

S3-Leitlinie: Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Therapie; AWMF-Reg.-Nr. 015-062

gynécologie
suisse

OEGGG



Version: 3.0

Haupteditorinnen

Prof. Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss, Dr. med. Katharina Dreser

Kontakt

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde der TU München

Universitätsklinikum rechts der Isar

der Technischen Universität München

Ismaninger Str. 22

81675 München

E-Mail: Leitlinie.Menopause@mri.tum.de

DRAFT

Dieses Leitlinienprojekts wurde auf Vermittlung durch die AWMF im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) auf Grundlage des § 139b Absatz 6 SGB V teilweise durch Evidenzberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unterstützt, die unter der Projektnummer [V24-05] verfügbar sind: <https://www.iawia.de/projekte/v24-05.html>



Inhalt

Zusammenfassung der Empfehlungen	3
Vorwort.....	19
1. Diagnostik von Peri- und Postmenopause	21
2. Symptomatische Perimenopause und therapeutische Interventionen	28
3. Symptomatische Postmenopause und therapeutische Interventionen	46
4. Pharmakologie der menopausalen Hormontherapie.....	61
5. Genito-urinäres Syndrom der Menopause (GSM).....	68
6. Kardiovaskuläre Erkrankungen - einschließlich Thrombosen.....	76
7. Osteoporose in der Peri- und Postmenopause und Interventionsmöglichkeiten	79
8. Nicht-hormonelle und hormonelle Interventionen in Peri- und Postmenopause und Demenz.....	83
9. Stimmungsschwankungen und Depression.....	86
10. Peri- und Postmenopause, Menopausale Hormontherapie (MHT) und Krebsrisiko	119
11. Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) und frühe Perimenopause	131
12. MHT bei vorbestehenden Erkrankungen.....	142
13. Patientinnen-Information	150
Referenzen	151

DRAFT

Zusammenfassung der Empfehlungen

Vorwort

1. Diagnostik von Peri- und Postmenopause

Stark

Statement 1.1

Zyklus-Längen-Veränderungen von +/- 7 Tagen können bei Frauen mit zuvor regelmäßiger Blutung auf den Beginn der Perimenopause hinweisen.

Online-Abstimmung 100%

Stark

Statement 1.2

Blutungsabstände von mehr als 60 Tagen können bei Frauen mit zuvor regelmäßiger Blutung auf eine fortgeschrittene Perimenopause hinweisen.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Stark

Statement 1.3

Bei Amenorrhoe von mindestens 12 Monaten bei Frauen über 45 Jahren mit zuvor verwertbaren Blutungsmustern ist eine postmenopausale Situation wahrscheinlich.

Online-Abstimmung: Ja 100%

DRAFT

Stark

Statement 1.4

Sehr niedrige AMH-Werte (< 0,01 ng/ml) sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer bevorstehenden Menopause assoziiert, während höhere Werte (> 0,1 ng/ml) eine spontane Transition von der Peri- zur Postmenopause in den folgenden 2-3 Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen.

(siehe Evidenz-Report Q 1, S. 18)

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

1.5

Bei Frauen ohne verwertbare Blutungsmuster aber typischen Symptomen der menopausalen Transition können Follikel-Stimulierende Hormon (FSH)-Werte und/oder Anti-Müller-Hormon (AMH)-Werte zur Diagnosestellung der frühen oder späten **Perimenopause** herangezogen werden.

Online-Abstimmung: Ja 94%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

1.6

Bei Frauen ohne verwertbare Blutungsmuster aber typischen menopausalen Symptomen können Follikel-Stimulierende Hormon (FSH)-Werte und/oder Anti-Müller-Hormon (AMH)-Werte zur Diagnosestellung der **Postmenopause** herangezogen werden. In Zweifelsfällen können auch Estradiol-Bestimmungen sinnvoll sein.

Online-Abstimmung: Ja 77%/ Nein 5% / Enthaltung 16%

Empfehlungsgrad 0

2. Symptomatische Perimenopause und therapeutische Interventionen

Schwach

2.1

KVT kann zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Behandlung Schlafstörungen bei Frauen in der Peri- oder Postmenopause (nicht differenziert) eingesetzt werden.

