hypermenorrhoe), kann es schwierig sein, den Menopausenstatus zu bestimmen.

Bei über 45-jährigen Frauen sollen die folgenden Tests und Verfahren nicht eingesetzt werden, um die Peri- oder Postmenopause zu diagnostizieren:

- Anti-Müller-Hormon
- Inhibin A
- Inhibin B
- Östradiol
- Antraler Follikel Count (AFC)
- Ovarvolumen

FSH-Bestimmungen sollen nicht bei Frauen eingesetzt werden, die Östrogen/Gestagen-Präparate oder Gestagene in Ovulation-supprimierender Dosierung zur Empfängnisverhütung einnehmen.

Ein FSH-Test zur Bestimmung des Menopausenstatus sollte nur bei Frauen zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr mit klimakterischen Symptomen und/oder Zyklusveränderungen bzw. bei Frauen unter 40 Jahren mit Verdacht auf vorzeitige Ovarialinsuffizienz (siehe Kapitel 7 prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)) durchgeführt werden.

1.2 Symptome

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, sexuelle Probleme und Gelenkbeschwerden sind Symptome, deren Zusammenhang mit den hormonellen Veränderungen in der Peri- und Postmenopause nicht eindeutig belegt ist, aber auch nicht ausgeschlossen werden kann. Die Häufigkeit und Dauer

sämtlicher Symptome schwankt und ist offenbar von einer Reihe von Faktoren abhängig (unter anderem kulturelle Einflüsse, Ethnie, familiäres und soziales Netzwerk, allgemeine Gesundheit und Wohlergehen, Sozialstatus und das gesellschaftliche Verständnis der Menopause). Auch der individuell empfundene Leidensdruck unterliegt diesen Einflussgrößen (Baber 2017). Das HTA (Health Technology Assessment) der AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) wertete 33 Querschnittsstudien aus und fand eine Prävalenzrate für Hitzewallungen bei prämenopausalen Frauen von 14-51%, bei perimenopausalen Frauen von etwa 50% und bei postmenopausalen Frauen von 30-80% (Nelson et al. 2005). Eine aktuelle Auswertung der SWAN-Studie zeigt, dass die Zeitspanne, in der Frauen häufige Hitzewallungen (definiert als Hitzewallungen an mehr als 6 Tagen innerhalb der letzten zwei Wochen) wahrnehmen, durchschnittlich 7,4 Jahre umfasst. Wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftreten, halten die Beschwerden länger an als bei den Frauen, deren Beschwerden erst postmenopausal beginnen (Avis et al. 2015). Der Zusammenhang zwischen vasomotorischen Symptomen und der Peri- und Postmenopause lässt sich konsistent nachweisen. Für Symptome wie depressive Verstimmung, Niedergeschlagenheit, Stimmungsschwankungen, innere Unruhe, Reizbarkeit und Ängstlichkeit ist die Datenlage weniger eindeutig, was möglicherweise daran liegt, dass sie schwerer fassbar sind und es keine hierfür speziell validierten Evaluationsinstrumente gibt. Zudem ist aufgrund der Länge des perimenopausalen Übergangs und der schwankenden Prävalenz der Symptome ein streng wissenschaftlicher Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen deren Auftreten und den hormonellen Veränderungen in der Peri- und Postmenopause schwierig. Dies gilt auch für Schlafstörungen und sexuelle Probleme, deren Ursachen komplex sind, die aber im Zusammenhang mit dem perimenopausalen Übergang häufig berichtet werden.

Eine repräsentative Umfrage in Deutschland (Weidner 2012) prüfte die Häufigkeit von Symptomen der Menopause Rating Scale (MRS II) bei 1350 Frauen zwischen 14 und 92 Jahren, d.h. fast über die gesamte Lebensspanne hinweg. Hier ließ sich lediglich der Symptomenkomplex der Hitzewallungen spezifisch der Peri- und Postmenopause zuordnen, während die Symptomschwere bei Schlafstörungen, Gelenk- und Muskelbeschwerden, Herzbeschwerden und geistig-körperlicher Erschöpfung mit dem Alter zunahm.

1.3 Informationsbedürfnisse

Peri- oder postmenopausale Frauen suchen häufig ärztliche Beratung über physiologische Veränderungen und Behandlungsmöglichkeiten von Beschwerden. Sie - und bei Bedarf auch Personen ihres Umfelds - sollten informiert werden über:

- Phasen der Peri- und Postmenopause und deren Diagnose

- typische Symptome (s.u.)
- Lebensstilveränderungen und Maßnahmen, die die allgemeine Gesundheit und das Wohlbefinden verbessern können
- Nutzen und Risiken der Behandlungsmöglichkeiten menopausaler Symptome
- Langfristige Auswirkungen der Peri- und Postmenopause auf die Gesundheit

Ratsuchenden Frauen soll erklärt werden, dass die Peri- und Postmenopause neben Änderung ihres Menstruationszyklus u.a. von folgenden Symptomen begleitet sein können:

- vasomotorische Symptome (z.B. Hitzewallungen und Schweißausbrüche)
- Schlafstörungen
- Beeinträchtigung der Stimmung (z.B. Niedergeschlagenheit)
- Urogenitale Symptome (z.B. vaginale Trockenheit)
- Sexuelle Probleme (z.B. verminderte Libido)

Peri- oder postmenopausale Frauen und bei Bedarf auch Personen ihres Umfelds sollten über die folgenden Therapieoptionen menopausaler Symptome informiert werden:

- Hormonelle Behandlungen
- nicht-hormonelle Behandlungen (z.B. Phytotherapeutika)
- nicht-pharmakologische Interventionen (z.B. kognitive Verhaltenstherapie)

Die Informationen zur Peri- und Postmenopause sollten auf verschiedene Weise vermittelt werden, um die Frauen zu ermutigen, ihre Symptome und Bedürfnisse zur Sprache zu bringen.

Frauen in der Peri- und Postmenopause sollen auch über Verhütung informiert werden. Sie ist bei Frauen im Alter von über 50 Jahren für die Dauer von 1 Jahr nach der Menopause, bei Frauen unter 50 für die Dauer von 2 Jahren nach der Menopause notwendig (FSRH-Guideline 2017).

Frauen, die als Folge einer medikamentösen oder chirurgischen Therapie, z.B. wegen einer Krebserkrankung, eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, vorzeitig postmenopausal zu werden, sollen darüber vor dem Eingriff informiert werden. Eine Beratung zu den Auswirkungen auf die Fertilität und über die Möglichkeiten einer frühzeitigen therapeutischen Intervention soll erfolgen.

1.4 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
	Konsensstärke: Konsens

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
	Konsensstärke: Konsens

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 van Driel et al. 2018
	Konsensstärke: Konsens

Die Therapie peri- und postmenopausaler Beschwerden soll an die individuellen Bedürfnisse der betroffenen Frau und die sich im Verlauf ändernden Symptome angepasst werden.

1.4.1 Vasomotorische Symptome

Für nicht hysterektomierte Frauen ist eine Östrogen/Gestagentherapie (EPT) die effektivste Behandlung vasomotorischer Beschwerden. Darüber sollen Frauen

aufgeklärt werden. Insbesondere bei erheblichen Beschwerden, die als belastend oder die Alltagsfunktionen beeinträchtigend erlebt werden, soll die HRT empfohlen werden. Bei hysterektomierten Frauen kann eine Monotherapie mit Östrogenen (ET) durchgeführt werden. Die Gestagengabe in einer EPT kann zyklisch oder kontinuierlich erfolgen. Auf eine Mindestanwendungsdauer eines potenten Gestagens von 10 – 12 Tagen pro Behandlungsmonat ist zu achten. Kürzere Anwendungszeiten, Progesteron- oder Dydrogesterongaben können zu Endometriumhyperplasien oder –karzinomen führen (s. Kapitel 6 HRT und Krebsrisiko). Die unterschiedlichen Substanzen und Applikationsformen der HRT sind in Kapitel 9 (Pharmakologie und Substanzen) beschrieben. Sie können unterschiedliche Risikoprofile haben, sind individualisiert und abhängig von Präferenzen der Patientin anzuwenden. Generell sollten transdermale Applikationsformen bevorzugt werden, da sie möglicherweise ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis haben. Andererseits liegt eine gute Evidenz für das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur für die Therapie mit konjugierten Östrogenen plus Medroxyprogesteronacetat vor. Es fehlen große randomisierte Doppelblindstudien, die verschiedene Hormonpräparate und Applikationsformen vergleichen.

Frauen, die Phytotherapeutika anwenden möchten, soll erklärt werden,

- dass es eine Vielzahl von Zubereitungen gibt und deren Sicherheit unklar ist.
- dass unterschiedliche Zusammensetzungen unterschiedlich wirken können.
- dass Interaktionen mit anderen Medikamenten berichtet wurden.

1.4.2 Wirksamkeit und Sicherheit von Interventionen

In der Tabelle 10 werden Wirksamkeit und Risiken verschiedener Interventionen dargestellt. Diese basieren auf Analysen der NICE Guideline, Cochrane Reviews anderen hochwertigen Reviews, Metaanalysen oder RCTs. Die Analysen in Cochrane Reviews unterscheiden sich methodisch von den Analysen der NICE-Guideline (Netzwerk-Analysen). Dadurch kommt es teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen. Nutzen bezieht sich auf die Linderung vasomotorischer Beschwerden, gemessen wurde die Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen. Die Risikobewertung bezieht sich auf den potentiellen Schaden durch Interventionen. In den NICE-Recherchen wird die Therapieabbruchrate gemessen, damit werden vor allem unerwünschte Begleiterscheinungen erfasst. Cochrane-Reviews nehmen im Allgemeinen nur Studien in ihre Reviews auf, die auch über schädliche Ereignisse berichten.

Tabelle 10 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, 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 (Dehydroepiandrosteron) Raloxifen
Risiko für Schaden nicht ausreichend untersucht			Chinesische Kräuter im Rahmen der TCM, Melatonin

Cimicifuga

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). 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 6,5mg 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, Gesichtsoedemen 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. 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).

Phytoöstrogene

In den Cochrane Review von Lethaby et al. (2012) wurden 43 Studien mit 4364 Probandinnen eingeschlossen. Untersucht wurde der Einfluss von sojareicher Ernährung mit mindestens 30-60 mg Isoflavonen pro Tag (z.B. in Sojamilch, Sojamehl), Sojaextrakten mit mehr als 30 mg Isoflavonen pro Tag, Rotkleeextrakten mit mehr als 30 mg Isoflavonen pro Tag, 30-60 mg Genistein pro Tag, Leinsamenextrakt mehr als 100 mg pro Tag, Hopfenextrakt mit 100-200 µg pro Tag, Equol 10 mg pro Tag, Daidzaein 2,4 mg pro Tag sowie Rheum rhaponticum ERR731 auf vasomotorische Beschwerden. Von den Phytoöstrogenen zeigt Genistein in einer Dosis von 30-60mg/d die zuverlässigste Wirkung. >30 mg/d Isoflavone sind in manchen Studien wirksam, in anderen nicht. Von den übrigen Phytoöstrogenen sind Leinsamen, mindestens 100 mg/d, Equol 10 mg/d und Rheum rhaponticum möglicherweise wirksam. Bezüglich der Arzneimittelsicherheit finden die meisten Studien keine Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen. In einigen Studien treten unter Phytoöstrogenen mehr unerwünschte Begleiterscheinungen auf als unter Placebo. Eine signifikante Zunahme der Endometriumdicke findet sich in keiner Studie, zwei Studien weisen einen Effekt auf den Reifegrad des Vaginalepithels nach. In einem systematischen Review wurden 62 Studien mit 6653 Probandinnen erfasst (Franco et al. 2016). Der Einfluss von Phytoöstrogenen (Soja- und Rotkleeisoflavone u.a.), Cimicifuga und chinesischen und anderen Kräutern wurde untersucht. Phytoöstrogene reduzieren signifikant die Frequenz von Hitzewallungen, nicht aber nächtliche Schweißausbrüche. Cimicifuga hat einen ähnlichen Effekt, während chinesische Kräuter keinen signifikanten Effekt auf Hitzewallungen haben. Eine Metaanalyse untersuchte u.a. den Effekt von Leinsamen auf Hitzewallungen in 9 Studien mit 1392 Teilnehmerinnen (Ghazanfapour et al. 2016). Die täglich aufgenommene Menge enthält 45 - 410 mg Lignane. Es lässt sich zwar eine tendenzielle Verbesserung der Hitzewallungen feststellen, die aber nicht signifikant ist. Über die Sicherheit der Behandlung können die Studien keine Aussage machen. Die Netzwerkanalyse von NICE zeigt, dass Isoflavone zu einer signifikanten Reduktion von Hitzewallungen führen (MR 0.62; 95% CI 0.44-0.87).

Placebo

In allen Studien kommt es auch in den Kontrollgruppen zu Symptomverbesserung. Der Cochrane Review von MacLennan et al. (2004) über 24 Studien und 3329 Teilnehmerinnen fand in den Interventionsgruppen (HRT) eine Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen um 75%. In den Placebogruppen besserten sich die Symptome um 57,5%. Zu dem Placeboeffekt trägt auch der natürliche Verlauf bei, der von wechselnder Symptomschwere und spontanem Nachlassen der Beschwerden geprägt ist.

Ginseng

Die Meta-Analyse von Lee et al. (2016) erfasste 10 RCT's mit insgesamt 925 Teilnehmerinnen. Nur zwei Studien mit insgesamt 98 Frauen untersuchen den Einfluss von Koreanischem Ginseng auf Hitzewallungen. Eine Studie zeigt eine signifikante Verbesserung der Frequenz von Hitzewallungen, die andere nicht. Es liegen zu wenige Daten vor, um eine Aussage zu machen.

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Johanniskraut ist bekannt für seine antidepressive Wirkung bei leichten und mittelschweren Depressionen. Liu YR et al. publizierten 2014 eine Metaanalyse (9 Studien mit 6983 Teilnehmerinnen) zur Wirksamkeit gegen Hitzewallungen. 7 Studien mit 842 Teilnehmerinnen waren RCTs, nur 2 Studien mit 147 Teilnehmerinnen testeten eine Johanniskraut- Monotherapie (300 mg) gegen Placebo. In beiden Studien wurde eine Reduktion der Hitzewallungen festgestellt. Die Aussagekraft ist wegen der kleinen Fallzahl sehr begrenzt. In der NICE Netzwerk-Metaanalyse wird Johanniskraut als beste Option gegen Hitzewallungen bei Frauen nach Brustkrebs gefunden (Appendix K S. 253), gefolgt von Gabapentin.

Akupunktur

In dem Cochrane Review von Dodin et al. (2013) wurden 16 Studien mit 1155 Teilnehmerinnen analysiert. Akupunktur reduzierte die Häufigkeit von Hitzewallungen im Vergleich zur Warteliste, aber nicht im Vergleich zur Scheinakupunktur. Akupunktur verringert die Intensität von Hitzewallungen, sowohl im Vergleich zur Scheinakupunktur als auch im Vergleich zur Warteliste. Elektroakupunktur und Tiefenentspannung weisen keine Wirkunterschiede auf. Die HRT war in der Reduktion der Häufigkeit von Hitzewallungen o.a. Methoden überlegen. Es fanden sich jedoch keine Unterschiede zwischen HRT und Akupunktur in der Beeinflussung der Intensität von Hitzewallungen.

Tiefenentspannung

Der Cochrane Review von Saensak et al. (2014) untersuchte den Effekt von Tiefenentspannung auf Hitzewallungen in 4 Studien mit 281 Teilnehmerinnen. In den Kontrollgruppen wurden Scheinanwendungen (z.B. oberflächliches Nadeln) oder keine Behandlung durchgeführt. Die Studien zeigten keinen signifikanten Effekt. Die Daten reichen nicht aus, um eine Aussage über die Wirksamkeit von Tiefenentspannung auf vasomotorische Beschwerden zu machen. Die Studien dauerten 4 Wochen bis drei Monate. Tiefenentspannungsmethoden müssen über einen längeren Zeitraum erlernt und regelmäßig angewendet werden, um den größtmöglichen Effekt zu erzielen. Insofern ist die Aussage dieses Studiendesigns begrenzt.

Sport

In dem Cochrane Review von Daley et al. (2014) wurden 5 Studien mit 762 Probandinnen analysiert, die den Einfluss von Ausdauersport über 3-6 Monate auf vasomotorische Beschwerden untersuchen. Es zeigten sich keine signifikanten

Effekte. Im Vergleich zur HRT ist Sport signifikant unterlegen. Es gibt aber zu wenig gute Studien, um einen Effekt sicher ausschließen zu können. Auch die Auswirkung von Sport in vorausgegangenen Jahren auf vasomotorische Beschwerden in der Peri- und Postmenopause wurde nicht untersucht. Unerwünschte Effekte sowie erwünschte Effekte auf andere Gesundheitsparameter wurden nicht ausgewertet.

Chinesische Kräuter (Chinese herbal medicine, CHM)

Im Cochrane Review von Zhu et al. 2016, wurden 22 Studien mit 2902 Teilnehmerinnen analysiert. In den Studien wurden häufig Dang Gui (Radix Angelica sinensis), Bai Shao Bao Radix Paeonia alba und andere nach der Systematik der TCM angewendet. Insgesamt wurden 91 verschiedene Kräuter eingesetzt, 11 davon regelmäßig. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass chinesische Kräuter in der Therapie vasomotorischer Beschwerden wirksamer sind als Placebo. Dafür können methodische Aspekte wie eine Vielzahl verschiedener Kräuter und unterschiedliche Outcome-Parameter verantwortlich sein. Die vorhandenen Studien zeigen keine konsistenten Daten zu UAW. Die Sicherheit der Behandlung mit CHM ist nicht ausreichend untersucht.

HRT

In den Cochrane Review von MacLennan et al. (2004) gehen 24 Studien mit 3329 Teilnehmerinnen ein. Die Frequenz der Hitzewallungen pro Woche lässt sich durch jede Form der HRT um 75% reduzieren. Zu den unerwünschten Begleiterscheinungen gehören Brustspannen, Ödeme, Gelenkschmerzen und psychische Symptome. Als ernsthafte Ereignisse wurden in den HRT-Gruppen Thrombosen und Brustkrebs beobachtet.

Tibolon

Formoso et al. führten 2016 einen Cochrane Review zu kurz- und langfristigen Effekten von Tibolon auf postmenopausale Frauen durch. 46 Studien mit 19.976 Probandinnen wurden ausgewertet. Tibolon ist wirksamer gegen vasomotorische Beschwerden als Placebo, die HRT ist signifikant wirksamer. Unter HRT treten häufiger unregelmäßige Blutungen auf als unter Tibolon.

Bioidentische HRT (BHT)

Im Cochrane Review von Gaudard et al. (2016) werden 23 Studien mit 5779 Teilnehmerinnen untersucht. Unter BHT verstehen die Autorinnen 17 β -Östradiol. Dies wurde in Dosierungen von 0,025-0,1 mg/d als BHT-Pflaster, 0,27-1,5 mg/d als BHT-Gel, 0,5-2,0 mg/d oral sowie als Emulsion zur Lokalbehandlung mit 8,6mg/d und als Intranasalspray mit 0,021-0,040 mg/d angewandt. BHT reduzierte die Häufigkeit von Hitzewallungen unabhängig von der Dosis und Applikationsform effektiver als Placebo. Auch niedrige Dosierungen waren wirksam. Höhere Dosierungen könnten die Wirksamkeit erhöhen, waren aber mit einer höheren Nebenwirkungsrate verbunden. BHT und CEE (konjugierte equine Östrogene) schienen gleich wirksam zu sein.

BHT werden in der Tabelle 1 nicht gesondert aufgeführt um Missverständnisse zu vermeiden, da der Begriff Bioidentische Hormone unterschiedlich benutzt wird.

Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Der Cochrane Review von Scheffers et al. (2015) untersuchte den Effekt von 10 - 1600 mg DHEA/d auf die Lebensqualität peri- und postmenopausaler Frauen. Vasomotorische Beschwerden waren sekundäre Endpunkte, die nur von 2 Studien (84 Teilnehmerinnen) mit Menopausen-Scores gemessen wurden. Hitzewallungen wurden durch DHEA nicht signifikant beeinflusst. In 23 Studien wurde über eine Reihe von unerwünschten Begleiterscheinungen berichtet (Akne, Hirsutismus, Kontaktdermatitis, Parästhesien und Taubheit obere Extremitäten, Depressivität, Wadenkrämpfe, verstärkte nächtliche Träume, Schwindel). Akne und Hirsutismus erreichten Signifikanzniveau.

Psychopharmaka

Die Wirkung von Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren und Gabapentin auf Hitzewallungen wurde bisher nicht in einem Cochrane Review ausgewertet. Es liegen RCTs vor, die nachweisen, dass Hitzewallungen signifikant reduziert werden und andere, die diesen Effekt nicht beweisen können. Im Vergleich zur HRT sind sie weniger wirksam.

In der NICE-Netzwerk-Analyse wird eine sehr hohe Therapieabbruchrate für SSRI/SNRI von OR 1.66 (1.07-2.61) beschrieben, vermutlich bedingt durch häufige unerwünschte Begleiterscheinungen. Die Therapieabbruchrate für Gabapentin ist geringer und liegt bei 0.88(0.63-1.23).

Gabapentin sowie SSRI und SNRI sind eine Option für Frauen mit Hitzewallungen, bei denen eine Kontraindikation für Hormone vorliegt (s. Kapitel 6, HRT und Krebsrisiko)

Kognitive Verhaltenstherapie (CBT)

Ein aktueller Review erfasst 12 RCTs mit 1016 Frauen (van Driel 2018). An 6 RCTs nahmen Frauen mit natürlicher Menopause teil, während in die anderen 6 Frauen mit therapieinduzierter Menopause nach Brustkrebs aufgenommen wurden. Als Methoden wurden MBT (mindfulness based therapy), CBT (cognitive behavioural therapy und BT (behaviour therapy) angewandt. Ausgewertet wurden nur von den Frauen selbst berichtete Angaben. Alle Methoden zeigten eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung durch Hitzewallungen sowie begleitender menopausaler Beschwerden. Eine Subgruppenanalyse der Frauen mit therapieinduzierter Menopause bestätigte die Wirksamkeit auch bei diesen Frauen nach Brustkrebs. CBT kann als Einzeltherapie, in Gruppen oder als Selbsthilfe angeboten werden.

Tabelle 11: Effektivität (Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen) und die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch verschiedener Interventionen im

Vergleich zu Placebo für Frauen mit Uterus bei vasomotorischen peri- und postmenopausalen Symptomen.

Intervention	MR (mean ratio) Effektivität	OR (odds ratio) Therapieabbruch*
Östrogene plus Gestagene, nicht-orale	0.23(0.09-0.7)	
Cimicifuga	0.4(0.17 - 0.9)	
Östrogene plus Gestagene oral	0.52(0.25 - 1.06)	0.61 (0.73-0.99)
Tibolon	0.55(0.24 - 1.29)	5.65 (0.94–172.9)
Akupunktur	0.58(0.23 - 1.36)	
Isoflavone	0.62(0.44 – 0.87)	0.95 (0.51 – 1.76)
Kräutermischungen	0.71(0.24 – 2.07)	0.5 (0.07-4.3)
Scheinakupunktur	0.75(0.19 – 1.9)	
SSRI/SNRIs	0.84(0.54 – 1.31)	1.66 (1.07-2.61)
Chinesische Kräuter	0.95(0.46 – 1.9)	1.58 (0.42 – 6.66)
Raloxifen	1.65(0.61 – 4.51)	
CEE+Bazedoxifene		0.31 (0.1 – 1.0)
Gabapentin		0.88 (0.63 – 1.23)
Baldrianwurzel		0.4 (0.01 – 5.4)

*OR unter 1 bedeutet Therapietreue, über 1 Therapieabbruchrisiko nach NICE Guideline (Appendices I-K S. 241)

1.4.3 Sicherheit von Interventionen für Frauen nach Brustkrebs

Bei Frauen, die an hormonabhängigen Tumoren erkrankt sind, kann es Kontraindikationen gegen Sexualhormone und hormonartige Wirksubstanzen geben (vgl. Kapitel 6). Vasomotorische Beschwerden können vor allem für Frauen, die mit Antiöstrogenen, Aromatasehemmern und/oder GnRH-Analoga behandelt werden, zu

deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dasselbe gilt für Frauen mit irreversiblen ablativen Behandlungen wie beidseitiger Ovariectomie oder Radiatio der Ovarien. Durch manche Zytostatika können reversible oder irreversible Ovarialinsuffizienzen ausgelöst werden und zu Hitzewallungen und Schweißausbrüchen führen.

Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind oder waren, sollen keine Östrogene, keine Gestagene, kein Tibolon und keine Phytoöstrogene (z.B. Isoflavone, Genistein, Rheum rhapontikum, Rotklee) zur Behandlung ihrer vasomotorischen Symptome bekommen. Akupunktur, CBT (Kognitive Verhaltenstherapie), Johanniskraut stellen nach dem heutigen Wissenstand sichere Behandlungsansätze dar, weil sie keine östrogenartige Wirkung entfalten. Bei Cimicifuga ist es umstritten, ob die Wirkung über Östrogenrezeptoren erfolgt oder nicht.

In einem Cochrane Review (Rada 2010) werden randomisierte Studien mit Frauen, die an Brustkrebs erkrankt sind und unter vasomotorischen Beschwerden leiden, evaluiert. Es läßt sich ein leichter bis mäßiger Therapieeffekt für Gabapentin (900mg/d), SSRI/SNRI (Fluoxetin (20mg/d), Paroxetin (10mg/d < 20mg/d), Venlafaxin (37,5mg/d < 75mg/d < 150mg/d), Sertralin (50mg/d)), Clonidin-Pflaster (entspricht 0,1mg/d oral) bzw. Clonidin oral (0,1mg/d) und Tiefenentspannung nachweisen. Homöopathie, Akupunktur, Magnetfeldtherapie und Vitamin E (800 IU/d) waren unwirksam. Studien mit Phytoöstrogenen und Cimicifuga wurden wegen östrogenartigen Wirkungen aus dem Review ausgeschlossen.

Die NICE-Guideline hat Studien mit Frauen mit Brustkrebs, die unter Hitzewallungen leiden, analysiert. SSRI/SNRI, Gabapentin, Johanniskraut und Isoflavone wurden in eine NMA(Netzwerk-)Analyse eingeschlossen. Keine dieser Methoden zeigte einen signifikant besseren Effekt als Placebo. Johanniskraut war noch am ehesten wirksam. Allerdings sind bei Johanniskraut Interaktionen mit anderen Arzneimitteln bekannt, zum Beispiel mit Tamoxifen, Docetaxel, Antikoagulantien und Antikonvulsiva. Die SSRI Paroxetin und Fluoxetin können die Wirkung von Tamoxifen möglicherweise beeinträchtigen.

1.5 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

	Konsensstärke: Konsens
--	------------------------

Bei peri- und postmenopausalen Frauen kann es zu Veränderung sexueller Funktionen kommen. In Beratungsgesprächen soll Frauen die Möglichkeit gegeben werden, über sexuelle Probleme zu sprechen. Es sollte erfragt werden, ob Scheidentrockenheit vorhanden ist und diese zu Beschwerden führt. Dyspareunien wirken sich auch auf andere Erlebensdimensionen wie Libido, Erregungs- und Orgasmusfähigkeit aus. Über die lokalen Behandlungsmöglichkeiten mit Lubrikans und hormonhaltigen Zubereitungen soll beraten werden. Wenn Frauen weitere sexuelle Probleme ansprechen, sollte eine psychosexuelle Exploration durchgeführt werden. Nachlassende Libido ist eine häufige Begleiterscheinung des Älterwerdens. Sinkende Östrogen- und Testosteronspiegel können dazu beitragen. Ein Testosteronmangel kann bei Frauen, deren Eierstöcke operativ entfernt wurden, ausgeprägter sein. Oft verbirgt sich hinter Libidoverlust ein komplexes Geflecht von Beziehungs-, Selbstwert-, gesundheitlichen und soziokulturellen Aspekten. Ein vertrauensvolles Gespräch kann Frauen bzw. Paare entlasten. Eine psycho- bzw. sexualtherapeutische Behandlung kann Lösungsmöglichkeiten eröffnen. Wenn eine Behandlung mit Testosteron in Betracht gezogen wird, ergibt sich das Problem, dass es kein in adäquater Dosis für Frauen zugelassenes Präparat gibt und man daher auf Magistralrezepturen zurückgreifen muss (s. Kapitel 9 Pharmakologie und Substanzen).

1.6 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 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
	Konsensstärke: Starker Konsens

Frauen mit symptomatischer urogenitaler Atrophie soll die Anwendung von Befeuchtungs-, Gleitmitteln oder eine vaginale ET angeboten werden. Frauen sollen über diese Möglichkeiten aufgeklärt werden. Sie können ihren Präferenzen entsprechend behandelt werden. Wenn eine vaginale ET eingesetzt wird, sind östrialhaltige 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)

Frauen mit lokaler ET wegen Beschwerden durch urogenitale Atrophie soll erklärt werden,

- dass bei ausbleibender Besserung eine Dosisanhebung erwogen werden kann
- dass eine niedrig dosierte systemische HRT nicht immer einen ausreichenden Effekt auf das Vaginalepithel hat und ggf. eine zusätzliche Lokaltherapie notwendig sein kann
- dass die Symptome häufig wiederkehren, wenn die Behandlung beendet wird
- dass Nebenwirkungen einer lokalen Östrialbehandlung sehr selten sind
- dass sie sich bei ihrem Frauenarzt vorstellen sollen, wenn vaginale Blutungen auftreten

Unter lokaler ET soll keine routinemäßige Vaginalsonographie zur Messung der Endometriumdicke durchgeführt werden (s. S3 Leitlinie Endometriumkarzinom, AWMF-Registernummer 032-034).

1.7 Beginn, Überwachung und Absetzen einer HRT

Nach Beginn einer HRT sollten sich Frauen regelmäßig bei ihrem Frauenarzt vorstellen (initial nach 3 Monaten), um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zu überprüfen. Frauen, die nicht hysterektomiert sind, soll erklärt werden, dass Blutungsstörungen unter einer HRT auftreten können, insbesondere in den ersten Monaten der Therapie. Auch wenn diese meist harmlos sind, sollten Blutungsstörungen Anlass für eine Konsultation des Gynäkologen sein. Eine Anpassung der Therapie (Dosisveränderung, Umstellung auf eine andere Therapiemaßnahme etc.) kann im Verlauf der verschiedenen Phasen der Peri- und Postmenopause notwendig werden und muss individuell entschieden werden. Wenn nicht aus anderen Gründen ein vorzeitiger Arztbesuch nötig wird, sind jährliche Wiedervorstellungen anzustreben. Besonderes Augenmerk sollte hierbei auf neu aufgetretene Kontraindikationen gelegt werden.

Frauen sollen über die Bedeutung der empfohlenen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen informiert werden.

Unter lokaler ET soll keine routinemäßigen Vaginalsonographie zur Messung der Endometriumdicke durchgeführt werden (s. S3 Leitlinie Endometriumkarzinom, AWMF-Registernummer 032-034).

Frauen sollten vor Beginn der Behandlung darauf hingewiesen werden, dass nach dem Absetzen der HRT vasomotorische Beschwerden wieder auftreten können. Für das Absetzen der HRT können zwei Optionen angeboten werden: sofortiges Absetzen oder allmähliches Ausschleichen.

Nach allmählichem Ausschleichen treten die Symptome kurzfristig möglicherweise seltener wieder auf.

Langfristig ist das Wiederauftreten von Symptomen unabhängig davon, ob die Hormone langsam oder plötzlich abgesetzt werden.

Literatur:

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 a 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 flashes 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, Stuiver 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, 1 August 2016, DOI: 10.1002/14651858.CD010407.pub2

Ghazanfarpour N, Sadeghi R, Roudsari RL, Khadivzadeh T, Khorsand I, Afiat M, Ezmaeilzadeh, M, Effects of flaxseed and Hypericum perforatum on hot flash, vaginal atrophy, and estrogen-dependent cancers in menopausal women: a systematic review and meta-analysis, *Avicenna J Phytomed* 2016; 6 (3) 273-83

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 efficiency 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

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

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>

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

2 Urogynäkologie

E. Petri, K. König

2.1 Belastungsinkontinenz

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

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Patientinnen sollten vor einer systemischen ET/EPT darüber informiert werden, dass diese zum Auftreten oder zur Verschlechterung einer Harninkontinenz führen kann.
Level of Evidence 1a	Literatur: Cody et al 2012, Andersson et al. 2013
	Konsensstärke: Konsens

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Postmenopausalen Patientinnen mit Harninkontinenz sollten 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 Rahn et al. 2014
	Konsensstärke: Konsens

Eine vaginale ET kann die Harninkontinenz peri- und postmenopausaler Frauen beeinflussen. In zwei RCTs wurden Frauen mit Belastungsinkontinenz (n=100), die eine vaginale Östrioltherapie erhielten untersucht. Es wurde eine signifikante Verbesserung der Inkontinenz im Vergleich zu Placebo-Anwenderinnen beobachtet (68% vs 16%). Das Cochrane Review zur ET bei postmenopausalen Frauen mit

Harninkontinenz umfasst 34 Studien mit 19.676 Frauen. Es zeigen sich negative Effekte für die systemische ET. Ein Jahr nach systemischer ET verdoppelt sich bei kontinenten Frauen die Prävalenz der Harninkontinenz im Vergleich zur Placebogruppe, unabhängig davon, ob eine Hysterektomie vorausging. Bei harninkontinenten Frauen besteht nach systemischer ET im Vergleich zu Placebo eine 30%-ige Wahrscheinlichkeit, dass sich die Inkontinenz verschlechtert. Bei einer EPT verschlechtert sich die Harninkontinenz ebenfalls, aber in geringerem Ausmass als bei einer ET. Eine vaginale ET verbessert dagegen bei postmenopausalen Patientinnen vaginale Beschwerden und Symptome des unteren Harntraktes unabhängig davon, ob eine Atrophie der Vaginalhaut vorliegt (Andersson et al 2013, Cody 2012, Rahn et al. 2014).

2.2 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

	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

Die Rolle der Östrogene bei der überaktiven Harnblase (OAB) ist ungeklärt. In Kombination mit Antimuskarinika scheint ein positiver Effekt zu bestehen (Robinson et al. 2014). In zwei Placebo-kontrollierten Studien wurde die Wirkung einer vaginalen ET geprüft. Die Prävalenz von Harninkontinenz (18% vs 10%), Pollakisurie und Nykturie (38% vs. 10%) war nach 1 Jahr bei Anwenderinnen einer vaginalen ET geringer als bei Frauen, die das Placebo erhielten (n=1612). Andere Studien konnten bei Verwendung verschiedener Applikationsformen keinen Unterschied feststellen. Frauen, die mit einer vaginalen ET behandelt wurden, hatten in 24 Stunden 1-2 Miktionen weniger. Miktionsfrequenz und Drangsymptomatik waren reduziert (Cody et al 2012).

2.3 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

	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: 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/043-044_S3_Harnwegsinfektionen Beerepoot et al.2013, Perotta et al 2008, Rahn et al.2014
	Konsensstärke: Konsens

Eine vaginale ET reduzierte die Häufigkeit von HWI in zwei kleinen Studien bei Anwendung verschiedener Applikationsformen (RR 0.25 (95% CI 0.13-0.50) bzw. 0.64 (95% CI 0.47-0.86) (Perotta C 2008). In zwei älteren Studien reduzierte eine vaginale Estriol Creme bzw. ein Estradiol-haltiger Silikon-Ring signifikant die Rezidivrate von HWI (Raz und Stamm 1993, Eriksen 1999). Als Nebenwirkung wurden lokale Irritation und Scheidenschmerzen in bis zu 20% beschrieben.

Eine orale ET reduziert die Rezidivrate nicht (Perotta et al 2008).

Literatur:

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 effect 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, StammWE 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

3 Kardiovaskuläre Erkrankungen

E. Windler, E. Baum, K. Bühling, B. Imthurn, B. Taute

	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
	Konsensstärke: Konsens

Eine HRT wurde peri- und postmenopausalen Frauen lange Zeit mit der Absicht der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verordnet. Dies beruhte auf der einfachen Vorstellung, dass der Vorteil der Frau gegenüber dem Mann hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen größtenteils durch den höheren Östrogenspiegel bedingt sei. Die großen randomisierten Interventionsstudien haben dies nicht bestätigt, sondern wiesen auf einen neutralen oder sogar negativen Effekt einer HRT in der Postmenopause hin (Manson et al. 2003). Die Analysen der durchgeführten großen Studien sowie Daten neuerer Studien weisen auf notwendige Vorsicht hin, aber auch auf Wege einer individualisierten Therapie mit wenig Risiko oder sogar kardiovaskulärem Vorteil.

Die WHI ist bisher die größte und dadurch auch alle Meta-Analysen bis heute weitgehend bestimmende Studie. Sie weist Stärken und Schwächen auf. Die in der WHI untersuchte Population ist hoch selektiv. Nur 4,5 % der Frauen erfüllten die Einschlusskriterien, sodass diese Studie mit Sicherheit nicht repräsentativ ist. Es wurden überwiegend Frauen eingeschlossen, die keiner HRT bedürfen bzw. eine entsprechende Indikation hätte. Denn wesentliches Ausschlusskriterium waren klimakterische Beschwerden, die eine Placebo-Behandlung ausschließen. Die Konsequenz war ein durchschnittliches Alter bei Beginn der Studie von 63,3 Jahren (Women's Health Initiative Controlled Clin Trials 1998; Manson et al. 2003). Nur 10% der Frauen befanden sich im EPT-Arm der Studie in der relevanten Altersgruppe bis

zum 54. Lebensjahr und weitere 20% bis zum 59. Lebensjahr (The Women’s Health Initiative Study Group 1998; Rossouw et al. 2002), im ET-Arm waren nur 15% der Frauen im Alter zwischen 50 und 59 Jahren (Anderson et al. 2004).

Darüber hinaus litt die Studie darunter, dass ein zunehmend großer Teil der Frauen die HRT nicht einnahm – (42% der Frauen) im EPT-, 54% im ET-Arm, während 5% bzw. 9,1% Frauen in der Placebogruppe eine HRT begannen (Manson 2003, Anderson et al. 2004). Im EPT-Arm wurden aus unterschiedlichen Gründen rund 44 % der mit einer EPT und 6% der mit Placebo behandelten Frauen entblindet. Diese Schwächen beeinträchtigen allerdings nicht nur die Beurteilung des Effektes, sondern verwischen auch die Ausgeglichenheit weiterer Charakteristika zwischen der behandelten und der Kontrollgruppe. Eine per protocol Analyse derjenigen Frauen, die sich auch tatsächlich an die vorgegebene Behandlung gehalten haben, kommt zwar möglicherweise dem tatsächlichen Ergebnis näher, allerdings mit der Einschränkung, dass der Ausgleich anderer Einflussfaktoren durch die Randomisierung eingeschränkt wird.

Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass die Studien nicht mit den heute üblichen Östrogenen und Gestagenen durchgeführt wurden. Konjugierte Östrogene werden seltener als orales bzw. transdermal appliziertes Östradiol eingesetzt. Die Gestagene, deren Wirkspektren sich erheblich unterscheiden können, sind unterschiedlich. Es liegen keine überzeugenden, ausreichend großen randomisierten Studien zur transdermalen Applikation vor, die eine Beurteilung des Effekts auf vaskuläre Endpunkte zuließen, obgleich die transdermale Applikation entscheidende Vorteile gegenüber der oralen Form verspricht (Harman et al. 2014). Aus diesen vielfältigen Gründen erreichen Statements und Empfehlungen zur Wirkung einer HRT auf kardiovaskuläre Erkrankungen nur ein moderates bis niedriges Evidenzniveau.

Tabelle 12: Effekte einer oralen HRT auf kardiovaskuläre Erkrankungen in der Women's Health Initiative

	EPT					ET				
	Ver-um	Kon-trolle	HR	95% CI	p	Ver-um	Kon-trolle	HR	95% CI	p
Tiefe Venen-thrombose	122	61	1,87	1,37, 2,54	<0,001	85	59	1,48	1,06, 2,07	0,02
Schlaganfall	159	109	1,37	1,07, 1,76	0,01	169	130	1,35	1,07, 1,70	0,01
Koronare Herzkrankheit	196	159	1,18	0,95, 1,45	0,13	204	222	0,94	0,78, 1,14	0,53
Kardiovaskuläre Mortalität	79	70	1,05	0,76, 1,45	0,77	109	112	1,00	0,77, 1,31	0,98

Gesamtmortalität	250	238	0,97	0,81, 1,16	0,76		301	299	1,03	0,88, 1,21	0,68
------------------	-----	-----	------	---------------	------	--	-----	-----	------	---------------	------

Abkürzungen: Verum: 0,625 mg konjugierte Östrogene plus kontinuierlich 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat, HR - Hazard Ratio, CI - 95% Konfidenzintervall, p - Signifikanz

Nach: Manson und Kaunitz 2016

3.1 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 und 2010, Sweetland et al. 2012 Konsensstärke: Konsens

Östrogene und Gestagene haben thrombogene Effekte, die sowohl dosisabhängig sind als auch substanzspezifisch und entsprechend dem Zuführungsmodus variieren. Sie sind zu Therapiebeginn am stärksten ausgeprägt und bei erhöhtem Basisrisiko absolut größer als bei Frauen mit geringem Ausgangsrisiko. Bei niedrig dosierter transdermaler Therapie wurden vermutlich aufgrund fehlender Anflutung höherer Östrogenmengen in der Leber keine Hinweise auf ein erhöhtes Thromboembolierisiko ermittelt (Canonico et al. 2007 und 2010, Sweetland et al. 2012).

Die höchsten vaskulären Risiken einer oralen HRT sind venöse Thrombosen und Thromboembolien. Sie verdoppeln sich durch HRT um etwa zwei Fälle pro 1000 behandelte Frauen pro Jahr. Eine ET bzw. eine EPT haben in Studien zur Primärprävention vaskulärer Ereignisse eine vergleichbare Risikoerhöhung ergeben wie in solchen zur Sekundärprävention mit Anwendung einer EPT (Manson et al. 2013, Hulley et al. 1998). Das entspricht den Ergebnissen zweier Metaanalysen, aus denen ebenfalls eine Verdopplung des Risikos für tiefe Beinvenenthrombosen (Sare et al. 2008; Boardman et al. 2015).