(2 Studien: CBT Meno und MsFLASH04) (1 Studie: MsFLASH04)

Online-Abstimmung: Ja 94%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

2.2

Isoflavone (Tagesdosis von 30 mg, **Höchstdosis 126 mg täglich**) können Frauen zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden in der Peri- und Postmenopause (undifferenziert) angeboten werden.

Abstimmung: Ja 94%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

2.3

Isoflavone können Frauen in der Perimenopause zur Behandlung von Fatigue angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

DRAFT

Schwach

2.4

Cimicifuga kann zur Verbesserung von vasomotorischen Symptomen bei Frauen in der Peri- und Postmenopause (undifferenziert) angeboten werden.

(3 Studien; Vertrauenswürdigkeit der Evidenz niedrig/sehr niedrig)

Abstimmung: Ja 82%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

2.5

SSRI können Frauen in der Peri- oder Postmenopause (undifferenziert) zur Behandlung von VMS, Schlafstörungen und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität angeboten werden, jedoch nicht Routine-mäßig als Mittel erster Wahl.

Abstimmung: Ja 94%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

2.6 (Leitlinien-Adaptation, NICE 2024)

Perimenopausalen Frauen mit vasomotorischen Beschwerden soll eine MHT angeboten werden, wenn bei Ihnen keine Kontraindikationen vorliegen und nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Nutzen und Risiken informiert wurden. Für nicht-hysterektomierte Frauen kommt eine EPT mit adäquatem Gestagenanteil, für hysterektomierte Frauen eine ET in Betracht.

Online-Abstimmung: Ja 95%

Practice Statement

2.7

Bei unzureichender Beschwerdebesserung unter MHT sollen Differentialdiagnosen der VMS oder kognitiven Beschwerden sowie Interaktionen mit anderen pharmakologisch aktiven Substanzen der Patientin beachtet werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

2.8

Meditative Bewegungsformen wie Yoga können peri- und postmenopausalen Frauen zur Behandlung von VMS und psychischen Symptomen angeboten werden.

Abstimmung: Ja 90%

Konsentierete Empfehlung

2.9

Anämie kann als Folge von vermehrtem Blutverlust in der Perimenopause gehäuft auftreten und sollte als beeinflussbarer Risikofaktor für Thrombose abgeklärt werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

2.10

Bei perimenopausalen Frauen mit starken Blutungen sollten die möglichen Ursachen einer Endometrium-Hyperplasie und/oder Adenomyosis, Polypen, Myome sowie ggf. weitere Ursachen, wie zum Beispiel von Willebrand-Syndrom oder erworbene Hämophilien abgeklärt werden.

Abstimmung: Ja 100%

Practice Statement

2.11

Bei jungen Frauen mit neuauftretender Dysmenorrhoe und/oder Hypermenorrhoe, bzw. V.a. Endometriose/Adenomyosis uteri sollte eine vorzeitige Perimenopause abgeklärt werden.

Abstimmung: Ja 90%

Konsentierete Empfehlung

2.12 (Leitlinien-Adaptation, AWMF 015 - 045, 2025)

Bei Frauen in der Perimenopause mit zuvor nicht bekannter Endometriose sollte bei Dysmenorrhoeen Hypermenorrhoeen ohne andere Ursache das Vorliegen einer Endometriose abgeklärt werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

2.13

Perimenopausale Frauen mit Endometriose können von einer interdisziplinären Betreuung mit Supportprogrammen und Beratung zu kardiovaskulärer Prävention besonders profitieren.

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

2.14

Frauen in der Peri- und Postmenopause mit neu aufgetretenen Schlafstörungen kann nach Ausschluss anderer Ursachen eine MHT mit Progesteron-Monotherapie oder kombinierte MHT zur Verbesserung der Schlafstörungen angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Konsentierete Empfehlung

2.15

Wenn bei Frauen im Rahmen der menopausalen Transition unspezifische Gelenkbeschwerden neu auftreten und Hinweise auf eine hormonelle Ursache bestehen, kann eine MHT angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

Statement 2.16

Zu Neurokinin-3-Rez.-Antagonisten (Fezolinetant) und Neurokinin-1/3 -Rezeptor-Antagonisten (Elinzanetant) wurden für speziell perimenopausale Frauen bisher keine gesonderten Ergebnisse publiziert (Stand: Dezember 2025)

Abstimmung: Ja 100%

COI 3 Fachgesellschaften

Konsentierete Empfehlung

2.17

Akupunktur kann zur Verbesserung von Insomnie und depressiver oder ängstlicher Symptomatik bei perimenopausalen Frauen angeboten werden.