Die vergleichbare Risikoerhöhung durch eine ET oder eine EPT weist darauf hin, dass der Auswahl des Gestagens vermutlich nur untergeordnete Bedeutung zukommt. Das deckt sich mit Ergebnissen eines sehr großen englischen Registers, das keinen Unterschied für HRT-Formen mit und ohne Gestagen für die Häufigkeit von

Thromboembolien bei 23.505 Fällen gezeigt hat (Renoux et al. 2010). Das Thromboserisiko steigt offenbar mit der Östrogendosis. Dennoch sei erwähnt, dass möglicherweise Medroxyprogesteronacetat ein besonders hohes Risiko zukommt, während mikronisiertes Progesteron und die 17- Hydroxyprogesteronderivate wie beispielsweise Dydrogesteron und Medrogeston sowie Nortestosteronderivate wie z.B. Norethisteronacetat sich nicht zusätzlich zum Effekt des Östrogens auswirken (Canonico et al. 2007; Sweetland et al. 2012).

Bekanntermaßen hängt das individuelle Risiko für venöse Thrombosen von Faktoren wie Alter, Gewicht und genetischer Prädisposition mit dem höchsten Risiko bei Homozygotie für Faktor V Leiden ab (Cushman et al. 2004). In Beobachtungsstudien wie auch Interventionsstudien war das Risiko für Thrombosen in den ersten ein bis zwei Jahren am höchsten und fiel vom 3- bis 4-fachen gleichbleibend auf das 2-fache in den Folgejahren (Hulley et al. 1998, Miller et al. 2002, Cushman et al. 2004).

Vor dem Hintergrund dieses beachtlichen Risikos einer oralen HRT sind Beobachtungsstudien zu transdermalen Applikationsformen vielversprechend, aber ohne Beweischarakter. Vermutlich aufgrund fehlender Anflutung höherer Östrogenmengen in der Leber und damit Vermeiden der Stimulation der Synthese von Gerinnungsfaktoren wurde kein Hinweis auf ein erhöhtes Thromboembolierisiko ermittelt. Das englische Register mit 955.582 postmenopausalen Frauen zeigte für 23.505 Fälle einer Thromboembolie verglichen mit 231.562 Kontrollen kein erhöhtes Risiko für transdermal applizierte Östrogene unabhängig von der Östrogendosis mit und ohne oralem Gestagen (Renoux et al. 2010). Auch die Auswertung mehr als 1 Millionen Krankenhausaufnahmen und Todesbescheinigungen ergab kein erhöhtes Risiko für transdermale HRT-Formen (Sweetland et al. 2012). Diese Einschätzung deckt sich mit den Ergebnissen von zwei Beobachtungsstudien, der E3N- als auch der ESTHER-Studie (Canonico et al. 2007, Canonico 2010).

3.2 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, Harmann et al. 2014, Mohammed et al. 2015,

	Renoux, Boardman et al. 2015
	Konsensstärke: Konsens

Schlaganfälle sind die zweithäufigsten und sehr ernstesten Risiken einer oralen HRT. Es kann lebenslange schwerste Behinderung mit Störung des Sprachvermögens und des Sprachverständnisses nach sich ziehen. Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall steigt unter oraler ET oder EPT gleichermaßen, nach WHI und einer Meta-Analyse der Daten von 40.000 Probandinnen einschließlich kleinerer Studien um mindestens 30%, in absoluten Zahlen um einen Fall pro 1000 behandelte Frauen pro Jahr (Manson et al. 2013, Bath und Gray 2005). Das Risiko besteht nur während der Einnahmedauer und normalisiert sich nach Absetzen vollkommen (Gu et al. 2014). Kein erhöhtes Risiko wurde für hämorrhagische Schlaganfälle detektiert.

Für die Praxis stellt sich die Frage, ob dieses hohe Schlaganfallrisiko unter HRT auch für Frauen gilt, die in den ersten zehn Jahren nach Eintritt der Menopause oder in dem entsprechenden Alter von etwa 50-59 Jahren mit einer HRT beginnen. Unter einer oralen EPT muss bei 1000 Frauen möglicherweise mit etwa 5 zusätzlichen Schlaganfällen innerhalb von zehn Jahren gerechnet werden (Manson et al. 2013; Thom et al. 2006). Allerdings war dieser Risikoanstieg in der Subgruppe mit Beginn der HRT früh in der Postmenopause nicht signifikant ebenso wie in einer Cochrane Meta-Analyse von 19 randomisierten Interventionsstudien mit 40.410 Probandinnen (Boardman et al. 2015).

Die Schätzungen für einen Beginn einer ET in der Altersgruppe von 50 bis 59-jährigen sind ungenau. Das liegt an der kleineren Zahl untersuchter Frauen unter ET und dem Einschluss von Frauen mit vorzeitiger Menopause zum Beispiel durch bilaterale Ovariectomie, die sich schon über viele Jahre in der Postmenopause befanden. In der WHI ergab sich bei Beginn einer ET in den ersten 10 postmenopausalen Jahren eine Erhöhung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um das 2,6-fache und speziell für die kleinere Gruppe der Frauen nach bilateraler Ovariectomie nicht-signifikant um das 2,5-fache (Hendrix et al. 2006). Das entspricht einer absoluten Erhöhung um 1,5 bzw. zwei Fälle pro 1000 behandelte Frauen pro Jahr. Bezüglich zerebrovaskulärer Mortalität zeigt die Analyse der WHI für alle Altersstufen weder in der Interventionsphase noch nach 18 Jahren Nachbeobachtung einen signifikanten Effekt einer ET oder EPT (Manson et al. 2017).

Zu transdermaler HRT liegen leider keine Daten von randomisierten Interventionsstudien zum Schlaganfallrisiko vor (Harmann et al. 2014). Eine Meta-Analyse von Beobachtungsstudien mit nur einer Fall-Kontroll-Studie ergab für eine orale HRT ein um das 1,24-fach höheres Schlaganfallrisiko verglichen mit dem Risiko unter transdermaler HRT (Mohammed et al. 2015). In einer Fall-Kontroll-Studie des englischen Registers mit 15.710 HRT-Nutzerinnen und 59.958 Kontrollen im durchschnittlichen Alter von 70 Jahren war das Schlaganfallrisiko unter transdermaler ET mit 0,95 ohne Einfluss des jeweiligen Gestagens neutral, während es unter oraler HRT 1,28 betrug (Renoux et al. 2010). Die Fall-Kontroll-Studie ermöglichte auch den

Vergleich von transdermaler HRT mit niedrig und hoch dosierten Östrogenen. Nur für Östrogendosen bis 50µg ergab sich kein Risiko, während sich für über 50µg ein um 90% erhöhtes Risiko ergab. Durch Anwendung einer transdermalen HRT könnte also eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos vermeidbar sein, allerdings nur bis zu einer Dosis von 50 µg. Keine ausreichenden Daten liegen allerdings für den Fall nach ischämischem Schlaganfall oder TIA vor, sodass diese Konstellation weiterhin als Kontraindikation gelten muss.

3.3 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.
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 Boardman et al. 2015
	Konsensstärke: Konsens

Das Risiko für koronare Ereignisse unter HRT wird häufig und kontrovers diskutiert. Den Studienergebnissen zufolge spielt es keine oder nur eine untergeordnete Rolle. Weder für die ET noch für die EPT wurde in der WHI als Primärpräventionsstudie oder der HERS Studie als Sekundärpräventionsstudie ein signifikanter Einfluss auf das koronare Risiko gefunden (Hulley et al. 1998, Manson et al. 2003, Manson et al. 2013). Dies änderte sich auch nicht unter Berücksichtigung einer hormonfreien Zeit nach der Interventionsperiode von insgesamt 13 Jahren (Manson et al. 2013). Auch die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität wurde nicht berührt. Diese Ergebnisse entsprechen der Einschätzung einer Cochrane Meta-Analyse von 19 randomisierten Interventionsstudien mit 40.410 Probandinnen (Boardman et al. 2015).

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 geringeren koronaren Ereignisrate einher. Allerdings wird nicht zwischen einer ET und einer EPT unterschieden.

Die WHI als die wesentliche Studie der Primärprävention deutet die Möglichkeit eines präventiven Effektes bei Frauen unter ET an, ohne dass die errechnete Senkung um

52% Signifikanz erreichte (Rossouw et al. 2007). Die Unsicherheit einer Aussage beruht sicher darauf, dass nur 15% der 10.739 Frauen im ET-Arm der WHI in den ersten 10 Jahren nach der Menopause mit der Östrogen-Monotherapie oder Placebo begonnen hatten. Der Unterschied in der Inzidenz koronarer Ereignisse beruht auf lediglich 16 Fällen in der Kontroll- gegenüber 8 Fällen in der ET-Gruppe! Unter den 16.608, die eine EPT oder Placebo erhielten, waren es 33%, die in den ersten 10 Jahren in die Studie eingeschleust wurden, und es zeigte sich keine Senkung des Risikos durch die EPT.

In der Cochrane Meta-Analyse zeigte sich kein signifikanter Effekt einer HRT auf das kardiale Risiko bei Beginn jenseits von 10 Jahren nach der Menopause (Boardman et al. 2015). Das stimmt weitgehend mit den Ergebnissen der WHI überein, wobei die WHI eine signifikante Risikoerhöhung durch eine EPT bei Beginn 20 Jahre und mehr nach der Menopause gefunden hat. Da in der WHI das durchschnittliche kardiovaskuläre Risiko unter einer ET in allen Altersklassen günstiger als unter kombinierter Therapie lag, möchte man annehmen, dass das kardiovaskuläre Risiko in hohem Maße vom Gestagenanteil abhängt (Rossouw et al. 2007). Medroxyprogesteronacetat wie in der WHI in hoher Dosis kontinuierlich eingenommen, könnte aufgrund der vasokonstriktiven Wirkung kardiovaskulär ungünstiger sein als andere Gestagene. Aber bisher sind die heute gebräuchlichen Gestagene in ihrer Wirkung durch randomisierte Interventionsstudien nur ungenügend geprüft (Harmann et al. 2014, Hodis et al. 2016). Eine Analyse der WHI zeigt für alle Altersstufen weder in der Interventionsphase noch nach 18 Jahren Nachbeobachtung einen signifikanten Effekt von ET oder EPT auf die kardiovaskuläre Mortalität (Manson et al. 2017).

Auch wenn HERS und ESPRIT als wesentliche Studien zur Sekundärprävention nach einem kardialen Ereignis möglicherweise nach einer anfänglichen Risikoerhöhung im Durchschnitt der Studiendauer keine Risikoerhöhung für kardiale Ereignisse durch eine kombinierte HRT gezeigt haben, bleibt auch ein koronares Ereignis als Kontraindikation für eine HRT laut Zulassungen der Präparate bestehen (Hulley et al. 1998, Cherry et al. 2014).

Literatur:

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 post-menopausal 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: effect 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

4 Osteoporose

P. Hadji, E. Baum

	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
	Konsensstärke: Starker Konsens

	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. 2002 Torgerson DJ et al. 2001 Yu X. et al. 2017
	Konsensstärke: Konsens

4.1 Definition und Erkrankungshäufigkeit

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist. Diese spiegelt das Zusammenwirken von Knochendichte und Knochenmikroarchitektur wider. Im Rahmen der deutschen BEST-Studie, der aktuellsten Epidemiologischen Studie, waren in 2009 etwa 6,3 Millionen Menschen in der Bundesrepublik Deutschland von der Osteoporose betroffen, davon 5,2 Millionen Frauen (Hadji et al. 2013). Demzufolge erkrankt jede 3.-4. Frau über 50 Jahre an einer Osteoporose und über die Hälfte von ihnen wird innerhalb von 4 Jahren nach Diagnosestellung die klinische Konsequenz der Osteoporose, nämlich die Fraktur, erleben. Es ist zu erwarten, dass die

demographische Bevölkerungsentwicklung in Deutschland in den kommenden Jahren zu einer weiteren, deutlichen Zunahme der Osteoporoseprävalenz führen wird. Die Manifestation ist dabei stark geschlechts- und altersabhängig. Abb. 1 zeigt die Prävalenz der Osteoporose in Deutschland im Jahr 2009.

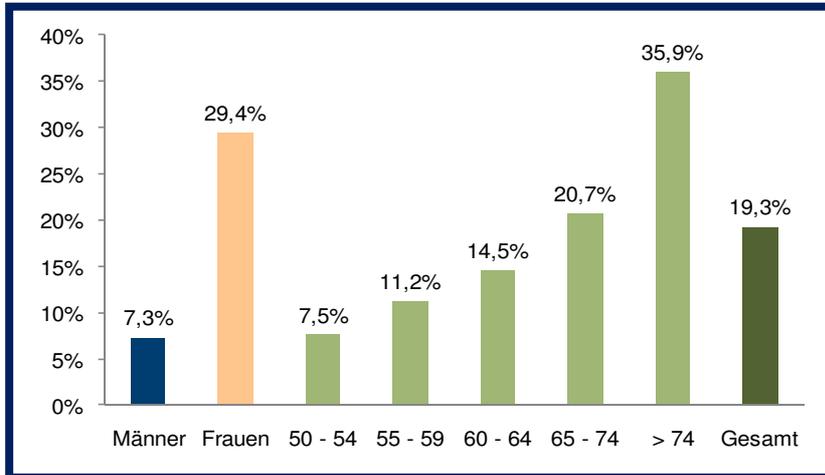


Abbildung 2: Alters- und geschlechtsabhängige Prävalenz der Osteoporose in Deutschland im Jahr 2009 modifiziert nach Hadji P. et al. 2013.

4.2 Prävention

Zur Prävention gibt die DVO-Leitlinie folgende Empfehlungen: Beeinflussbare Risikofaktoren sollen nach Möglichkeit minimiert werden. Untergewicht (Body Mass Index <20) sollte vermieden werden. Eine Gewichtsabnahme ist mit einer Zunahme des Sturz- und Frakturrisikos verbunden, eine Gewichtszunahme mit einer Abnahme des Risikos. Eine Zunahme des Gewichts über das Normalgewicht hinaus wird nicht empfohlen. Empfohlen wird regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft, Gleichgewicht und Koordination zu fördern, sowie die Vermeidung von Immobilisierung. Die Zufuhr einer ausreichenden Menge an Kalzium und Vitamin D sollte sichergestellt werden. Hierbei wird eine Zufuhr von 1000 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D empfohlen. Supplemente sollten eingenommen werden, wenn diese Menge nicht sicher durch entsprechende Ernährung oder Sonnenlichtexposition erreicht werden kann (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).

4.3 Diagnostik

Die Diagnose der Osteoporose wird entsprechend der S-III Leitlinie des DVO (2017) anhand der Krankengeschichte, dem klinischem Bild, Laboruntersuchungen und apparativer Diagnostik gestellt. Folgende für die Primärversorgung wichtige Kernempfehlungen sind dort aufgeführt:

Bei allen Fragilitätsfrakturen ab einem Alter von 50 Jahren soll eine Abschätzung des Frakturrisikos erfolgen. Darüber hinaus sollte bei Personen ab 50 Jahren die klinische Abschätzung des Frakturrisikos angeboten werden insbesondere bei Auftreten von Risikofaktoren. Für die Abschätzung des Frakturrisikos soll der DVO-Score verwendet werden. Bei einem 10-Jahres Risiko >20% für eine Schenkelhals- oder Wirbelkörperfraktur soll die Basisdiagnostik empfohlen werden.

In diesem Score gehen zahlreiche Risikofaktoren ein. Die wichtigsten sind neben Geschlecht und Alter vorausgegangene Frakturen in der Eigenanamnese bzw. Schenkelhalsfraktur bei Eltern, eine Glukokortikoidtherapie sowie verschiedene endokrinologische Erkrankungen (siehe Tab. 13), auch eine Therapie mit Aromatasehemmern zählt dazu. Nur bei nachgewiesenem erhöhtem Risiko sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen (s. unten).

Tabelle 13: Risikofaktoren für Osteoporose

Facharztgruppe	Risikofaktor
Allgemeine Risikofaktoren/ Allgemeinmedizin	Alter (2- bis 4-fach pro Dekade ab 50) Geschlecht (Frau/Mann: 2 zu 1) Prävalente WK-Frakturen (2- bis 10-fach) Niedrigtraumatische periphere Fraktur Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter Multiple Stürze Immobilität Nikotinkonsum Untergewicht (BMI<20) Cortisontherapie >3 Monate >2,5mg
Endokrinologie	Cushing-Syndrom Primärer Hyperparathyreoidismus

	Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz Hyperthyreose Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 Glidazontherapie
Gastroenterologie	Bill-Magenresektion oder Gastrektomie Zöliakie Protonenpumpenhemmer
Geriatric	Sedativa Neuroleptika Benzodiazepine
Gynäkologie	Aromatasehemmer Hypogonadismus
Kardiologie	Herzinsuffizienz
Neurologie	Epilepsie und Antiepileptika Depression und Antidepressiva
Pulmonologie	COPD
Rheumatologie/Orthopädie	Rheumatoide Arthritis Spondylitis ankylosans

Diese Risikofaktoren beziehen sich auf Risiken, die aktuell bestehen oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet wurden. Für viele dieser Risiken wird in den verfügbaren Studien eine zumindest partielle Reversibilität des Frakturrisikos nahegelegt. Bei Hinweisen auf eine sekundäre Ursache einer hohen Frakturgefährdung sollte eine fachspezifische Mitbetreuung der zugrundeliegenden Erkrankung erfolgen (DVO S-III Leitlinie 2017).

Als Goldstandard für die Diagnose der Osteoporose gilt weiterhin die Knochendichtemessung mittels des DXA-Verfahrens (Duale-Röntgen-Absorptiometrie). Bei einem T-score <-3,5 bei jüngeren Patienten mit dem Verdacht auf eine sekundäre Osteoporose sollte eine weitere Diagnostik ggfs. durch einen Fachspezialisten erwogen werden. Nur in Regionen in Deutschland, in denen eine DXA Untersuchung nicht möglich ist, kann auch eine Ultraschalluntersuchung (QUS) oder QCT zur primären Diagnosestellung herangezogen werden. Bei Verdacht auf eine Fraktur

sollte eine Diagnostik durch Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule veranlasst werden. Bei frischem Trauma kann die Röntgenuntersuchung einen falsch negativen Befund ergeben, so dass bei dringendem Verdacht erst eine CT/MRT-Untersuchung der Region Klärung bringt. Hauptziel dieser umfassenden Diagnostik ist die Abschätzung des individuellen Knochenbruchrisikos und die anschließende Therapieempfehlung.

Laboruntersuchungen dienen dem Ausschluss von Erkrankungen, die zu einer Osteoporose führen können (sekundären Osteoporose). Die aktuelle S-III-Leitlinie der DVO empfiehlt ein Basislabor (Serumkalzium, Serumphosphat, Serumnatrium fakultativ, Kreatinin, GFR, Alkalische Phosphatase, GGT, Blutbild, BSG/CRP, Serumeiweißelektrophorese und TSH, im Einzelfall auch 25-Vitamin D3, Testosteron bei Männern sowie Knochenstoffwechselmarker). Bei Hinweisen auf eine sekundäre Ursache einer hohen Frakturgefährdung sollte eine fachspezifische Mitbetreuung der zugrundeliegenden Erkrankung erfolgen.

4.4 Therapie

Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 10-jährigen Frakturrisiko größer 30% für Schenkelhalsfraktur und Wirbelkörperfraktur empfohlen werden. Dies ist in der Regel der Fall, wenn eine manifeste Osteoporose vorliegt, d.h. wenn bereits Knochenbrüche der Wirbelsäule sowie des Oberschenkelhalses eingetreten sind und der DXA-T-Wert $< -2,0$ beträgt (hierbei kann im Einzelfall auch auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden). Außerdem liegt eine Behandlungsgrund vor, wenn eine orale Glukokortikoidtherapie (Kortison) mit mehr als 7,5 mg täglich über 3 Monate geplant ist und die Knochendichte bereits $< -1,5$ SD beträgt oder bereits Knochenbrüche vorliegen. Des Weiteren wird die Therapieindikation früher gestellt, wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen, weil das Knochenbruchrisiko hierdurch deutlich erhöht ist. Detaillierte Hinweise dazu finden sich in der aktuellen DVO S-III Leitlinie 2017.

Als Basistherapie sollen die unter 4.2 genannten Maßnahmen konsequent umgesetzt werden. Bei allen Konstellationen einer Osteoporose, bei denen ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko gegeben ist, soll den Patienten eine medikamentöse Therapie empfohlen werden, für die eine Reduktion des Frakturrisikos gezeigt wurde. Im Hinblick auf eine medikamentöse Therapie einer vorliegenden Osteoporose sollen patientenspezifische Befunde in Bezug auf den Zulassungsstatus, Kontraindikationen und spezifische Risiken einer geplanten Therapie beachtet werden.

Das Ziel der spezifischen Behandlung ist die Senkung des Knochenbruchrisikos. Weitere Parameter wie die Knochendichte oder die Knochenstoffwechselmarker gelten als Ersatz (Surrogat)-Parameter.

Zur Behandlung der Osteoporose stehen in Deutschland derzeit folgende Knochenabbauhemmende Medikamente (antiresorptiv) zur Verfügung: eine

Östrogenbehandlung (+ Gelbkörperhormon bei vorhandener Gebärmutter), Bisphosphonate wie z.B. Aledronat, Ibadronat, Risedronat, Zoledronat, selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERMSs) wie z.B. Raloxifen und Bazedoxifen, ein humaner monoklonarer Antikörper gegen RANKL namens Denosumab.

Zusätzlich ist eine Behandlung mit einem den Knochen-wiederaufbauenden Medikament (osteoanabol), dem Parathormon zur Verfügung, das allerdings nur bei bereits eingetretenen Frakturen. Verschiedene Therapiemöglichkeiten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 14: Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten der Osteoporose bei Frauen nach den Wechseljahren

Antiresorptiva	Evidenz für weniger Wirbelkörperfrakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Aledronat	A	A	A
Ibadronat	A	B	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Denosumab	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Raloxifen	A	B	-
Östrogene	A	A	A

(mod. nach Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen, Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V., 2017)

Die Wirksamkeit einer EPT bzw. einer ET zur Primärprävention osteoporotischer Frakturen wurde in multiplen älteren Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll sowie RCTs hinreichend belegt (NICE Guidelines Menopause: diagnosis and management Nov. 2015, Torgensen 2001; Rossouw et al. 2002, Women’s Health Initiative Steering Committee, 2003; Yu 2017). Dabei konnte auch bei Frauen ohne erhöhtes Frakturrisiko eine signifikante Risikoreduktion für Schenkelhals-, Wirbelkörper- sowie nicht-vertebrale Frakturen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse flossen in diverse

Meta-Analysen sowie Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften ein (Wells et al. 2002, de Villiers et al. 2013, Panay et al. 2013).

In der aktuellen Version (2017) der SIII-Leitlinie des DVO ist die Prävention oder Behandlung der Osteoporose mittels einer HRT bei postmenopausalen Frauen mit hohem Risiko möglich, wenn Wechseljahrsbeschwerden bzw. eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Medikamenten besteht. Bei aus anderen Gründen durchgeführter HRT in einer Standarddosis ist auch bei hohem Frakturrisiko kein weiteres spezifisches Osteoporosetherapeutikum erforderlich.

Der frakturreduzierende 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 frakturreduzierende Effekt auch nach Beendigung einer HRT weiter zu bestehen.

Folgende Therapieeffekte sind durch die HRT zu erwarten: Pro 1000 Frauen 23 weniger Frakturen (Konfidenzintervall KI 10-33), 20 (KI 6-30) weniger nicht vertebrale Frakturen, 8 (KI -18 bis + 9) weniger Wirbelfrakturen, 0 (KI -1 bis +4) weniger Hüftfrakturen, 36 (KI 19-43) weniger Handgelenksfrakturen. Dauer und Ausmaß dieses Schutzes nach Absetzen der HRT sind allerdings unklar (NICE Guidelines Menopause: diagnosis and management Nov. 2015).

Grundsätzlich ist aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung der Osteoporose von einer Langzeittherapie auszugehen. Hierbei richtet sich die Dauer einer spezifischen Osteoporosetherapie vor allem nach dem aktuellen geschätzten Frakturrisiko beträgt in den meisten Fällen primär jedoch mindestens 3-4 Jahre (5). Hierbei sind klinische Verlaufskontrollen essentiell, weil die Therapietreue ein großes Problem darstellt. Aktuellen Studien zur Folge setzt mehr als jede zweite Patientin das Medikament innerhalb von 1-2 Jahren ab. Bezüglich Details dazu und Therapiekontrollen sei auf die gültige S-III Leitlinie des DVO (2017) verwiesen.

Im Fall einer vorzeitigen (prämaternen) Menopause besteht nach den NICE-Guidelines bis mindestens zum Eintritt des natürlichen Menopausenalters eine Indikation zur HRT/Kontrazeption zur Osteoporose- und Frakturprävention (3). Hierbei benötigen Frauen nach einer Gebärmutterentfernung nur eine Behandlung mit Östrogenen (ohne Gelbkörperhormon). Bei noch vorhandener Gebärmutter ist zusätzlich zur Östrogengabe der Einsatz eines Gelbkörperhormons erforderlich (siehe Kapitel POI).

Literatur:

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

NICE Guidelines Menopause: diagnosis and management Nov. 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>: Aitken 1973, Bjarnason 2000, Cauley 2003, Cherry 2001, Delmas 2000, Genant 1997, Hosking 1998, Jackson 2006, Komulainen 1998, Liu 2005, Lees 2001, Lufkin 1992, Manson 2013, Mosekilde 2000, PEPI 1996, Ravn 1999, Reid 2004, Veerus 2006, Vickers 2007, Weiss 1999, Wimalawansa 1998

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) Effects 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.

5 Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen

C. von Arnim, S. Krüger, A. Ludolph, C. Tempfer

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Frauen in der Peri- und Postmenopause sollten 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
	Konsensstärke: Konsens

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Die Indikation zur pharmakologischen Behandlung von Depressionen in der Perimenopause sollte 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
	Konsensstärke: Konsens

Es gibt keine Daten mit starker Evidenz für ein erhöhtes Demenzrisiko oder für einen vorteilhaften Effekt hinsichtlich Demenz bei Frauen mit natürlicher Menopause, die eine peri- oder postmenopausale HRT vor dem 65. Lebensjahr anwenden (NICE 2015). Eine randomisierte Studie (Rasgon 2014) und 11 Kohortenstudien (Bove 2014, Fillenbaum 2001, Kang 2004, Kawas 1997, Khoo 2012, Mitchell 2003, Pettiti 2008, Ryan 2009, Shao 2012, Tang 1996, Whitmer 2011) untersuchten den Zusammenhang zwischen HRT und Demenzrisiko.

Rasgon et al. fanden bei 45 postmenopausalen Frauen, die nach durchschnittlich 10-jähriger Einnahme einer HRT diese entweder abbrachen oder weiterführten, nach 2 Jahren eine signifikante Abnahme des Glukosemetabolismus im medialen frontalen Kortex anhand von Positronen-Emissions-Tomographien in der Gruppe, die die HRT abbrach. In den 11 zu dieser Frage analysierten Kohortenstudien mit Patientinnenzahlen zwischen 2.000 und 10.000 fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Demenzrisiko (gemessen anhand verschiedener Skalen) und der Einnahme bzw. der ehemaligen Einnahme einer HRT, unabhängig von der Dauer der

HRT und dem Zeitpunkt des HRT-Beginns. Auch Subgruppenanalysen hinsichtlich verschiedener HRT-Formen zeigten keinen nachweisbaren Zusammenhang mit dem Demenzrisiko.

Lediglich in einer der untersuchten Studien, einer retrospektiven Kohortenstudie an >10000 Frauen, fand sich ein signifikant reduziertes Demenzrisiko nach Anwendung einer HRT gegenüber keiner HRT in der Eigenanamnese (NICE, 2015).

Daten aus der WHI-Studie legen nahe, dass bei Beginn einer HRT nach dem 65. Lebensjahr das Risiko einer Demenz signifikant erhöht ist (Manson et al. 2013).

Die Daten aus den vorliegenden Studien von geringer Qualität belegen, dass keine starke Evidenz vorliegt eine Aussage bzgl. eines protektiven oder negativen Effekts einer HRT zu unterstützen.

Eine HRT kann zur Behandlung von Stimmungsschwankungen in Betracht gezogen werden, wenn die psychischen Symptome als Folge der Menopause auftreten oder sich in zeitlichem Zusammenhang mit der Menopause verschlechtern. Es sollte sichergestellt sein, dass alle in die Behandlung involvierten Personen darüber informiert sind, dass es keine eindeutige Wirksamkeit für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Frauen mit Stimmungsschwankungen im Rahmen der Peri- und Postmenopause gibt, bei denen nicht eindeutig eine Depression diagnostiziert wurde (NICE 2015).

Es existieren zwar keine expliziten Wirksamkeitsstudien bzgl. einer antidepressiven Behandlung in der Peri- und Postmenopause, verschiedene Studien untersuchten jedoch den Einfluss des Menopausenstatus auf die Wirkung antidepressiver Pharmakotherapien. Während in früheren Studien ein schlechteres Ansprechen auf SSRIs bei älteren im Vergleich zu jüngeren Frauen berichtet wurde, bzw. ein besseres Therapieansprechen bei älteren Frauen, wenn neben SSRIs auch eine HRT erfolgte, wird dies durch die Ergebnisse neuerer großer Studien nicht bestätigt (NICE 2015).

In einer placebokontrollierten Studie zu Desvenlafaxin (n=426) hatten Menopausenstatus und die Dauer seit der Menopause keinen Einfluss auf die Effektivität der Behandlung (Kornstein et al., 2014). Eine weitere Studie verglich Venlafaxin mit Fluoxetin bei Männern und Frauen mit rezidivierender Depression (n=781, davon 65% Frauen) und zeigte, dass Geschlecht und Menopausenstatus keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hatten (Kornstein et al. 2014).

Im Rahmen der STAR*D-Studie (n=1440) wurde die Effektivität von Citalopram bei depressiven Frauen weder durch den Menopausenstatus noch durch die gleichzeitige Anwendung hormonelle Kontrazeptiva oder einer HRT beeinflusst, was gegen einen Verstärkungseffekt spricht (Steiner et al. 2017). SSRI und SNRI mit kurzer Wirklatenz

zeigten sich allerdings als effektive Therapeutika in der Behandlung vasomotorischer Beschwerden.

Zur Wirksamkeit einer HRT bei Frauen mit peri- und postmenopausaler Depression liegen nur einzelne Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen vor. Die North American Menopause Society kommt zu folgenden Schlüssen: Bewährte therapeutische Optionen für Depressionen (Antidepressiva, Psychotherapie) sind auch die Behandlungsoptionen der ersten Wahl für perimenopausale Depression. Obwohl die ET zur Behandlung der perimenopausalen Depression nicht zugelassen ist, gibt es Hinweise dafür, dass sie bei perimenopausalen Frauen antidepressive Wirkungen hat, insbesondere bei solchen mit begleitenden vasomotorischen Symptomen. Daten zur EPT sind spärlich und nicht eindeutig (Maki et al., 2018). Zur Frage der Prävention depressiver Symptome durch eine HRT liegen ebenfalls wenige Daten vor, allerdings konnten Gordon et al. (2018) in einer rezenten randomisierten Studie an 172 gesunden Frauen zwischen 45 und 60 Jahren zeigen, dass eine sequenziell-kombinierte EPT mit transdermalem Östradiol und mikronisiertem Progesteron über 12 Monate gegenüber Plazebo zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens depressiver Symptome (i.e. einem Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D)-Score >16) führte (17% versus 32%)

Literatur

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, Clayton A, Bao W, Guico-Pabia CJ. Post hoc analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. Menopause. 2014 Aug;21(8):799-806.

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.

Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, Bobo WV, Rubin LH, Koleva HK, Cohen LS, Soares CN; Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Menopause. 2018 Oct;25(10):1069-1085.

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., Van,Horn 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

Steiner AJ, Recacho J, Vanle B, Dang J, Wright SM, Miller JS, Kauzor K, Reid M1, Bashmi LE, Mirocha J, Danovitch I, IsHak WW. Quality of Life, Functioning, and Depressive Symptom Severity in Older Adults With Major Depressive Disorder Treated With Citalopram in the STAR*D Study. J Clin Psychiatry. 2017 Jul;78(7):897-903. doi: 10.4088/JCP.16m11335.

Tang,M.X., Jacobs,D., Stern,Y., Marder,K., Schofield,P., Gurland,B., Andrews,H., Mayeux,R., Effect 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

6 HRT und Krebsrisiko

O. Ortman, G. Emons, C. Tempfer

6.1 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
	Konsensstärke: Konsens

6.1.1 EPT

Die Anwendung einer EPT kann das Brustkrebsrisiko erhöhen. Dies wurde in einer Reihe von Metaanalysen, die Fallkontrollstudien, Kohortenstudien und RCTs einbezogen haben, nachgewiesen (Mills et al. 1989, Colditz et al. 1992, Folsom et al. 1995, Schuurman et al. 1995, Willis et al. 1996, Grodstein et al. 1997, Sourander et al. 1998, Lando et al. 1999, Schairer et al. 2000, Manjer et al. 2001, Hedblad et al. 2002, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003, Beral et al. 2003, Jernstrom et al. 2003, Bakken et al. 2004, Stahlberg et al. 2004, Tjonneland et al. 2004, Ewertz et al. 2005, Fournier et al. 2005, Greiser et al. 2005, Lee et al. 2005, Lund et al. 2007, Fournier et al. 2008, Saxena et al. 2010, Bakken et al. 2011, Treatment of Symptoms of the Menopause, 2015). Das relative Risiko einer EPT-Anwendung liegt in der WHI, einer RCT, bei 1,26. Dies entspricht 8 zusätzlichen invasiven Mammakarzinomen pro 10.000 Frauen pro Anwendungsjahr (Prentice et al. 2009, Manson et al. 2013). Die Risikoerhöhung zeigte sich ab einer Anwendungsdauer der EPT von 5 oder mehr Jahren. Aus Kohortenstudien liegen Anhaltspunkte dafür vor, dass eine kontinuierlich kombinierte EPT zu einer höheren Risikosteigerung führt als eine sequentielle EPT. In RCTs und Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass die derzeitige Anwendung das Brustkrebsrisiko zwar erhöht, dieses allerdings nach Absetzen der Therapie innerhalb von wenigen Jahren sinkt und nicht mehr unterschiedlich von dem der Nichtanwenderinnen ist. Der Beginn einer HRT im Verhältnis zum Menopausealter hat einen Effekt auf das Ausmaß des Risikos. Dies wurde in der WHI als RCT und mehreren größeren Beobachtungsstudien gezeigt. Frauen, die die Therapie im oder kurz nach dem Menopausealter begonnen haben, zeigten eine höhere Risikosteigerung als diejenigen, die die Therapie über 5 Jahre nach der Menopause begonnen hatten. Die Anwendungszeiten, die zur Risikosteigerung führen, werden kontrovers diskutiert. Für eine EPT wird überwiegend

eine 5-jährige Anwendungsdauer als Mindestzeit für einen statistisch signifikanten risikosteigernden Effekt der EPT angesehen. Eine jüngere Studie der WHI, die Daten von therapieadhärenten Anwenderinnen analysierte, zeigte bereits nach 3-jähriger EPT eine Risikosteigerung. (Jones et al. 2016) Beobachtungsstudien berichten über Mindestanwendungszeiten von 2 bis 5 Jahren. Es liegen Hinweise dafür vor, dass eine EPT mit Progesteron zu einer geringen Risikosteigerung führt (Cordina-Duverger et al. 2013). Natürliches Progesteron hat allerdings im Vergleich zu synthetischen Gestagenen einen schwächeren antiproliferativen Effekt auf das Endometrium (s. 8.2). Eine HRT mit konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat hatte im 18-jahres follow-up der WHI Studie keine Wirkung auf das brustkrebsspezifische Mortalitätsrisiko (Manson et al. 2017). Die WHI hatte auch eine Erhöhung der brustkrebsspezifischen Mortalität gezeigt (HR 1.96 (1.00-4.04) (Chlebowski 2010). Sie war in der 18jährigen Nachbeobachtung nicht mehr signifikant erhöht (Manson 2017).

6.1.2 ET

Im Gegensatz zu einer Vielzahl von Beobachtungsstudien zeigte die WHI eine Senkung des Risikos für ein Mammakarzinom bei ET- im Vergleich zu Placebo-Anwenderinnen (Anderson et al. 2004). Die mediane Anwendungsdauer der ET betrug ca. 7 Jahre. Die Analyse beruht auf 94 bzw. 124 Mammakarzinomfällen bei ET- bzw. Placebo-Anwenderinnen. Auch in der Nachbeobachtungszeit von knapp 11 Jahren persistierte diese Risikoreduktion. Die 3 weiteren RCTs haben wesentlich geringere Probandenzahlen und kürzere Anwendungszeiten zwischen 2 und 2,8 Jahren geprüft (Hodis et al. 2001, Viscoli et al. 2001, Cherry et al. 2002). In diesen 3 Studien fand sich kein signifikanter Unterschied im Brustkrebsrisiko zwischen Placebo- und ET-Anwenderinnen. Die o.a. Einschränkungen machen zuverlässige Aussagen dieser Studien nicht möglich.

Die Beobachtungsstudien zeigen alle eine geringere Brustkrebsrisikosteigerung bei Anwendung einer ET im Vergleich zu einer EPT. Die Dauer der ET, die zur Risikosteigerung führt, wird kontrovers beurteilt. Anwendungszeiten von >5, 10 bzw. 20 Jahren werden diskutiert (Colditz et al. 1992, Willis et al. 1996, Sourander et al. 1998, Lando et al. 1999, Schairer et al. 2000, Beral et al. 2003, Bakken et al. 2004, Stahlberg et al. 2004, Tjonneland et al. 2004, Fournier et al. 2005, Lund et al. 2007, Fournier et al. 2008, Saxena et al. 2010, Bakken et al. 2011).

Die Mammakarzinommortalität war bei ET-Anwenderinnen in dem 18-Jahres follow up der WHI-Studie reduziert. Der Kalkulation liegt allerdings eine geringe Fallzahl zugrunde. (Manson et al. 2017) Die verfügbaren Kohortenstudien erbrachten zu dieser Fragestellung für die EPT und die ET Resultate mit unzureichender Evidenz.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine HRT (sowohl ET als auch EPT) mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko verbunden sein kann. Die Risikoerhöhung ist allerdings gering und muss aber in die Nutzen-Risikobewertung bei der Behandlung klimakterischer Symptome mit einer HRT einbezogen werden.

Tabelle 15: Absolutes Brustkrebsrisiko für unterschiedliche Formen der HRT: Unterschiede der Brustkrebsinzidenz pro 1.000 postmenopausale Frauen in 7,5 Jahren (95%, CI)

HRT-Typ	Studien-Typ	Current Use
ET	RCT	4 weniger (-11 bis +8)
	Beobachtungsstudie	6 mehr (1-12)
EPT	RCT	5 mehr (-4 bis 36)
	Beobachtungsstudie	17 mehr (14 bis 20)

*Bei Grundrisiko im UK über 7,5 Jahre 22,48 pro 1.000 Frauen (adaptiert nach <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>)

6.1.2.1 Vaginale ET und Brustkrebsrisiko

Die vaginale ET kann zu einem Anstieg der systemisch wirksamen Östrogenspiegel führen (siehe 8.1.4). Es ist nicht bekannt, ob dies zu einem erhöhten Brustkrebsrisiko führt. Bereits eine ultra niedrig dosierte vaginale ET (0,03 mg Östradiol 2 – 3 mal pro Woche) führt zu guten Therapieresultaten. Es ist unwahrscheinlich, dass diese selbst bei chronischer Anwendung einen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko hat (Moegele et al. 2012).

6.1.3 HRT nach Mammakarzinom

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2b	Eine HRT kann das Risiko für ein Rezidiv nach behandeltem Mammakarzinom steigern.
	Literatur : Holmberg et al. 2008 Holmberg et al. 2004
	Konsensstärke: Starker Konsens

	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	Literatur: Holmberg et al. 2008 Holmberg et al. 2004
	Konsensstärke: Starker Konsens

Metaanalysen, die Beobachtungsstudien und RCTs einbezogen haben, konnten kein erhöhtes Rezidivrisiko nach behandeltem Mammakarzinom durch die Anwendung einer HRT nachweisen (*Farquhar et al. 2005, Collins et al. 2005*). Diese Studien weisen allerdings erhebliche methodische Schwächen auf (z.B. geringe Fallzahl, kurzes Follow-up). Zu der Fragestellung liegen auch 3 RCTs mit kontroversen Ergebnissen vor. Der HABITS Trial zeigt eine deutliche Steigerung des Rezidivrisikos durch eine HRT (*Holmberg et al. 2004, 2008*). Obwohl diese Studie ein eindeutig erhöhtes Risiko für die HRT-Anwendung zeigt, ist die Zahl von 242 untersuchten Frauen zu gering, um eine zuverlässige Aussage zur onkologischen Sicherheit zu machen (*Col et al. 2005, Antoine et al. 2007*). In dem Stockholm Trial wurde eine HRT bei krankheitsfreien Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose mit Nichtanwenderinnen verglichen. Die HRT erhöhte das Brustkrebsrisiko nicht. Auch diese Studie hat erhebliche Limitationen (geringe Patientinnenzahl, kurze Anwendungszeit). In der randomisiert-kontrollierten LIBERATE-Studie wurden 3000 Frauen mit vasomotorischen Symptomen nach einer Brustkrebserkrankung mit Tibolon oder Placebo behandelt. Die Therapie führte bereits nach einem medianen Follow-up von 3,1 Jahren zu einer Steigerung des Rezidivrisikos in der Tibolongruppe (HR 1,40), so dass auch diese hormonelle Therapie zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden bei Frauen nach Brustkrebs nicht sicher ist (*Kenemans et al. 2009*).