Abstimmung: Ja 95%

Konsentierete Empfehlung

2.18

Rhapontikrhabarberwurzel-Trockenextrakt (ERr 731) kann zur Linderung von vasomotorischen und psychischen Symptomen sowie zur Verbesserung der Lebensqualität bei perimenopausalen Frauen angeboten werden.

Abstimmung: Ja 67%

DRAFT

3. Symptomatische Postmenopause und therapeutische Interventionen

Konsentierete Empfehlung

3.1

Meditative Bewegungsformen wie Yoga (und Qi Gong) können zur Therapie von vasomotorischen und psychischen Symptomen sowie zur Verbesserung der Lebensqualität bei postmenopausalen Frauen eingesetzt werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Schwach

3.2

KVT kann zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden bei Frauen in der Postmenopause eingesetzt werden.

(1 Studie; Vertrauenswürdigkeit der Evidenz niedrig)

Online-Abstimmung: Ja 91%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

3.3

Frauen in der Postmenopause kann KVT zur Behandlung von Schlafstörungen und zur Verbesserung gesundheitsbezogenen Lebensqualität angeboten werde

(1 Studie; Vertrauenswürdigkeit der Evidenz niedrig)

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

3.4

Frauen in der Postmenopause können Isoflavone zur Behandlung von VMS und Schlafstörungen angeboten werden.

(1 Studie: Lipovac 2010; Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat)

Abstimmung: Ja 88%

Empfehlungsgrad 0

Stark Empfehlung gegen

3.5

Gabapentin sollte postmenopausalen Frauen **nicht** zur Behandlung von VMS, Schlafstörungen oder für die gesundheitsbezogene Lebensqualität angeboten werden.

Abstimmung: Ja 95%

Empfehlungsgrad B

Schwach

3.6

Fezolinetant und Elinzanetant können postmenopausalen Frauen unter Beachtung der in der jeweiligen Fachinformation beschriebenen Bedingungen und Vorsichtsmaßnahmen zur Behandlung von VMS angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

COI: 3 Fachgesellschaften

Konsentierete Empfehlung

3.7 (Leitlinien-Adaptation, aus der Vorversion 2020)

Testosteron kann postmenopausalen Frauen in Dosierungen, die zu Testosteronkonzentrationen im physiologischen Bereich prämenopausaler Frauen führen, zur Therapie von HSDD (Hypoactive sexual Desire Disorder/Dysfunktion des sexuellen Verlangens) mit oder ohne parallel durchgeführte MHT angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

3.8

Vor Einleitung einer Therapie mit Testosteron ist eine differenzierte Diagnostik erforderlich. Andere Faktoren, die zur Entstehung von HSDD/einer Dysfunktion des sexuellen Verlangens beigetragen haben könnten, sollen evaluiert werden und vor Beginn einer Testosterontherapie angegangen werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Stark

3.9 (Leitlinien-Adaptation, NICE 2024 und Vorversion 2020)

Postmenopausalen Frauen mit vasomotorischen Beschwerden soll eine MHT angeboten werden, wenn bei Ihnen keine Kontraindikationen vorliegen und nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Nutzen und Risiken informiert wurden. Für nicht-hysterektomierte Frauen kommt eine EPT mit adäquatem Gestagenanteil, für hysterektomierte Frauen eine ET in Betracht.

Online-Abstimmung: Ja 95%

Practice Statement

3.10

Bei unzureichender Beschwerdebesserung unter MHT sollen die Diagnose der Postmenopause, und Differentialdiagnosen der VMS oder kognitiver Beschwerden überprüft werden (Schilddrüsen-Dysfunktion, Depression, kardiovaskuläre Erkrankungen). Zudem sollen mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten der Patientin beachtet werden.

Online-Abstimmung: Ja 95%

4. Pharmakologie der menopausalen Hormontherapie

Practice Statement

4.1

Bei unzureichender Wirkung oder Nebenwirkungen einer MHT sollten Interaktionen mit anderen Medikamenten der Anwenderin geprüft und beachtet werden.