6.1.4 Vaginale ET nach Mammakarzinom

Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose, deren Primärtherapie beendet wurde oder die sich unter einer laufenden adjuvanten endokrinen Therapie befinden, leiden nicht selten unter vaginalen Symptomen. Sie wenden ca. 6-mal häufiger eine vaginale ET als eine systemische HRT an. Trotz der lokalen Anwendung ist diese nicht zwingend sicherer. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer vaginalen ET nach Mammakarzinom publiziert. Die Wirksamkeit konnte belegt werden. Es wurde gezeigt, dass vaginal applizierte Östrogene insbesondere bei Vorhandensein einer Vaginalatrophie resorbiert werden und teilweise zu deutlichen Steigerungen der Serumöstrogenkonzentrationen führen

(Committee on Gynecologic Practice, *The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer*, *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2016). Die vaginalen ETs unterscheiden sich allerdings erheblich in Typ, Dosierung und Applikationshäufigkeit. In Deutschland wird häufig Östriol eingesetzt. In einer Studie wurde die Sicherheit und Effektivität einer ultraniedrigdosierten Östriolgabe in Kombination mit *Lactobacillus-Acidophilus* geprüft. Die vaginale Atrophie wurde bei allen Frauen deutlich gebessert bzw. beseitigt. Die Serumspiegel für Östriol waren nur kurzfristig erhöht, nach 4-wöchiger Anwendung waren die Werte für Östriol nicht bzw. bei 50% der Anwenderinnen nur noch minimal erhöht. Eine Behandlung mit ultraniedrigdosiertem Östriol (0,03 mg, 3 Applikationen pro Woche) scheint vertretbar zu sein, dennoch sollten zunächst nichthormonale Alternativen genutzt werden (Donders et al. 2014).

6.2 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

	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

	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

	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

	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: Konsens

	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: 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

	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

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Eine ET soll nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden. Eine

A	kombinierte EPT bei nicht hysterektomierten Frauen soll eine mindestens 10-, besser 14-tägige Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat enthalten.
Level of Evidence	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

Eine ET kann bei postmenopausalen, nicht hysterektomierten Frauen zu einem erhöhten Endometriumkarzinomrisiko führen. Dieser Effekt ist zeit- und dosisabhängig. Bei Anwendung von Standarddosierungen (z. B. 2 mg Östradiol, 0,625 mg CEE) ist das RR bei mehr als 3-jähriger Anwendung bis zu 5-fach erhöht, bei 10-jähriger Anwendung bis 10-fach. Diese Risikoerhöhung persistiert für mehrere Jahre nach Absetzen der ET. Bei Einnahme eines Östrogens der mittleren Potenz sollten mindestens 1 mg NET bzw. 2 mg Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder ein äquivalentes Gestagen in einer kombiniert kontinuierlichen Therapie eingesetzt werden, mindestens 5 mg MPA oder ein äquivalentes Gestagen in einer sequentiellen Therapie mit ausreichend langer Gestagenphase (10-14 Tage) (*Grady et al. 1995, Nelson et al. 2002, Lacey et al. 2005, Allen et al. 2010*).

In einer großen Metaanalyse wurde festgestellt, dass die Inzidenz von Blutungsstörungen und Endometriumhyperplasien bei Anwendung einer ET deutlich erhöht war (RR 5,4–15 bei 6- bis 36-monatiger Anwendung) (*Lethaby et al. 2004*).

Die EPT wird entweder sequentiell oder kontinuierlich kombiniert durchgeführt. Eine sequentielle EPT mit einer mindestens 10-tägigen Anwendung eines Gestagens pro Behandlungsmonat erhöhte das Endometriumkarzinomrisiko bei Anwendungszeiten von bis zu ca. 5 Jahren nicht (*Beral et al. 2005*). Eine längerfristige sequentielle EPT kann das Endometriumkarzinomrisiko erhöhen. Die Reduktion der Anwendungsdauer des Gestagens von unter 10 Tagen pro Monat erhöht das Endometriumkarzinomrisiko ebenfalls (RR 3,0-4,4) (*Lacey et al. 2005, Razavi et al. 2010*). Neben der Dauer der Gestagenanwendung spielt auch die Art der Gestagenkomponente in der EPT eine Rolle. Die prospektive E3N-Kohortenstudie konnte zeigen, dass bei Langzeitanwendung von mikronisiertem Progesteron bzw. Dydrogesteron als Gestagenkomponente ein erhöhtes Risiko vorhanden ist (mikronisiertes Progesteron: HR 2,66 bei über 5-jähriger Anwendung; Dydrogesteron: 1,69 bei über 5-jähriger Anwendung) (*Fournier et al. 2014*). Die kontinuierlich kombinierte EPT mit equinen Östrogenen und MPA führte in der WHI zu einem signifikant reduzierten Risiko für ein Endometriumkarzinom (RR 0,59; 95% CI 0,40-0,88, *Chlebowski 2015*). Die Daten aus Beobachtungsstudien sind uneinheitlich. In der Million Women-Studie und der EPIC-Kohorte wurden signifikant reduzierte Endometriumkarzinomrisiken gefunden (RR 0,71; 95% CI 0,6-0,9, *Beral et al. 2005*, EPIC: HR 0,24, 95%, CI 0,08-0,8, *Allen et al. 2010*). Andere fanden signifikante Risikosteigerungen mit RRs von 2 bis 5,7 (*Lacey et al. 2005, Razavi et al. 2010*). Auch bei der kontinuierlich kombinierten EPT spielt die Gestagenkomponente eine Rolle. In der bereits erwähnten E3N-Kohortenstudie, die

über 65.000 Frauen einschloss, ergaben sich bei Anwendung von mikronisiertem Progesteron oder Dydrogesteron erhöhte Risiken bei über 5-jähriger Anwendung (Fournier et al. 2014).

6.2.1 Vaginale ET und Endometriumkarzinomrisiko

Aus klinischen Untersuchungen liegen keine Hinweise dafür vor, dass eine vaginale ET zu Endometriumhyperplasien führt. Eine Kombination mit Gestagenen, die bei systemischen ETs durchgeführt werden soll, wird daher nicht empfohlen. Langzeitergebnisse (>1 Jahr) zur endometrialen Sicherheit der vaginalen ET liegen allerdings nicht vor (*NAMS Position Statements 2013 und 2017*). Vaginale Blutungen müssen unter dieser Therapie bei postmenopausalen Frauen nach den Empfehlungen zur Früherkennung des Endometriumkarzinoms der S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Endometriumkarzinoms abgeklärt werden (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032034I_S2k_Endometriumkarzinom_01.pdf)

6.2.2 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

	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

Bei Patientinnen, die wegen eines Endometriumkarzinoms behandelt wurden, stellt sich nicht selten die Frage, ob eine systemische HRT oder eine vaginale ET durchgeführt werden kann. Grundsätzlich sind diese nach Endometriumkarzinom kontraindiziert. In einer jüngeren Metaanalyse wurden Daten aus einer randomisierten

und 5 Beobachtungsstudien zu Sicherheit der HRT-Anwendung bei Endometriumkarzinompatientinnen untersucht. Dabei wurden 896 HRT-Anwenderinnen mit 1079 Nicht-Anwenderinnen verglichen. Von den HRT-Anwenderinnen erlitten 19 ein Rezidiv während 64 Rezidive in der Kontrollgruppe auftraten (OR 0,53; 95% CI 0,30-0,96). Einschränkend ist zu erwähnen, dass die meisten Studien retrospektive Fallkontroll- und Kohortenstudien waren. Dennoch kann trotz der limitierten Evidenz gefolgert werden, dass insbesondere in den Frühstadien des Endometriumkarzinoms eine HRT zumindest nicht zu einer relevanten Risikosteigerung führt, sodass sie bei eingeschränkter Lebensqualität und Versagen nicht-hormonaler Alternativen erwogen werden kann (*Shim et al. 2014, Manley et al. 2012, Felix et al. 2015*).

6.2.3 Vaginale ET nach Endometriumkarzinom

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Symptome einer atropen Vaginitis bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.
Level of Evidence 4	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

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/
	Konsensstärke: Konsens

Bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms kommt es häufig therapiebedingt zu erheblichen Funktionsstörungen (vaginales Trockenheitsgefühl, Dyspareunie, postkoitale Blutung, Drang- und Belastungsinkontinenz) und damit zu einer Beeinträchtigung der Sexualität und Lebensqualität. Da ein erhöhtes Rezidivrisiko durch eine vaginale ET nicht ausgeschlossen werden kann, sollen bei symptomatischer atropher Vaginitis nichtöstrogenhaltige Feuchthaltemittel und Emollentien (auf Wasser-, Glycerin- oder Silikonbasis) und/oder Befeuchtungscremes empfohlen werden (*Lester et al. 2015*). Als besonders wirksam haben sich pH-stabilisierende Präparate mit einem pH-Wert von 4-4,5 (Milchsäure) erwiesen (*Lee et al. 2011*). Eine lokale ET kann Symptome einer Vaginalatrophie nach Radiotherapie der Vagina günstig beeinflussen (*Pitkin et al. 1971*). Dies wirkt sich positiv auf die

Sexualfunktion aus (Denton und Maher 2003). Es wurde gezeigt, dass lokal applizierte Östrogene resorbiert und somit systemisch wirksam werden können (Hintz et al. 1981). In retrospektiven Kohorten- und Fallkontroll-Studien konnte keine erhöhte Rezidivrate nach einer ET bei Patientinnen im Stadium I und II nachgewiesen werden (Singh und Oeler 2010). Wie bei der systemischen HRT ist die Datenlage dennoch zu schwach, um die onkologische Sicherheit dieser Maßnahme zu belegen. Bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms mit östrogenmangelbedingten und postaktinischen Beschwerden der Vagina soll vor Anwendung lokaler Östrogene das möglicherweise erhöhte Rezidivrisiko gegenüber den Vorteilen der Hormonanwendung abgewogen und im Sinne eines „informed consent“ mit der Patientin besprochen werden.

6.3 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	Literatur: Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015
	Konsensstärke: Konsens

Die Kenntnisse zum Zusammenhang zwischen HRT und Ovarialkarzinomrisiko wurden ganz überwiegend in Beobachtungsstudien generiert. Die Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer hat in einer Metaanalyse von 52 Studien deren Daten re-analysiert (Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2015). In diese Analyse sind Daten von 21.488 postmenopausalen Frauen mit Ovarialkarzinom eingegangen. Die qualitativ hochwertigsten Informationen stammen aus den prospektiven Studien, die 12.110 Frauen untersucht haben, von denen 55 % eine HRT angewendet haben. Bei den derzeitigen Anwenderinnen war das Risiko bereits bei Anwendungszeiten von unter 5 Jahren erhöht (RR 1,43; 95% CI 1,31 – 1,56, p < 0,001). Wurden die Daten von derzeitigen Anwenderinnen und Frauen analysiert, die die HRT unter 5 Jahren vor der Diagnosestellung des Ovarialkarzinoms abgesetzt hatten, war das Risiko weiterhin erhöht (RR 1,37; 95% CI, 1,29 – 1,46, p < 0,001). Das Risiko war sowohl bei ET- als auch bei EPT-Anwendung erhöht. 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. Legt man das o. a. relative Risiko für derzeitige und kürzliche Anwenderinnen einer

HRT zu Grunde, ergibt sich eine geschätzte Inzidenzerhöhung von einem Fall bei 1.000 und ein zusätzlicher Todesfall bei 1.700 Anwenderinnen.

6.3.1 HRT nach Ovarialkarzinom

Evidenzbasiertes Statement	
Level of Evidence 2b	Zur Sicherheit einer HRT nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms kann keine zuverlässige Aussage gemacht werden.
	Literatur: Guidozzi et al. 1999, Eeles et al. 1991, Ursic-Vrscari et al. 2001, Mascarenhas et al. 2006, Eeles et al. 2015
	Konsensstärke: Konsens

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad 0	Eine HRT kann bei Frauen nach Behandlung eines Ovarialkarzinoms nach entsprechender Aufklärung durchgeführt werden.
Level of Evidence 2b	Literatur: 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 ,
	Konsensstärke: Starker Konsens

Bei Patientinnen nach behandeltem Ovarialkarzinom kann eine natürliche oder therapieinduzierte postmenopausale Situation vorliegen. Diese Patientinnen können unter klimakterischen Beschwerden leiden, die zu Einschränkungen der Lebensqualität führen. Junge Frauen, die therapiebedingt postmenopausal sind, können östrogenabhängige Erkrankungen entwickeln (z. B. koronare Herzkrankheit, Osteoporose). Zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden oder Prävention östrogenabhängiger Erkrankungen wird daher bei Frauen nach behandeltem Ovarialkarzinom nicht selten eine HRT erwogen. Es liegen nur wenige Studien vor, in denen die Sicherheit einer HT bei Patientinnen nach Ovarialkarzinombehandlung geprüft wurde (Li et al. 2015). In einem monoinstitutionellen RCT mit 125 Patientinnen, der weder placebokontrolliert noch verblindet war, fand sich nach einem Follow-up von ≥ 48 Monaten kein signifikanter Unterschied zum krankheitsfreien bzw. Gesamtüberleben zwischen HT-Anwenderinnen und Kontrollen (Guidozzi et al. 1999).

Die drei vorliegenden Beobachtungsstudien sind z. T. etwas umfangreicher und zeigen kein erhöhtes Rezidivrisiko (Mascarenhas et al. 2006), aber aufgrund von möglichen Selektionseffekten und anderen methodischen Schwächen nicht in der Lage, die Wirkung einer HT auf das Rezidivrisiko bzw. das Gesamtüberleben zu bewerten (Eeles et al. 1991, Ursic-Vrscari et al. 2001).

Eine randomisierte Studie mit 150 Patientinnen zeigt in der Gruppe der mit HRT behandelten Frauen mit Ovarialkarzinom nach einem medianen Follow-up von 19,1 Jahren eine signifikante Verbesserung des Überlebens (71 % Sterblichkeit vs. 91 %, HR 0.63; 95% KI, 0.44 to 0.90; P = .011) und schlussfolgert die onkologische Sicherheit zur Behandlung schwerer postmenopausaler Symptome (Eeles et al. 2015). Die Studie hat jedoch eine Reihe von Schwächen (z.B. vorzeitiger Abbruch, Kollektivheterogenität u.a.), sodass die Sicherheit einer HRT nach Ovarialkarzinom nach wie vor unklar ist. Da jedoch alle Studien zeigen, dass kein risikosteigernder Effekt sondern eher eine Risikoreduktion vorliegt, scheint eine HRT bei erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität durch klimakterische Symptome vertretbar. Insbesondere bei jungen Frauen, die iatrogen postmenopausal wurden, besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit, so dass bei diesen eine HRT sinnvoll erscheint.

6.4 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	Literatur: Lin et al. 2012, Morch et al. 2016
	Konsensstärke: Starker Konsens

Reproduktive Faktoren können das Risiko für kolorektale Karzinome beeinflussen. Für die Anwendung einer HRT konnten keine oder risikoreduzierende Wirkungen gezeigt werden. In der WHI wurde eine Reduktion des Risikos von 37% im EPT-Arm festgestellt (HR 0,63; 95% CI 0,43-0,92; 10 vs 16 Ereignisse/10.000 Frauen/Jahr bei EPT- bzw. Placeboanwenderinnen). Die ET hat keinen Effekt auf das Risiko für diese Malignome (Chan et al. 2006). Beobachtungsstudien kamen zu unterschiedlichen Resultaten (Chan et al. 2006, Johnson et al. 2009, DeLellis Henderson et al. 2010, Tsilidis et al. 2011, Newcomb et al. 2009, Mørch et al. 2016, Simon et al. 2012, IARC Monographs, 2008). Der überwiegende Anteil zeigt eine Risikoreduktion nach HRT Anwendung. Eine Metaanalyse, in die Daten aus RCTs und Beobachtungsstudien einbezogen wurden, zeigte, dass die jemalige Anwendung einer EPT und einer ET zu einem reduzierten Risiko für kolorektale Karzinome führte (RR 0,74; 95% CI 0,68-0,81 bzw. RR 0,79; 95% CI 0,69-0,91). Die derzeitige Anwendung einer ET war mit einem reduzierten Risiko verbunden (RR 0,70; 95% CI 0,57-0,85). Es bestanden keine Unterschiede zwischen ET- und EPT-Anwenderinnen (Lin et al. 2012). Nach 2010 publizierte Beobachtungsstudien erbrachten unterschiedliche Resultate. Eine

Bewertung von Effekten verschiedener Gestagene, Applikationsformen und langfristiger (>10 Jahre) HRTs ist nicht möglich. Morch et al haben Daten aus fünf dänischen Registern von ca. 1,1 Mio Frauen analysiert (Morch et al. 2016). Es konnte gezeigt werden, dass eine ET das Risiko für Kolon- und Rectumkarzinome senkt (RR 0,77; 95% CI 0,68-0,86 bzw. RR 0,83; 95% CI 0,72-0,96). Auch eine EPT senkte das Risiko für Kolonkarzinome (RR 0,88; 95% CI 0,80-0,96). Der risikoreduzierende Effekt auf die Entstehung von Rectumkarzinomen war minimal und statistisch nicht signifikant. Auch in dieser umfangreichen Kohortenstudie zeigten sich keine eindeutigen unterschiedlichen Wirkungen von verschiedenen Behandlungsregimen, Gestagentypen oder Applikationsformen.

Literatur:

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. *Effects 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, Etxezarreta 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.* 385:1835-42

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 ist 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 effect of estrogen vs. combined estrogen-progestin therapy on the risk of colorectal cancer*. *Int. J Cancer.* 2012;130:419-30.

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

Moegle 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 Duynhoven 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 effect 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

7. Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)

T. Strowitzki

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Frauen mit POI sollen 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
	Konsensstärke: Konsens

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
	Konsensstärke: Konsens

Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI), früher auch prämatüres Ovarialversagen (POF) genannt, ist definiert als Verlust der Ovarfunktion vor einem Lebensalter von 40 Jahren. Davon ist ca. 1% der Frauen betroffen. Bei 0,1% tritt die POI in einem Alter unter 30 Jahren auf (Coulam et al., 1986). Dabei sind die Übergänge bis zum völligen vorzeitigen Sistieren der Ovarfunktion (premature ovarian failure POF) fließend. Frauen mit einem vorzeitigen Einsetzen der Menopause stellen eine heterogene Gruppe dar. Eine ganzheitliche Betreuung unter Berücksichtigung psychosozialer Komponenten wie Sterilität, Sexualität und psychologischer Belastung ist zu empfehlen.

7.1 Ätiologie

Ursachen sind in erster Linie genetisch, autoimmun und iatrogen. Zu den genetischen Ursachen gehören numerische chromosomale Aberrationen, Gonadendysgenesen, X-chromosomale Brüche und Translokationen, FMR1-Prämutationen und Galaktosämie. Autoimmune Erkrankungen, die mit POI vergesellschaftet sind, sind Diabetes mellitus,

M. Addison oder Autoimmunthyreoiditis. Eine iatrogen induzierte POI ist meist Folge von chirurgischen Eingriffen, Chemotherapie oder Bestrahlung. In den meisten Fällen ist die Ursache einer POI aber nicht zu klären.

7.2 Diagnostik

Es soll eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese erhoben werden (z.B. vorausgegangene medikamentöse Therapien, chirurgische Eingriffe, familiäre Belastung). Die Diagnose POI erfordert das Vorliegen menopausaler Symptome einschließlich Zyklusstörungen. Kein Hormontest oder Kombinationen verschiedener Tests können eine POI bestätigen oder ausschließen. Meist werden erhöhte FSH-Spiegel >30 mIU/ml bei zweimaliger Bestimmung im Abstand von 4–6 Wochen zur Diagnose herangezogen. Die Diagnose soll nicht auf einer Einzelbestimmung basieren. Die Bestimmung von AMH ist in der Routinediagnostik ohne Wert, da es durch ein polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) die Anwendung oraler Kontrazeptiva oder HRT beeinflusst werden kann.

7.3 Klinik der POI

Aufgrund der fließenden Verläufe einer POI und auch Phasen der spontanen Erholung der Ovarfunktion sind alle Formen von Zyklusstörungen möglich (Menometrorrhagien, Polymenorrhoen, Oligomenorrhoen, Amenorrhoen). Es können alle Symptome des klimakterischen Syndroms auftreten.

Frauen mit POI sind länger einem Östrogenmangel ausgesetzt als Frauen, die im Durchschnittsalter postmenopausal werden. Sie haben ein höheres Risiko für östrogenabhängige Erkrankungen, die mortalitätssteigernd sein können (koronare Herzkrankheit, osteoporotische Frakturen). Ihre Lebensqualität kann beeinträchtigt sein. Es gibt keine prospektiven Studien, die belegen, dass eine Substitutionstherapie mit Östrogenen zu einer Senkung des Mortalitätsrisikos führt. Es erscheint klinisch sinnvoll, bei Frauen mit prämaturer Menopause eine HRT mindestens bis zum natürlichen Menopausealter einzusetzen.

In 2 randomisierten Studien fand sich ein statistisch signifikanter, wenn auch kleiner Unterschied bei systolischen und diastolischen Blutdruckwerten zugunsten der HRT im Vergleich zu kombinierten oralen Kontrazeptiva bei Frauen mit POI (Guttman et al., 2001, Langrish et al. 2009). Obwohl der Unterschied gering ist, können mögliche positive Langzeitwirkungen einer HRT auf kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich

zu oralen kombinierten Kontrazeptiva nicht ausgeschlossen werden. Osteocalcin-Spiegel und knochenspezifische ALP sind unter HRT im Vergleich zu kombinierten oralen Kontrazeptiva dagegen signifikant erhöht. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bzgl. Triglyzeriden, HDL und LDL und Behandlungsabbruchern.