Online-Abstimmung: Ja 95%

DRAFT

5. Genito-urinäres Syndrom der Menopause (GSM)

Konsentierete Empfehlung

5.1

Eine lokale Estrogentherapie sollte Patientinnen mit Symptomen einer vulvovaginalen Atrophie angeboten werden. Estriol hat nach klinischer Einschätzung einen weniger starken Einfluss auf die Endometriumproliferation als Estradiol.

Online-Abstimmung: Ja 95%

Schwach

5.2 (Leitlinienadaptation, NICE 2024)

Bei Frauen, die nicht für eine lokale Estrogenbehandlung in Frage kommen, kann eine Behandlung der vulvovaginalen Atrophie mit Ospemifen hilfreich sein.

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

5.3 (Leitlinienadaptation, NICE 2024)

Die intravaginale Applikation von DHEA kann Patientinnen, die keine lokale Estriolgabe wünschen, angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Schwache Empfehlung gegen

5.4

Eine vaginale Lasertherapie zur Behandlung der vulvovaginalen Atrophie soll aufgrund der widersprüchlichen Evidenz nicht Routine-mäßig angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

Statement 5.5

Eine menopausale Hormontherapie (MHT, oral, transdermal, vaginal) kann die Vaginalflora während der Menopause und in der Postmenopause wiederherstellen.

Online-Abstimmung: Ja 90%

Stark

5.6 (Leitlinien-Adaptation, AWMF 015-091, 2022, und aus Vorversion 2020)

Eine vaginale Estriolgabe bei postmenopausalen Frauen mit Harninkontinenz (insbesondere mit Symptomen der überaktiven Blase) soll angeboten werden. Die Anwendung sollte längerfristig erfolgen, soweit keine Kontraindikationen vorliegen.

Online-Abstimmung: 96% Ja

DRAFT

Stark

5.7 (Leitlinien-Adaptation, AWMF 043-044, 2024, und Vorversion 2020)

Bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis der Frau in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankung sollte eine Gabe von vaginalen Estriol vor Beginn einer Langzeit-Antibiotikatherapie angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

6. Kardiovaskuläre Erkrankungen - einschließlich Thrombosen

Stark

6.1 (Leitlinien-Adaptation aus Vorversion 2020)

Vor einer Estrogentherapie sollen die kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren (zum Beispiel Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Adipositas) individuell abgeklärt und ggf. behandelt werden.

Abstimmung: Ja 94%

Konsenterte Empfehlung

6.2 (Leitlinien-Adaptation NICE 2024)

Anamnestische Hinweise für ein erhöhtes Thromboserisiko und stattgehabte Thromboseereignisse sollen bei einer menopausalen Hormontherapie berücksichtigt werden.

Abstimmung: Ja 100%

Stark

6.3 (Leitlinien-Adaptation aus Vorversion 2020 und NICE 2024)

Frauen sollen darüber informiert werden, dass das Risiko für eine Thromboembolie und für einen Schlaganfall unter orale Estrogentherapie deutlich höher ist als unter transdormaler Applikation. Das Risiko ist dosisabhängig und in der frühen Postmenopause vermutlich niedriger als späten Postmenopause.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

6.4 (Leitlinien-Adaptation NICE 2024)

Sowohl orale wie auch transdermale Estrogentherapien sind zur kardiovaskulären Primärprävention ungeeignet und nach einer Thromboembolie oder einem kardiovaskulären Ereignis kontraindiziert.

Abstimmung: Ja 81%

Schwach

6.5

Tibolon soll bei erhöhtem Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse nicht zur Therapie postmenopausaler Hitzewallungen und estrogenabhängiger Beschwerden empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Konsentierter Empfehlung

6.6

Zur Kombination von Estrogenen mit einem Gestagen sind aufgrund klinischer Erfahrung mikronisiertes Progesteron oder Dydrogesteron bezüglich vaskulärer Risiken geeignet, wobei gegenüber keiner MHT ein möglicherweise erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko bei Anwendung >5 Jahre oder ein anderer gewünschter Zusatznutzen berücksichtigt werden sollen (siehe 10.2.2).