Zusammenfassend finden sich nur geringfügige Unterschiede zwischen HRT und kombinierten oralen Kontrazeptiva. Beide Therapieoptionen können Frauen mit POI angeboten werden. In Abhängigkeit vom Alter der Frau sollte bei Frauen über 40 Jahren der HRT im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva der Vorzug gegeben werden. Ansonsten fließen in die Wahl des geeigneten Präparates auch persönliche Präferenzen und pragmatische Bedürfnisse, z. B. Kontrazeption und Familienplanung mit der Pille, mit ein.

Beide Behandlungsmöglichkeiten haben spezifische Vorteile die bedarfsgerecht berücksichtigt werden können:

Hormonale Kontrazeptiva vermeiden Stigmatisierung und bieten sichere Kontrazeption.

Eine HRT soll eine physiologische Hormonsubstitution gewährleisten und möglicherweise positive Langzeitauswirkungen für die Gesundheit

Frauen mit POI sollen über folgende Punkte aufgeklärt werden

- Eine HRT kann im Vergleich zu kombinierten oralen Kontrazeptiva einen positiven Einfluss auf den Blutdruck haben
- Sowohl eine HRT als auch kombinierte orale Kontrazeptiva bewirken einen Knochenschutz.
- Eine HRT bietet keine kontrazeptive Sicherheit.
- Frauen mit POI und Kontraindikationen gegen eine hormonelle Therapie sollen über Fragen der kardiovaskulären und Knochengesundheit und zu anderen Therapien klimakterischer Symptome beraten werden.
- Frauen mit POI sollen großzügig an spezialisierte Zentren verwiesen werden

Literatur:

Guttman,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

Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol, 67:604-6, 1986

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 effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure, Hypertension, 53, 805-811, 2009

8. Andere Erkrankungen

J. Neulen, C. Tempfer, E. Baum

8.1 HRT und Diabetes mellitus

Aufgrund metabolischer Funktionen von Östrogenen wie z.B. einer Reduktion der Apoptose von Inselzellen des Pankreas, einer Steigerung der Expression von transmembranösen Transporterproteinen, z.B. Glucostransporter IV, und einer Nivellierung der nächtlichen Gluconeogenese ist es vorstellbar, dass eine HRT den Glukosestoffwechsel positiv beeinflusst (Gruber et al. 2002). Die Literaturdaten hinsichtlich einer Beeinflussung der Inzidenz von Diabetes mellitus (DM) Typ II durch eine HRT sind nicht einheitlich. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 12 Jahren Beobachtungszeit und 21028 Teilnehmerinnen fanden Manson et al. bei Anwenderinnen während einer HRT ein signifikant reduziertes Risiko an einem nicht insulinpflichtigen DM neu zu erkranken (relatives Risiko [RR] 0,80; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,67-0,96) (Manson et al. 1992). Die vergangene Anwendung einer HRT zeigte in dieser Studie hingegen keinen Einfluss auf die Inzidenz eines später aufgetretenen DM. Die prospektive E3N-Studie dokumentierte eine signifikant niedrigere Inzidenz an neu diagnostiziertem DM unter ET und EPT (Hazard Ratio [HR] 0,82; 95% KI 0,72-0,93), wobei orale Therapieformen einen stärkeren Effekt als transdermale Therapieformen zeigten (de Lauzon-Guillain et al. 2009). Andere prospektive Studien zeigten hingegen keinen derartigen Effekt oder sogar eine Zunahme des Risiko an einem DM Typ II zu erkranken, wobei das Risiko mit Fortdauer der Einnahme der HRT zunahm (Zhang et al. 2002). Randomisierte HRT-Studien mit Auswertungen insulinstoffwechselbezogener sekundärer Endpunkte zeigen einheitlich einen geringgradigen positiven Effekt einer EPT, nicht jedoch einer ET. In der HERS-Studie (konjugierte Östrogene + Medroxyprogesteronazetat; 2763 postmenopausale Frauen mit koronarer Herzkrankheit) lag die Inzidenz von neu diagnostiziertem DM bei 6,2% gegenüber 9,5% unter Plazebo (RR 0,65; 95% KI 0,48-0,89) (Kanaya et al. 2003). Die PEPI-Studie (konjugierte Östrogene mit/ohne Gestagen; 788 therapieadhärente postmenopausale Frauen) zeigte ebenfalls niedrigere Nüchternglucosewerte, niedrigere Nüchterninsulinwerte und niedrigere postprandiale 2-Stunden-Glucosespiegel während der HRT (Espeland et al. 1998). In der WHI-Studie (konjugierte Östrogene + Medroxyprogesteronazetat; Auswertung von 15641 postmenopausalen Frauen) lag die kumulative Inzidenz eines behandlungsbedürftigen DM unter HRT bei 3,5% gegenüber 4,2% unter Plazebo (Hazard Ratio [HR] 0,79; 95% KI 0,67-0,93) (Margolis et al. 2004). In einer Auswertung des Östrogen-Mono-Armes

der WHI-Studie mit 6 Nachbeobachtungsjahren war dieser Effekt nicht statistisch signifikant (8,3% therapiebedürftiger DM versus 9,3%, $p=0,07$) (Bonds et al. 2006).

8.2 Effekte der HRT auf einen bestehenden Diabetes mellitus

Eine randomisierte Studie an 33 Diabetikerinnen, die entweder eine HRT (orales/transdermales Östradiol + Norethisteron) oder Placebo erhielten, dokumentierte unter oraler HRT eine Verbesserung des HBA_{1c}-Wertes, nicht jedoch unter transdermaler HRT (Darko et al. 2001). Allerdings war die Dauer dieser Untersuchung auf 3 Monate limitiert. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen drei weitere randomisierte Studien (Sutherland et al. 2001; McKenzie et al. 2003; Kernohan et al. 2007). Perera et al. hingegen fanden bei 43 Diabetikerinnen keine Verbesserung der glykämischen Kontrolle unter einer transdermalen HRT gegenüber Placebo (Perera et al. 2001). Allerdings zeigte auch eine große retrospektive Kohortenstudie mit fast 15.000 Frauen über einen Zeitraum von 2 Jahren signifikant geringere HBA_{1c}-Konzentrationen unter einer HRT (Ferrara et al. 2001).

In einer prospektiven Kohortenstudie an 40 Frauen mit einem diätetisch und oral medikamentös eingestellten DM Typ II wurde eine kombinierte EPT (1mg Östradiol + 2 mg Drospirenon) gegenüber Placebo getestet. Nach einem Jahr zeigten die Frauen in der EPT-Gruppe in allen Parametern (Nüchternblutglukose, Nüchtern-Insulin, HOMA-Index, HBA_{1c}) eine signifikante Verbesserung der Stoffwechselsituation gegenüber der Placebo (Bitoska et al. 2016).

Ein negativer Einfluss einer HRT auf einen DM bei HRT-Anwenderinnen wurde in keiner der genannten Studien beobachtet. Ein vorbestehender DM Typ II stellt daher aufgrund der publizierten Daten keine Kontraindikation für eine HRT dar. Studien zu den Effekten einer HRT auf einen vorbestehenden DM Typ I liegen nicht vor. In einem Fallbericht führte die Anwendung eines Gestagens bei einer Patientin mit DM Typ I zu einer akuten diabetischen Entgleisung (Tanaka et al. 2017).

8.3 HRT und Lipidstoffwechsel

Zur Beurteilung des Lipidstoffwechsels werden zwei unterschiedliche Komponenten der Lipide im Blut gemessen, Triglyceride und Cholesterin. Die Cholesterinfraktion wird in Subgruppen unterteilt. High Density-Lipoprotein (HDL) gilt als günstiger Bestandteil, während Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL) und Very-low-Density Lipoprotein (VLDL) als ungünstige Komponenten angesehen werden, da sie sich unterschiedlich auf die Entwicklung einer Atherosklerose auswirken (Graham et al.

2012; Lee et al. 2015). Die Bedeutung von Lipoprotein a (Lpa) ist in diesem Zusammenhang nicht endgültig geklärt, gilt jedoch als Risikomarker für Atherosklerose (Jacobson et al. 2013). Die Diskussion über die Relevanz von Triglyceriden für den Pathomechanismus der Atherogenese ist nicht abgeschlossen. Dies gilt besonders im Hinblick auf eine medikamentöse Senkung der Triglyceride. Weibliche Sexualhormone beeinflussen den Lipidstoffwechsel auf vielfältige Weise. Bei der oralen Östrogen-Applikation steigt die Triglyceridfraktion an. Die Cholesterinfraktion sinkt ab, wobei es zu einer relativen Verschiebung zugunsten des HDL kommt (Hsia et al. 2006). Ebenso sinkt Lpa unter einer HRT ab. Der günstige Effekt von Östrogenen auf den Lipidmetabolismus wird durch die Induktion von LDL-Rezeptoren in der Leber erklärt (Semenkovich et al. 1987). Bei einer transdermalen Applikation von Östrogenen wird der Lipidmetabolismus allerdings kaum beeinflusst. Es zeigt sich lediglich in der LDL-Cholesterinfraktion eine Verschiebung hin zu größeren Partikeln. Diese gelten als weniger pathogen für die Atherosklerose als kleinere LDL-Partikel (Wakatsuki et al. 2002). Gestagene mit einer androgenen Partialwirkung können die Östrogen-induzierten Effekte auf den Cholesterinstoffwechsel antagonisieren (Croston et al. 1997).

8.4 Effekte einer HRT auf Haut und Haare

Durch Sonneneinstrahlung und Rauchen wird die Stress-induzierte vorzeitige Alterung der Haut beschleunigt. Dies führt zu einer Akkumulation von vorzeitig gealterten epidermalen Zellen. Die Alterung der epidermalen Zellen wird durch Östrogenmangel zusätzlich beschleunigt, die Keratinozytenerneuerung wird verlangsamt. Dies führt zu einer Xerose im Stratum corneum, was als „trockene Haut“ empfunden wird. Kollagenfasern sind alterungsbedingt weniger kompakt und ihre Masse nimmt ab. Sie weisen eine größere Unordnung auf, wodurch die Haut schlaffer wird. Dadurch können weniger Hyaluronsäure, Versikan und Glycosaminoglykane eingelagert werden. Dies führt zu einem weiteren Flüssigkeitsverlust. Die Produktion der extrazellulären Substanzen nimmt bei einem Östrogenmangel ebenfalls ab. Unter einer HRT werden die Kapazität für die Wasserretention und die Barrierefunktion der Haut verbessert. Trotz vieler Studien und Analysen ist allerdings die Wirkung einer HRT auf die Haut und ihre Anhänge nicht endgültig geklärt. Eine kurzfristige HRT hat keine gesicherten dermatologischen Effekte. Es liegen aber Hinweise darauf vor, dass eine perimenopausal begonnene HRT Alterungserscheinungen der Haut reduzieren kann (Owen et al. 2016). 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. Umgekehrt reduzieren auch Lifestyle-bedingte Prozesse und andere individuelle Risikofaktoren die günstige Wirkung einer HRT (Verdier-Sevrain et al. 2006). Neben den positiven kosmetischen Effekten einer HRT ist auch ein günstiger Effekt auf die Durchblutung der Haut und bei Heilungsprozessen zu beobachten. Frauen unter einer HRT entwickeln z.B. weniger chronische Ulcera (Pierard et al. 2013). In einer randomisierten Studie an 40 postmenopausalen Frauen wiesen Sator et al. gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der Hautelastizität, Hauthydratation und Hautdicke durch eine orale EPT nach (Sator et al. 2007).

Beim Menschen sind die Wachstumsphasen der Haare hinsichtlich der aktiven Wachstumsphase (Anaphase) und der katagenen Phase nicht synchronisiert. Anschließend an diese beiden Phasen folgt eine Ruhephase der Haarwurzeln, die unterschiedlich lange dauern kann. Östrogene unterstützen und verlängern die anagene Phase, sodass bei Frauen Haare deutlich länger werden als bei Männern. Androgene hingegen verlängern die telogene Ruhephase, was zu Haarverlust führt. Dies ist besonders an Prädilektionsstellen ausgeprägt, wie z.B. auf dem Kopf, wo die Haarwurzeln besonders auf Dihydrotestosteron reagieren. Östrogene können die Aromataseaktivität erhöhen, so dass weniger Testosteron für die Dihydrotestosteronproduktion zur Verfügung steht. Andererseits reduziert Östradiol die Aktivität der 5alpha-Dehydrogenase (Cassidenti et al. 1991). Dies kann die Androgen-induzierte telogene Phase der Haarwurzeln verkürzen und somit für ein dichteres Haar an diesen Körperstellen sorgen. Eine HRT kann daher den durch eine Androgendominanz herbeigeführten Haarverlust in der Peri- und Postmenopause reduzieren, nicht aber durch andere Einflussfaktoren induzierte Haarprobleme. Die gewünschte Wirkung der HRT tritt oftmals erst mit vielmonatiger Latenz ein.

8.5 Ophthalmologische Probleme – Keratokonjunctivitis sicca

Der Tränenfilm setzt sich aus drei Hauptkompartimenten zusammen, Lipidfilm, Tränenflüssigkeit und Tränendrüsen. Der Lipidfilm verhindert eine rasche Verdunstung der Tränenflüssigkeit. Er wird von den Meibom'schen Drüsen produziert. Diese sind funktionell als Talgdrüsen zu qualifizieren und in ihrer Funktion Androgen-abhängig. Testosteron steigert die Sekretproduktion dieser Drüsen (Jin et al. 2016; Versura & Campos 2005). Unter dem Lipidfilm befindet sich die eigentliche Tränenflüssigkeit. Sie dient als Gleitflüssigkeit zwischen den Augenlidern und dem Auge und dient mechanischen Schutz und der Infektabwehr. Die Tränendrüsen produzieren die Tränenflüssigkeit. Östrogene steigern, Gestagene reduzieren die Produktion von

Tränenflüssigkeit. Die Konjunctiva schließlich produziert Mucin, das ein rasches Abfließen des Tränenfilms von der Augenoberfläche verhindert und den Tränenfilm stabilisiert (Peck et al. 2017).

Trockene Augen können in der Peri- und Postmenopause ein klinisches Problem darstellen. Sie können zu einer Visusbeeinträchtigung und Gangunsicherheit führen. Da Testosteron lokal aromatisiert werden kann, gilt derzeit eine topische Anwendung bei peri- und postmenopausaler Keratokonjunctivitis sicca als sinnvoll. Allerdings fehlt es an einer ausgereiften medikamentösen Therapie, die u.a. die systemische Wirkung einer solchen Behandlung berücksichtigt. Gestagene können zudem einen negativen Einfluss auf die Symptomatik ausüben. Dies erklärt die gelegentlich beobachtete Verschlechterung der Symptome von trockenen Augen unter einer systemischen HRT (Versura et al. 2015).

8.6 Erkrankungen der Gallenblase und Gallengänge

Eine HRT erhöht das Risiko für Gallenwegserkrankungen. In Analysen der Cochrane Collaboration erhöhte eine kombinierte HRT und eine ERT bei postmenopausalen Frauen das Risiko von Galleblasenerkrankungen nach 5.6 Jahren Anwendung von 27 pro 1000 auf 38 bis 60 pro 1000 Frauen. Daraus errechnet sich eine number needed to harm (NNH) von 323 pro Jahr für die ET und von 500 für die kombinierte EPT (Farquhar et al 2009; Marjoribanks et al. 2017). Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) nennt in ihrer Empfehlung aus dem Jahr 2017 folgende Zahlen: pro 10 000 Personen-Jahre erhöht sich das Risiko für Gallenblasenerkrankungen bei einer ET um 30 (95% KI 16-48), bei einer EPT um 21 (95% KI, 10-34). In der HERS-Studie lag nach kombinierter Einnahme von konjugiertem Östrogen und Medroxyprogesteronazetat ein erhöhtes Risiko für Cholecystektomien im Vergleich zur Placebogruppe vor (Simon et al. 2001). Das relative Risiko für Gallenblasenoperationen war um 38% erhöht, insbesondere bei Patientinnen mit Übergewicht, Fibrattherapie und vorangegangenen Gallenwegserkrankungen. Der Anstieg des Risikos für eine Gallenwegsoperation im Vergleich zur Placebo-Gruppe war allerdings nur grenzwertig signifikant. Die WHI-Studie ergab für beide Studienarme ebenfalls eine erhöhte Rate von Gallenwegserkrankungen (ET: HR 1.67; 95% KI 1.35-2.06; Ereignis-Rate 78 vs. 47/10 000 Personen-Jahre; EPT: HR 1.59; 95% KI 1.28-1.97, Ereignis-Rate 55 vs. 35/10 000 Personen-Jahre), Cholecystitis (ET: HR 1.80; 95% KI 1.42-2.28; EPT: HR 1.54; 95% KI 1.22-1.94), Cholelithiasis (ET: HR 1.86; 95% KI 1.48-2.35; EPT: HR 1.68; 95% KI 1.34-2.11) und Cholezystektomien (ET:

HR 1.93; 95% KI 1.52-2.44; EPT: HR 1.67; 95% KI 1.32-2.11) (Cirillo et al. 2005; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002).

Die prospektive Kohortenstudie EPIC-Norfolk ergab in Analogie zu den US-amerikanischen Studien ebenfalls ein erhöhtes Risiko von symptomatischen Gallensteinen und Komplikationen unter einer HRT. Die NHH bezüglich symptomatischer Gallensteine betrug 107 bis 320/Jahr (Hart et al. 2008). Eine Auswertung der Million Women Study zeigte, dass sich bei HRT-Anwenderinnen das Risiko einer stationären Aufnahme wegen einer Gallenblasenerkrankung signifikant erhöhte (RR 1.64; 95% KI 1.58-1.69), wobei das Risiko unter transdermaler Therapie geringer war als unter oraler Therapie (RR 1.17; 95% KI 1.10-1.24 versus RR 1.74; 95% KI 1.68-1.80) (Liu et al. 2008). Orale konjugierte Östrogene waren gegenüber oralem Estradiol mit einem etwas erhöhten Risiko verbunden (RR 1.79; 95% KI 1.72-1.87 versus RR 1.62; 95% KI 1.54-1.70). Nach Therapieende blieb das Risiko noch 10 Jahre erhöht (RR 1,19; 95% KI 1,10-1,29). Auch einer Reihe weiterer Studien konnten ein erhöhtes Risiko für Gallenwegserkrankungen unter HRT dokumentieren (Grodstein et al. 1994; Cesmeli et al. 1999; Mamdani et al. 2000; Nelson et al. 2002; Schwarz et al. 2007; La Vecchia et al. 1992).

Die Evidenz zur Steigerung des Risikos für Gallenwegserkrankungen bezieht sich somit auf Effekte unter oraler Therapie mit Östrogenen (mit und ohne Gestagen-Zusatz), dabei sind die Risiken equiner Östrogene vermutlich geringfügig höher als die von Östradiol. Auch bei transdermaler Therapie gibt es Hinweise auf ein leicht erhöhtes Risiko. Nach Therapie-Ende sinkt das bis dahin erhöhte Risiko von symptomatischen Gallenblasenerkrankungen und Cholezystektomien langsam ab, erreicht aber auch nach 10 Jahren noch nicht das Ausgangsniveau. Aus pathophysiologischer Sicht ist die Lithogenität unter Östrogenexposition wegen der cholestatischen Effekte erklärbar.

8.7 Weitere Gesundheitsstörungen

Höhergradige Leberfunktionsstörungen stellen eine Kontraindikation für eine HRT dar (siehe auch Produktinformationen und Zulassungsstatus). Für weitere Gesundheitsstörungen, die nicht in anderen Kapiteln dieser Leitlinie beschrieben werden, fanden sich nur wenige evidenzbasierte Belege, sodass hier auf eine detaillierte Aufarbeitung verzichtet wurde. Ausweislich der Gebrauchsinformationen der Hormonpräparate gelten folgende Einschränkungen. Eine HRT darf bei Vorerkrankungen mit erhöhter Gefährdung durch Flüssigkeitsretention wie Herz- und Niereninsuffizienz sowie Asthma oder Migräne nur mit Vorsicht eingesetzt werden.

Literatur:

Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, Subeska-Stratrova S, Petrovski G, Mishevka SJ, Ahmeti I, Todorova B. Effects 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 effect 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. Effects 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: Effect 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. Effect 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. *Ostet 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. Effects 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. Effect 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 effects 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. Effects 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 effects 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. Effect 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 effects 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 effect 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.

9. Pharmakologie, Substanzen

T. Gudermann

9.1 Therapieregime

Das Ziel einer HRT ist im Gegensatz zu anderen Substitutionstherapien nicht, die physiologischen Verhältnisse wiederherzustellen sondern Erkrankungen und Symptome zu behandeln (WHI 2002, 2004, 2017; The North American Menopause Society 2017). Die HRT verfolgt kein generelles Präventionskonzept, kann aber zur Prävention bestimmten Erkrankungen eingesetzt werden (s. Kapitel 4 Osteoporose).

Die Therapie kann prinzipiell mit verschiedenen Östrogenen erfolgen (s. Tabelle 1). Eine Besonderheit der HRT ist, dass zusätzlich zur eigentlichen Wirksubstanz, dem Östrogen, für Frauen mit Uterus zusätzlich ein Gestagen verabreicht werden muss (s. Tabelle 2), um eine Östrogen-bedingte Endometriumproliferation mit konsekutiver Gefahr eines Endometriumkarzinoms zu vermeiden (s. Kapitel 6 HRT und Krebsrisiko). Daher wurden entsprechende Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate (EPT) entwickelt.

Kombinierte Präparate sind für die sequenziell kombinierte EPT (scEPT) mit Einsatz bevorzugt in der Peri- und frühen Postmenopause und für die kontinuierlich kombinierte EPT (ccEPT) für postmenopausale Frauen eingeführt (s. Tabelle 2). Kombinationspräparate werden derzeit nur für die orale HRT und transdermale HRT in Form von Pflastern angeboten. Bei den anderen Darreichungsformen muss frei kombiniert werden, wobei solche freien Kombinationen geringer durch Studiendaten abgesichert sind. Bei hysterektomierten Frauen soll eine Östrogen(mono)therapie (ET) erfolgen (s. Kapitel 6 HRT und Krebsrisiko). Auch für die topisch-vaginale Anwendung wird eine Kombination mit Gestagenen nicht empfohlen (s. Tabelle 1).

9.2 Östrogene

9.2.1 Substanzen

Die physiologisch gebildeten Östrogene sind 17β -Östradiol (im Folgenden Östradiol, E2), Östriol (E3) und Östron (E1) (Gudermann 2014, 2017). Zur Durchführung einer HRT sind Östrogene in Form von E2 bzw. E2-Valerat (orale Applikation), E3 sowie als konjugierte equine Östrogene (CEE) bzw. "veresterte Östrogene" verfügbar. Wirksam bei klimakterischen Beschwerden ist auch Ethinylöstradiol (EE). EE, das Östrogen in kombinierten oralen Kontrazeptiva, ist aufgrund der starken hepatisch vermittelten

Nebenwirkungen (vor allem venöse und arterielle Thromboembolien) in Deutschland zur HRT nicht zugelassen.

Ein weiteres Präparat mit Einsatz im Indikationsgebiet der EPT ist Tibolon (Ginsburg et al., 1995; Ross and Alder 1995; Bjarnason et al., 1997), das östrogene, gestagene und schwach androgene Eigenschaften besitzt und als *Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator* (STEAR) bezeichnet wird. Tibolon reduziert klimakterische Beschwerden und vermindert den Endometriumaufbau. Auch wurde eine Verbesserung der Knochendichte beobachtet, so dass Tibolon für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen ist. In einer Beobachtungsstudie war das Brustkrebsrisiko bei Tibolon-Anwendung größer als nach alleiniger Östrogengabe, aber geringer als nach Östrogen-Gestagen-Kombinationen (Beral et al., 2003). In der gleichen Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom durch Tibolon beobachtet (Beral et al., 2005). Die Verordnungen von Tibolon sind seit vielen Jahren kontinuierlich rückläufig (Strowitzki 2017).

Konjugierte equine Östrogene (CEE) werden aus dem Urin trächtiger Stuten extrahiert und auf eine bestimmte durchschnittliche östrogene Aktivität wie etwa der uterinen Wirkung im Tiermodell standardisiert. Die Beachtung der pharmakologischen Eigenschaften speziell dieses Gemisches ist von Bedeutung, da die meisten Studien zur HRT mit CEE durchgeführt wurden. Das Gemisch enthält mindestens zehn verschiedene Östrogene, deren Zusammensetzung in einem weiten Bereich variieren kann.

Die sog. "veresterten Östrogene" spielen v. a. in den USA eine große Rolle, sind jedoch auch in Deutschland erhältlich. Artifiziiell synthetisierte Präparate enthalten vor allem Östron (75-85%) und Equilin (6-15%) als Sulfate.

Ester von Östrogenen (Valerate, Sulfate) verändern lediglich die pharmakokinetischen, nicht jedoch die pharmakodynamischen Eigenschaften. Sie werden bereits bei der gastrointestinalen Resorption abgespalten.

Verabreicht werden im Indikationsgebiet einer HRT auch bestimmte Phytoöstrogene, die als pflanzliche Präparate mit Soja oder Rotklee zugeführt werden (Kuiper et al., 1998). Diese und weitere Substanzen werden im Kapitel "Diagnostik und therapeutische Interventionen bei peri- und postmenopausalen Frauen" gesondert behandelt.

9.2.2 Darreichungsformen und Dosierungen

Für die HRT wird Östradiol in Deutschland im Rahmen einer systemischen Anwendung meistens oral oder transdermal angewendet. Zur vaginal-topischen Anwendung wird Östradiol am häufigsten als Creme angewandt. Estriol wird vorrangig topisch angewandt, und zwar als Creme, Salbe, Ovula, Vaginalzäpfchen. Aber auch eine orale Applikation (mit schwacher Wirksamkeit) ist möglich. Konjugierte equine Östrogene, "veresterte Östrogene" sowie Tibolon sind nur für die orale Anwendung verfügbar.

Die empfohlenen Dosierungen der Östrogene sind in den verfügbaren Präparaten so ausgelegt, dass für die Mehrzahl der Frauen eine Reduktion klimakterischer Beschwerden erreicht werden kann (Fotherby 1996). Auch die osteoprotektive Wirkung sowie Wirkung bei urogenitalen Beschwerden wurde für diese Dosierungen in Zulassungsverfahren berücksichtigt. Individuell können jedoch die notwendigen Dosierungen stark variieren. Die Tagesdosen für CEE und "veresterte Östrogene" betragen 0,3-1,25 mg/die. Soweit Gestagen addiert werden soll, stehen sequenzielle und kontinuierlich kombinierte Präparate zur Verfügung. Für Tibolon ist derzeit in Deutschland nur die Dosisform 2,5 mg/die eingeführt.

Mittels der transdermalen Applikationsformen Pflaster und Gele wird Östradiol in Dosierungen zwischen 0,025-0,1 mg/die verabreicht. In den Pflastern und Gelen sind über 1000-fach höhere E2-Mengen (zumeist als Hemihydrate) enthalten, um ein entsprechendes Konzentrationsgefälle zur Diffusion des E2 zu erreichen. Seit 2016 steht ein Östradiol-Spray zur transdermalen Anwendung in der Behandlung klimakterischer Beschwerden zur Verfügung. Die Ergebnisse einer randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudie zeigen, dass durch diese Behandlung sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere von vasomotorischen Störungen verringert werden können.

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 (Rigg et al., 1978). Die empfohlenen Tagesdosierungen der verfügbaren topischen Östriolpräparate variieren in einem weiten Bereich zwischen 0,02 und 0,5 mg Estriol.

9.2.3 Pharmakologie

Die Pharmakologie stellt sich für die verschiedenen eingesetzten Östrogene aufgrund der unterschiedlichen möglichen Darreichungsformen so gegensätzlich dar, dass für jede Einzelsubstanz in jeder Applikationsform eine getrennte Darstellung erfolgen müsste. Dies gilt sowohl für die Pharmakokinetik für alle klassischen Teilbereiche Absorption - Distribution - Metabolism - Elimination (ADME) als auch für die Pharmakodynamik, vor allem für die metabolischen und vaskulären Wirkungen.

9.2.4 Pharmakokinetik

Detaillierte ADME-Daten für verschiedene Darreichungsformen liegen für E2 und E3 (und EE) vor sowie auch für einzelne Östrogene aus dem CEE-Gemisch. Letzteres ist jedoch ohne Bedeutung, da sich die Kinetik der CEE bei mindestens zehn Substanzen äußerst komplex darstellt. Nicht zielführend ist die (häufig durchgeführte) Bestimmung von E2-Spiegeln zur Beurteilung einer Wirksamkeit des CEE-Gemisches. Für Studien ist relevant, dass noch drei Monate nach CEE-Applikation wirksame Komponenten im

Urin nachgewiesen werden können, d. h. bei Vorbehandlungen sind entsprechend lange Auswaschphasen notwendig.

Für E2 und E3 ist die Absorption aus allen Darreichungsformen aufgrund der hohen Lipophilie problemlos. Besonders hoch ist die Absorptionsrate bei vaginaler Gabe (oral:vaginal ca. 1:10 für E2 und E3), weshalb zur Vermeidung bzw. Minimierung systemischer Wirkungen die in den Präparaten enthaltenen niedrigen Dosierungen unbedingt eingehalten werden müssen. Der wichtigste Unterschied bezüglich der Resorptions-/Aufnahmephase ist das Ausmaß des First-pass-Effektes im Gastrointestinaltrakt und v. a. in der Leber.

So sind aufgrund der hohen First-pass-Metabolisierung bei oraler Applikation von E2 nur 5%, bei transdermaler aber nahezu 100% bioverfügbar. Dies ist jedoch durch die unterschiedlichen Dosierungen in den Präparaten berücksichtigt. Viel wichtiger ist der unterschiedliche hepatische Östrogenbolus mit entsprechend differierenden hepatisch-pharmakodynamischen Wirkungen, wonach unterschiedliche klinische Effekte erwartet werden können, wie etwa die im Vergleich von oraler und transdermaler Applikation unterschiedlichen Wirkungen auf das Gerinnungssystem (s. Kapitel "Kardiovaskuläre Erkrankungen") (Manson et al., 2007).

Im Zusammenhang mit der Diskussion zum Brustkrebsrisiko haben bis in jüngster Zeit die Untersuchungen zum Östrogenmetabolismus eine besondere Bedeutung. Ein Teil des E2 wird vor allem hepatisch in die Catecholöstrogene 2-Hydroxyöstron und 4-Hydroxyöstron bzw. 16 α -Hydroxyöstron und bzw. E3 irreversibel umgewandelt. Die Catecholöstrogene können zu reaktiven Semiquinonen und Quinonen oxidiert werden, die sich in vitro und in Tierversuchen als genotoxisch erwiesen haben. Für den Menschen ist dies vermutlich vor allem dann relevant, falls bestimmte genetische Polymorphismen der dabei beteiligten Enzymsysteme vorliegen und entsprechende Detoxikationsmechanismen versagen (Yager et al., 2006).

9.2.5 Pharmakodynamik

Auf zellulärer Ebene sind die Wirkungen über die Östrogenrezeptoren ER α und ER β gesichert, wobei verschiedene Östrogene, wie etwa Komponenten des CEE-Gemisches, unterschiedliche Affinitäten zeigen. Auch den über membranständige ER vermittelten Wirkungen ist möglicherweise eine klinische Relevanz zuzuordnen (McDonnel and Norris, 2002; Turgeon et al., 2004, 2006; Edwards 2005; Hall and McDonnel 2005; Korach and Wintermantel 2007; Gudermann 2014, 2017; Prossnitz and Arterburn 2015).

Tabelle 16: Östrogen Monopräparate

Arzneimittel	Hersteller	Darreichung	Wirkstoffe	Dosis
Orale Gabe				
Estradiol fem	Jenapharm	Tabletten	Estradiolvalerat	2 mg

JENAPHARM®				
Estrifam®	Novo Nordisk	Filmtabletten	Estradiol	1 mg / 2 mg
Femoston®	Mylan Healthcare	Filmtabletten	Estradiol	2 mg
Gynokadin®	Kade/Besins	Tabletten	Estradiolvalerat	2 mg
Progynova® 21 mite / Progynova® 21	Jenapharm	überzogene Tabletten	Estradiolvalerat	1 mg / 2 mg
Estriol 2 mg fem JENAPHARM®	Jenapharm	Tabletten	Estriol	2 mg
OeKolp®-Tabletten 2 mg	Kade/Besins	Tabletten	Estriol	2 mg
Ovestin® 1 mg Tabletten	Aspen Pharma	Tabletten	Estriol	1 mg
Climopax® mono 0,625mg/-1,25 mg	Pfizer Pharma	überzogene Tabletten	Konjugierte Estrogene	0,625 mg / 1,25 mg
Liviella® Tabletten	MSD	Tabletten	Tibolon	2,5 mg
Presomen® 28/0,3 mg/-28/0,6 mg	Mylan Healthcare	überzogene Tabletten	Konjugierte Estrogene	0,3 mg / 0,6 mg

Transdermale Präparate				
Dermestril® 25/-50	MEDA Pharma	transdermale s Pflaster	Estradiol	2 mg / 4 mg
Dermestril®-Septem 25/-50/-75 Mikrogramm/24 Stunden	MEDA Pharma	transdermale s Pflaster	Estradiol	2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg
Estradot® 25/-37,5/-50/-75/-100 Mikrogramm/24 Stunden	Novartis Pharma	transdermale s Pflaster	Estradiol	Abgaberraten 25/37,5/50/75/100 µg/24 Stunden

Gynokadin® Gel/-Dosiergel	Kade/Besins	Gel	Estradiol	80 / 240 g (1g entspr. 0,6 mg Estradiol)
Lenzetto® 1,53 mg/Sprühstoß transdermales Spray	Gedeon Richter Pharma	transdermales Spray	Estradiol	1,53 mg / Sprühstoß
Östrogene vaginal				
Estring®	Pharmacia	Vaginalinsert	Estradiol	2 mg
Linoladiol® N	Wolff	Creme	Estradiol	100 g entspr. 0,01g Estradiol
Estriol-Ovulum fem JENAPHARM®	Jenapharm	Vaginalzäpfchen	Estriol	0,5 mg
Gynoflor	Pierre Fabre Pharma	Vaginaltabletten	Estriol + Lactobacillus	0,03 mg
OeKolp®- Creme	Kade/Besins	Vaginalcreme	Estriol	1 g enth. 1 mg Estriol
OeKolp® Ovula 0,03 mg/-forte Ovula 0,5 mg	Kade/Besins	Ovula	Estriol	0,03 mg / 0,5 mg
OeKolp® forte Vaginalzäpfchen 0,5 mg	Kade/Besins	Vaginalzäpfchen	Estriol	0,5 mg
OeKolp® forte Vaginalzäpfchen 0,5 mg/- Creme	Kade/Besins	Vaginalzäpfchen Vaginalcreme	Estriol	0,5 mg 1 g enth. 1 mg Estriol
Oestro- Gynaedron® M 0,5 mg pro 1 g Vaginalcreme/- M 1,0	Drossapharm	Vaginalcreme	Estriol	100 g enth. 50 mg / 100 mg Estriol
Ovestin® 0,5 mg Ovula	Aspen Pharma	Ovula	Estriol	0,5 mg
Ovestin® 1 mg Creme	Aspen Pharma	Vaginalcreme	Estriol	1 g enth. 1 mg Estriol
Xapro®	Jenapharm	Vaginalcreme	Estriol	1 g enth. 1 mg Estriol

9.3 Gestagene

9.3.1 Substanzen, Darreichungsformen und Dosierungen

Zur HRT sind derzeit nur Gestagene (Edgren 2005) oral und transdermal zugelassen. Transdermal stehen derzeit nur Norethisteronacetat (NETA) in Form von Kombi-Pflastern zur Verfügung.

Bezüglich ihrer chemischen Struktur kann man die Gestagene in C21-Steroide (abgeleitet vom Progesteron) und C19-Steroide (19-Nortestosteron-Derivate) einteilen, die auch jeweils spezielle pharmakologische Eigenschaften gemeinsam haben, z. B. die Wirkung auf metabolische Parameter wie HDL-Cholesterin (Senkung durch C19-Steroide, weitgehende Neutralität für C21-Steroide). Dienogest ist strukturell ein C19-Steroid, pharmakologisch aber den C21-Steroiden zuzuordnen (sog. Hybrid-Gestagen) (Lippert and Mueck 1995).

Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Chlormadinonacetat und Cyproteronacetat sind als 17 α -Hydroxyprogesteron-Derivate strukturell von anderen Progesteron-Derivaten wie etwa Medrogeston zu trennen. Dydrogesteron ist ein Retroprogesteron-Derivat, ein Stereo-Isomer des Progesterons mit weitgehend auch vergleichbaren pharmakodynamischen Eigenschaften. Drospirenon ist ein Gestagen aus der Klasse der 17-Spironolakton-Derivate mit einer deutlichen antimineralokortikoiden Partialwirkung.

Die Dosierung der Gestagene muss sich primär nach der Effektivität am Endometrium ausrichten. Durch die sequenzielle Addition (scEPT) sollte eine suffiziente sekretorische Transformation erreicht werden mit der Folge von Gestagenabbruchblutungen. Die dazu notwendigen Dosierungen liegen höher (zumeist doppelt so hoch) wie die der kontinuierlich kombinierten HRT (ccEPT), die in der Gestagendosis so gewählt werden sollte, dass spätestens nach sechs Monaten ein atrophes Endometrium erreicht wird.

9.3.2 Pharmakologie

Die biologischen Effekte werden auf zellulärer Ebene über die intrazellulären Steroidrezeptoren übertragen. Die Gestagene unterscheiden sich über die diesbezüglichen Bindungsaffinitäten. Darüber hinaus werden noch unterschiedliche Affinitäten hinsichtlich der Progesteronrezeptor-Isoformen (PR-A, PR-B) diskutiert (Edwards 2005; Gudermann 2014, 2017).

9.3.3 Pharmakokinetik

Bereits die Pharmakokinetik auf Basis des ADME-Systems gestaltet sich für die verschiedenen Gestagene derart unterschiedlich, dass keine Gruppeneigenschaften angenommen werden sollten. Die erreichten Absorptionsraten (Bioverfügbarkeit), maximale Spiegel (C_{max}), Verteilungsmuster mit Transport im Blut und Gewebe sowie Parameter wie die „area under the curve“ (AUC) als Maß für die systemische Verfügbarkeit, die Metabolitenbildungen und Eliminationsraten variieren je nach eingesetztem Präparat in weiten Bereichen, abhängig von pharmazeutischer Galenik, Dosis, Östrogenkomponenten und natürlich von der Darreichungsform - sie sind im Detail in der diesbezüglichen Spezialliteratur für die eingesetzten Präparate (bzw. teilweise auch aus den Fachinformationen) zu entnehmen. Zusätzliche Faktoren, welche die Pharmakokinetik beeinflussen können, wurden bereits für die Östrogene beschrieben. Die wesentlichen Eigenschaften lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Progesteron-Derivate werden im Blut zum größten Teil mit schwacher Bindungsaffinität an Albumin gebunden. Die Bioverfügbarkeit liegt zumeist nahe 100%, d. h., es besteht kein hepatischer First-pass-Effekt. Die Eliminationshalbwertszeiten variieren in weiten Bereichen zwischen 5 und 60 Stunden. Speziell die Gestagene Cyproteronacetat (CPA) und Chlormadinonacetat (CMA) können stark kumulieren.

Die Nortestosteron-Derivate zeigen im Vergleich zu den Progesteron-Derivaten hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften deutliche Unterschiede. So liegt für Norethisteron (NET) bzw. NET-Acetat (NETA), das im Darm und der Leber schnell zu NET abgebaut wird, die Bioverfügbarkeit nur bei 64%. Es zeigt starke Bindung an SHBG (ca. 36%), lockere Bindung an Albumin (61%). Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei neun Stunden. Biologische Wirksamkeit kann zusätzlich durch die Metabolisierung zu Ethinylöstradiol erfolgen.

Für Levonorgestrel liegt die Bioverfügbarkeit im Gegensatz zu NET bei nahezu 100%. Die Halbwertszeit liegt mit ca. 25 Stunden deutlich höher als für NET.

Für Dienogest liegt die Bioverfügbarkeit bei 90%; ca. 90% sind an Albumin gebunden. Die Metabolisierung ist komplex. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei neun Stunden.

Auch Drospirenon bindet nicht an SHBG oder CBG. Die Albuminbindung liegt bei 97%. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 75-85%; die Eliminationshalbwertszeit bei ca. 25 Stunden.

Auch Progesteron selbst ist als physiologische Gestagenkomponente zur HT zugelassen. Verschiedenen Metabolite können an GABA_A-Rezeptoren binden und deutliche sedative Eigenschaften entfalten, weshalb die Verabreichung abends

erfolgen sollte. Der Transport von Progesteron (wie auch der Metaboliten) erfolgt zu über 90% an Albumin. Die Halbwertszeit liegt um 2-4 Stunden.

9.3.4 Pharmakodynamik

Per Definition besitzen alle Gestagene die biologische Potenz, ein proliferiertes Endometrium sekretorisch zu transformieren bzw. unter kontinuierlicher Behandlung auch zu atrophisieren (scEPT, ccEPT). Bezüglich der entsprechenden Transformationsdosen gibt es sehr unterschiedliche Angaben.

In Ergänzung zu diesen per definitionem typischen "gestagenen" Wirkungen zeigen die Gestagene noch "Partialwirkungen", die durch Bindung mit konsekutiver Stimulation oder Hemmung an den Androgen-, Glukokortikoid- und Aldosteronrezeptor entstehen. Des Weiteren können auch östrogenartige Wirkungen vermittelt werden, die aber vermutlich nur für NET (NETA) aufgrund der Metabolisierung zu Ethinylestradiol relevant sind.

Tabelle 17: Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Arzneimittel	Hersteller	Darreichung	Wirkstoffe	Dosis
Fixe Kombinationen				
Activelle®	Novo Nordisk	Filmtabletten	Estradiol / Norethisteronacetat	1 mg / 0,5 mg
Clionara® 2 mg/1 mg Filmtabletten	Kade/Besins	Filmtabletten	Estradiol / Norethisteronacetat	2 mg / 1 mg
Cliovelle® 1 mg/0,5 mg Tabletten	Kade/Besins	Tabletten	Estradiol / Norethisteronacetat	1 mg / 0,5 mg
Kliogest® N	Novo Nordisk	Filmtabletten	Estradiol / Norethisteronacetat	2 mg / 1 mg
Angeliq® Filmtabletten	Jenapharm	Filmtabletten	Estradiol / Drospirenon	1 mg / 2 mg
Climopax® 0,625 mg/5 mg	Pfizer Pharma	überzogene Tabletten	Konjugierte Estrogene / Medroxyprogesteronacetat	0,625 mg / 5 mg
Femoston® conti 1 mg/5 mg Filmtabletten	Mylan Healthcare	Filmtabletten	Estradiol / Dydrogesteron	1 mg / 5 mg
Indivina® 1mg/2,5 mg/-1	Orion Pharma	Tabletten	Estradiolvalerat /	1 mg / 1 mg / 2 mg

mg/5 mg/-2 mg/5 mg Tabletten			Medroxyprogesteron- acetat	2,5 mg / 5 mg / 5 mg
Ladivella® 1 mg/2 mg Tabletten	Kade/Besins	Tabletten	Estradiolvalerat / Dienogest	1 mg / 2 mg
Lafemme® 1 mg/2 mg überzogene Tabletten	Jenapharm	überzogene Tabletten	Estradiolvalerat / Dienogest	1 mg / 2 mg
Lafemme® 2 mg/2 mg überzogene Tabletten	Jenapharm	überzogene Tabletten	Estradiolvalerat / Dienogest	2 mg / 2 mg
Presomen® conti 0,6 mg/2 mg	Mylan Healthcare	überzogene Tabletten	Konjugierte Estrogene / Medrogeston	0,6 mg / 2 mg
Velbienn® 1mg/2mg Filmtabletten	Exeltis	Filmtabletten	Estradiolvalerat / Dienogest	1 mg / 2 mg
Wellnara® 1 mg/0,04 mg Filmtabletten	Jenapharm	Filmtabletten	Estradiol Levonorgestrel	1 mg / 0,04 mg
Sequentialpräparate				
Cyclo- Progynova® N 2 mg/0,15 mg überzogene Tabletten	Jenapharm	überzogene Tabletten	Estradiolvalerat / Levonorgestrel	2 mg / 0,15 mg
Klimonorm®	Jenapharm	überzogene Tabletten	Estradiolvalerat / Levonorgestrel	2 mg / 0,15 mg
Östronara®	Kade/Besins	überzogene Tabletten	Estradiolvalerat / Levonorgestrel	2 mg / 0,075 mg
Novofem® Filmtabletten	Novo Nordisk	Filmtabletten	Estradiol / Norethisteronace tat	1 mg / 1 mg
Trisequens®	Novo Nordisk	Filmtabletten	Estradiol / Norethisteronace tat	1 mg / 2 mg / 1 mg
Femoston® 1 mg/10 mg Filmtabletten	Mylan Healthcare	Filmtabletten	Estradiol / Dydrogesteron	1 mg / 10 mg

Femoston® 2 mg/10 mg Filmtabletten	Mylan Healthcare	Filmtabletten	Estradiol / Dydrogesteron	2 mg / 10 mg
Presomen® 28 compositum 0,3 mg/5 mg	Mylan Healthcare	überzogene Tabletten	Konjugierte Estrogene / Medrogeston	0,3 mg / 5 mg
Presomen® 28 compositum 0,6 mg/5 mg	Mylan Healthcare	überzogene Tabletten	Konjugierte Estrogene / Medrogeston	0,6 mg / 5 mg
Transdermale Östrogen-Gestagen-Kombinationen				
Sequidot® 50/250 Mikrogramm/24 Stunden transdermales Pflaster	Novartis Pharma	transdermale s Pflaster	Estradiol / Norethisteronace tat	nominelle Abgaberate: 50 □g/Tag Estradiol und 250 □g/Tag Norethisteronace tat

Tabelle18 : Gestagen Monopräparate

Arzneimittel	Hersteller	Darreichung	Wirkstoffe	Dosis
Orale Gabe				
Chlormadinon JENAPHARM®	Jenapharm	Tabletten	Chlormadinoac etat	2 mg
Duphaston®	Mylan Healthcare	Filmtabletten	Dydrogesteron	10 mg
FAMENITA	Exeltis	Weichkapseln	Progesteron	100 mg/200 mg
Progestan®	Kade/Besins	Weichkapseln	Progesteron	100 mg
Utrogest®	Kade/Besins	Weichkapseln	Progesteron	100 mg
Visanne	Jenapharm	Tablette	Dienogest	2 mg
Vaginale Gabe				
Crinone®	Merck Serono	Vaginalgel	Progesteron	90 mg/ Applikation
LUTINUS®	Ferring Arzneimittel	Vaginaltabletten	Progesteron	100 mg

9.4 Androgene

Androgene kommen zur Therapie peri- und postmenopausaler Frauen nur in Ausnahmefällen zum Einsatz. Eine transdermale Testosterontherapie kann bei Libido-Störungen nach entsprechender psychosexueller Exploration angewendet werden (s. Kapitel 1 Diagnostik der Peri- und Postmenopause und Effektivität von Interventionen). Testosteronhaltige transdermale Applikationsformen in adäquater Dosierung stehen in Deutschland nicht zur Verfügung. Nach u.a. Beispiel können testosteronhaltige Gels von Apotheken angefertigt werden. Patientinnen müssen vor deren Anwendung über den „off label use“ aufgeklärt werden. Überdosierungen sollen vermieden werden. Dazu sind klinische Symptome wie z.B. Hirsutismus, Stimmveränderungen, unerwünscht starke Libidosteigerungen u.a. zu beachten. Testosteronbestimmungen sollten durchgeführt werden. Der Spiegel sollte nicht über dem weiblichen Normbereich liegen.

Tabelle 19: Transdermale Testosterontherapie

Mikronisiertes Testosteron auf Liposomengrundlage	3 mg/Hub	100 g Dosierspender
---	----------	---------------------

Literatur:

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 - Präklinik 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

10. Patientinneninformation

O. Ortmann, D. Klemperer

Patientinnen und Patienten haben ein Anrecht auf die Informationen, mit denen sie den Nutzen und die Risiken bzw. Schäden einer medizinischen Intervention verstehen und abwägen können (Bundestag 2013). Die Muster-Berufsordnung schreibt den Ärzten vor, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Behandlung einschließlich Behandlungsalternativen und die mit ihnen verbundenen Risiken in verständlicher und angemessener Weise zu verdeutlichen und darüber hinaus umso ausführlicher und eindrücklicher über erreichbare Ergebnisse und Risiken aufzuklären, je weniger eine Maßnahme medizinisch geboten oder je größer ihre Tragweite ist (BÄK 2015, § 8).

Ziel der Patienteninformation ist es daher, die Patientinnen verständlich über die Evidenz zu Nutzen und Schaden zu informieren, mit dem Ziel, ihnen eine individuelle, eigenständige und subjektive Bewertung und Abwägung zu ermöglichen. Qualitätskriterien für den Inhalt und die Ausgestaltung evidenzbasierter Gesundheitsinformationen liegen mittlerweile vor (DNEBM 2016, Lühnen et al. 2017). Die in randomisierten kontrollierten Studien oder auch in Beobachtungsstudien generierte Evidenz über Nutzen und Schaden erlaubt die Berechnung der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten erwünschter wie unerwünschter Outcomes bezogen auf die jeweilige Probandenpopulation. Diese Ergebnisse gilt es, auf die individuelle Patientin zu übertragen. Wenn z.B. in einer Gruppe von 1000 Personen 25 einen bestimmten Endpunkt entwickeln und bei 975 Personen das Ereignis nicht auftritt, ist das Risiko (oder die Ereignisrate) 0,025 oder 2,5%. Dieses Zahlenbeispiel gilt für Minderung der Frakturinzidenz bei Frauen in der Menopause während des Gebrauchs der HRT (NICE 2015, S. 186).

Bei der Beratung peri- und postmenopausaler Frauen ist die Bewertung von Nutzen und Risiken der HRT von besonderer Bedeutung.

Die HRT soll nur bei eindeutiger Indikation im Sinne der vorliegenden Leitlinienempfehlungen eingesetzt werden. Kontraindikationen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen werden. Eine HRT wird überwiegend bei perimenopausalen Frauen begonnen. Sie suchen ärztliche Beratung wegen klimakterischer Beschwerden und erwägen eine HRT zur Behandlung der Symptome (z.B. Hitzewallungen und Schweißausbrüche). Von der HRT erwarten sie eine Verminderung dieser Symptome, ggf. eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Die Beratung über eine HRT kann auch wegen präventivmedizinischer Fragen stattfinden. Mit zunehmendem Alter können sich Symptome ändern und Störungen bzw. Erkrankungen auftreten, die durch Sexualhormone beeinflusst werden können. Dies kann die Bewertung der Nutzen/Risiko-Relation beeinflussen.

Die Risikokommunikation besteht darin, die Nutzenwahrscheinlichkeiten und die Schadensrisiken der HRT der Patientin und ggf. auch einer Begleitperson zu vermitteln. Dazu dient das ärztliche Gespräch. Der zusätzliche Einsatz von Medien kann hilfreich sein. Im Ergebnis sollte die Patientin dazu in der Lage sein, die Kenntnisse über erwünschte und unerwünschte Outcomes subjektiv, im Rahmen ihrer Präferenzen, abzuwägen und zu einer Entscheidung zu gelangen, die ihren Wünschen und Bedürfnissen entspricht.

Für die individuelle Abschätzung und Abwägung der Nutzenwahrscheinlichkeiten und der Schadensrisiken einer HRT sind individuelle Faktoren wie allgemeiner Gesundheitszustand und Risikofaktoren, Alter, Menopausenalter, vorausgehende HRT, Anwendungsdauer, Dosierung und Typ der HRT und Erkrankungen unter HRT-Anwendung zu berücksichtigen. Um ratsuchende Frauen über Risiken der HRT adäquat zu informieren, muss der Arzt die Prinzipien der Risikokalkulation kennen. Er sollte darüber hinaus in der Lage sein, diese so zu vermitteln, dass die Patientin eine individuelle Entscheidung für oder gegen die Einleitung einer HRT oder andere Therapieformen treffen kann.

Die klinischen Endpunkte beziehen sich auf 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.

Inhalt und Form der Patientinneninformation

Voraussetzung für die Patientinneninformation ist die Validität der Information über die patientenrelevanten Outcomes. Grundlegend ist die Information über die Stärke des Effekts der HRT auf erwünschte und unerwünschte Outcomes. Dieser Effekt ergibt sich aus dem Vergleich der Outcomes bei Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen.

Verschiedene Maßzahlen stehen zur Verfügung, um die Stärke des Effektes von Interventionen zu quantifizieren:

Die **absolute Risikoreduktion** (ARR, absolute risk reduction) beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe (E) im Vergleich zur Kontrollgruppe (K), wenn die experimentelle Behandlung wirksam ist ($ARR = K - E$).

Der Kehrwert der ARR ergibt die **Number needed to treat** ($1/ARR = NNT$). Sie gibt die Anzahl an Patienten wieder, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches ungünstiges Ereignis zu verhindern.

Die **absolute Risikozunahme** (ARI, absolute risk increase) beschreibt die absolute Differenz der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe im

Vergleich zur Kontrollgruppe, wenn die experimentelle Behandlung schlechter ist ($ARI = [K - E]$).

Der Kehrwert der ARI ergibt die **Number needed to harm** ($1/ARI = NNH$). Sie gibt die Anzahl an Patientinnen wieder, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches ungünstiges Ereignis zu bewirken.

Die relative Risikoreduktion (RRR) bezeichnet die relative Senkung der Rate an ungünstigen Ereignissen in der experimentellen Gruppe einer Studie im Vergleich zur Kontrollgruppe ($RRR = [K - E]/K$ meist ausgedrückt in %).

Für die Kommunikation von Risiken sind folgende Grundsätze zu berücksichtigen:

Ausgangspunkt der Information sollte der „natürliche Verlauf“ sein. Dies meint

- bezüglich der erwünschten Outcomes die Wahrscheinlichkeit der Verbesserung, Konstanz oder Verschlechterung des Beschwerdebildes ohne spezifische Therapie.
- bezüglich der unerwünschten Outcomes die Erhöhung der Basiswahrscheinlichkeit für die unerwünschten Outcomes.

Die Wahrscheinlichkeiten der Veränderung der Outcomes sollte als absolute Risikoreduktion dargestellt werden.

Die (alleinige) Darstellung der relativen Risikoreduktion ist untauglich, weil damit riesige von winzigen Effekten nicht unterschieden werden.

Die unterschiedliche Darstellung identischer Informationen (Framing) kann sich auf die Kognition und Motivation von Patientinnen (und Ärzten) erheblich auswirken (DNEBM 2016, Lühnen 2017).

Angemessen sind multiple, sich ergänzende Formate, wie absolutes Risiko, relatives Risiko, NNT, NNH, graphische Darstellung, Vergleich mit Alltagsrisiken.

Risiken sollten numerisch, graphisch und verbal beschrieben werden.

Die alleinige Beschreibung von Risiken mit Begriffen wie „selten“, „gelegentlich“, „häufig“ usw. ist wenig geeignet, weil den Kategorien weite numerische Bereiche zugeordnet werden.

Die Darstellung in natürlichen Häufigkeiten („11 von 10.000 Frauen entwickeln innerhalb eines Jahres eine Thrombose“) ist leichter verständlich als die Darstellung als bedingte Wahrscheinlichkeit („Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres eine Thrombose zu entwickeln, beträgt 0,11 Prozent“).

Beispiel Phlebothrombose

Wenn die jährliche Rate von Phlebothrombosen bei postmenopausalen Anwenderinnen einer oralen ET pro Jahr 22 pro 10.000 Frauen und bei Nichtanwenderinnen 11 pro 10.000 ist, ergibt sich ein RR von:

$$RR = \frac{22}{10.000/\text{Jahr}} \div \frac{11}{10.000/\text{Jahr}} = 2$$

Dies bedeutet, dass sich das Risiko für eine Phlebothrombose bei einjähriger ET-Anwendung verdoppelt. Ein RR von über 1,0 gibt an, dass keine Risikosteigerung besteht. Ein RR von 1,2 heißt, dass das Risiko um 20% erhöht ist. Ein RR von unter 1,0 zeigt eine Risikoreduktion an. Beispielsweise bedeutet ein RR von 0,50 eine Risikosenkung um 50%, die Wahrscheinlichkeit des Ereignisses ist bei z. B. ET-Exposition also nur halb so hoch wie bei Nichtanwendung.

Für die Bewertung von Risiken sind Angaben über das absolute Risiko (AR) zumeist hilfreicher, weil das AR durch Einbeziehung des Nenners die Größenordnung der Risiken verdeutlicht. Zieht man das AR der nicht-exponierten Gruppe (11 pro 10.000 pro Jahr) vom AR der exponierten Gruppe (22 pro 10.000 pro Jahr) ab, erhält man mit 11 zusätzlichen Phlebothrombosen pro 10.000 pro Jahr in der HRT-Gruppe die absolute Risikozunahme (ARI - absolute risk increase).

$$ARI = \frac{22}{10.000/\text{Jahr}} - \frac{11}{10.000/\text{Jahr}} = \frac{11}{10.000/\text{Jahr}}$$

Von 10.000 Frauen, die eine orale ET anwenden, erleiden also jährlich 11 zusätzlich eine Phlebothrombose. Das AR hängt dabei erheblich von dem Ausgangsrisiko der exponierten Personen ab.

Statistische Signifikanz wird meist ab $p = 0,05$ angenommen. Dies bedeutet, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% das Ergebnis einer Untersuchung oder Studie zufällig und mit 95%iger Wahrscheinlichkeit tatsächlich auf die Intervention, die in der Studie durchgeführt wurde, zurückzuführen ist. Statistische Signifikanz heißt nicht, dass das Ergebnis auch klinisch relevant ist. Bei Studien mit einer großen Anzahl von Personen können statistisch signifikante Wirkungen nachgewiesen werden, die praktisch unbedeutend sind. Andererseits können bei Studien mit einem großen Konfidenzintervall (Streubereich des wahren Mittelwertes) relevante Effekte als statistisch nicht signifikant angegeben werden.

Kohortenstudien zur Wirkung der HRT vergleichen eine exponierte mit einer nicht-exponierten Gruppe im Hinblick auf definierte klinische Outcomes. Hierbei festgestellte statistische Zusammenhänge (Assoziationen) zwischen Exposition und Outcome sind nur dann als Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang zu deuten, wenn eine nähere Analyse mithilfe z.B. der Anhaltspunkte von Hill (Hill 1965, Klemperer 2015, S. 110 ff.) dies plausibel erscheinen lässt. Zu den 9 Anhaltspunkten zählen die Stärke der statistischen Assoziation, die Konsistenz der Studienlage

und die biologische Plausibilität. Grundsätzlich sollten die Ergebnisse von Kohortenstudien wegen der allgegenwärtigen und stets schwer zu kontrollierenden Störfaktoren mit großer Vorsicht interpretiert werden.

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.

Die HRT ist die effektivste Methode zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden. Unabhängig von der Art der HRT führt sie zu einer Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen um 75 % (siehe Kapitel 1).

Die folgende Tabelle soll einen zusammenfassenden Überblick zu möglichen Nutzen- und Schadenrisiken einer HRT geben. Es ist zu beachten, dass diese erheblich durch Alter, gesundheitliche Voraussetzungen, Zusammensetzung, Applikationsform und Dauer der HRT sowie individuelle Präferenzen beeinflusst werden. Die Nutzen-Risikobewertung kann daher immer nur individuell mit der ratsuchenden Frau nach entsprechender Aufklärung erfolgen. Das Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit der wahre Mittelwert liegt.

Tabelle 20: Geschätzte Ereignisrate für Zunahme (Schaden) oder Abnahme (Nutzen) pro 10.000 Frauenjahre unter einer Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen (EPT) bzw. mit Östrogenen (ET)

	Differenz der Ereignisse pro 10.000 Frauenjahre (95% Konfidenzintervall)*		
Ereignis	EPT oral	ET oral**	ET transdermal
Invasiver Brustkrebs	9 (1 bis 19)	-7 (-14 bis 0,4)	
Koronare Herzerkrankung	8 (0 bis 18)	-3 (-12 bis 8)	0
Schlaganfall	9 (2 bis 19)	11 (2 bis 23)	0
Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie)	21 (12 bis 33)	11 (3 bis 22)	0
Demenz (wahrscheinlich)	22 (4 bis 53)	12 (-4 bis 41)	
Gallenblasenerkrankung	21 (10 bis 34)	30 (16 bis 48)	
Harninkontinenz	876 (606 bis 1168)	1261 (880 bis 1689)	
Darmkrebs	-6 (-9 bis -1)	2 (-3 bis 10)	
Eierstockkrebs	2 (-1 bis 6)	Keine Daten	
Lungenkrebs	1 (-4 bis 7)	1 (-4 bis 8)	
Knochenbrüche (Osteoporose)	-44 (-71 bis -13)	-53 (-69 bis -39)	
Diabetes	-14 (-24 bis -3)	-19 (-34 bis -3)	
Gesamtsterblichkeit	1 (-9 bis 12)	1 (-10 bis 14)	

*Wenn das Konfidenzintervall 0 einschließt, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant.

** Östrogen alleine nur nach Hysterektomie indiziert

(nach Tabelle 3 aus Gartlehner et al. JAMA 2017, ergänzt wurden Angaben für die transdermale ET, wenn möglich und Unterschiede zur oralen ET bestehen, siehe Kapitel 3).

Literatur:

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. Effect 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. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289 (20): 2673-2684

VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 10: Federführender und koordinierender Leitlinienautor

Tabelle 11: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

Tabelle 12: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Patientenzielgruppe

Tabelle 13: beteiligte Leitlinienautoren/innen

Tabelle 14: Verwendete Abkürzungen

Tabelle 15: Graduierung der Evidenz nach Oxford (März 2009)

Tabelle 16: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Tabelle 17: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung

Tabelle 18: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

Tabelle 10 Wirksamkeit und Risiken verschiedener Interventionen bei Hitzewallungen

Tabelle 11: Effektivität (Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen) und die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch verschiedener Interventionen im Vergleich zu Placebo für Frauen mit Uterus bei vasomotorischen peri- und postmenopausalen Symptomen

Tabelle 12: Effekte einer oralen HRT auf kardiovaskuläre Erkrankungen in der Women's Health Initiative

Tabelle 13: Risikofaktoren für Osteoporose

Tabelle 14: Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten der Osteoporose bei Frauen nach den Wechseljahren

Tabelle 15: Absolutes Brustkrebsrisiko für unterschiedliche Formen der HRT: Unterschiede der Brustkrebsinzidenz pro 1.000 postmenopausale Frauen in 7,5 Jahren (95%, CI)

Tabelle 16: Östrogen Monopräparate

Tabelle 17: Östrogen-Gestagen-Kombinationen

Tabelle 18 : Gestagen Monopräparate

Tabelle 19: Transdermale Testosterontherapie

Tabelle 20: Geschätzte Ereignisrate für Zunahme (Schaden) oder Abnahme (Nutzen) pro 10.000 Frauenjahre unter einer Behandlung mit Östrogenen und Gestagenen (EPT) bzw. mit Östrogenen (ET)

VII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission

Abbildung 2: Alters- und geschlechtsabhängige Prävalenz der Osteoporose in Deutschland im Jahr 2009 modifiziert nach Hadji P. et al. 2013.