Abstimmung: Ja 100%

7. Osteoporose in der Peri- und Postmenopause und Interventionsmöglichkeiten

Stark

Statement 7.1 (Leitlinien-Adaptation, NICE 2017)

Sowohl in der menopausalen Transition als auch während der Postmenopause verringert sich die Knochendichte, vor allem der Lendenwirbelsäule.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

7.2

Wenn eine menopausale Hormontherapie (MHT) in Standarddosierung diskutiert wird, sollten Frauen zum Zusatznutzen der Prävention osteoporotischer Frakturen aufgeklärt werden. Gleiches gilt für Tibolon.

Abstimmung: Ja 100%

Stark

Statement 7.3

Die besten Daten zur Verhinderung des Knochendichteabfalls während der Peri-/ und Postmenopause und zur Verhinderung von Frakturen auch bei Frauen ohne erhöhtes Frakturrisiko (primäre Prävention) bestehen für systemisch wirkende Estrogene und Gestagene. Dieser Effekt hält auch nach Absetzen der Therapie über einige Zeit an.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

7.4

Wenn eine Therapie mit nicht-hormonellen Substanzen zur Linderung klimakterischer Beschwerden diskutiert wird, sollten Frauen zum fehlenden Nachweis eines Zusatznutzens zur Prävention osteoporotischer Frakturen informiert werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

8. Nicht-hormonelle und hormonelle Interventionen in Peri- und Postmenopause und Demenz

Stark Empfehlung gegen

8.1 (Leitlinien-Adaptation, NICE 2024)

Eine kombinierte oder reine Estrogen-MHT wird Frauen in der Peri-/Postmenopause zum Zweck der Demenzprävention nicht empfohlen.

Konsens 100%

9. Stimmungsschwankungen und Depression

Konsentiertere Empfehlung

9.1 Menopausale Hormontherapie

Bei depressiver Symptomatik, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Perimenopause steht und deren Anzahl und Schwere nicht die diagnostischen Kriterien einer Depressiven Störung (ICD10 F32 (Depressive Episode)/F33 (Rezidivierende depressive Störung)) erfüllt, kann die Gabe einer menopausale Hormontherapie erwogen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentiertere Empfehlung

9.2

Bei vorbekannter Generalisierter Angststörung mit Wiederauftreten / Aggravation in der Perimenopause kann Pregabalin in der dafür zugelassenen Indikation empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Stark Empfehlung gegen

9.3

Pregabalin und Gabapentin sollen für Frauen mit erstmals in der **Perimenopause** aufgetretener **depressiver Symptomatik** **nicht** empfohlen werden, da es keine ausreichende Datenlage (und keine Zulassung) in dieser Indikation gibt.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Stark Empfehlung gegen

9.4

Pregabalin und Gabapentin sollen für Frauen mit erstmals in der **Perimenopause** aufgetretener **Angstsymptomatik** (wenn nicht alle Kriterien der generalisierten Angststörung erfüllt sind) **nicht** empfohlen werden, da es keine ausreichende Datenlage (und keine Zulassung) in dieser Indikation gibt.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Stark Empfehlung gegen

9.5

Pregabalin und Gabapentin sollen für Frauen mit erstmals in der **Perimenopause** aufgetretenen **Schlafstörungen** **nicht** empfohlen werden, da es keine ausreichende Datenlage (und keine Zulassung) in dieser Indikation gibt.

Zur Behandlung von VMS und hinsichtlich des Effekts auf Lebensqualität für beide Substanzen wird auf Kapitel 2 verwiesen.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Stark Empfehlung gegen

9.6

Gabapentin soll in Bezug auf erstmals in der **Peri- oder Postmenopause** (menopausale Phase undifferenziert) aufgetretener **depressiver Symptomatik** nicht empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Stark Empfehlung gegen

9.7

Gabapentin soll in Bezug auf erstmals in der **Peri- oder Postmenopause** (menopausale Phase undifferenziert) aufgetretener **Angstsymptomatik** nicht empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Stark Empfehlung gegen

9.8

Gabapentin soll in Bezug auf erstmals in der **Peri- oder Postmenopause** (menopausale Phase undifferenziert) aufgetretenen **Schlafstörungen** nicht empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Schwach

9.9

Postmenopausalen Frauen kann eine KVT zur Behandlung **depressiver Symptome** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

9.10

Perimenopausalen Frauen kann eine KVT zur Behandlung depressiver Symptome angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

9.11

Frauen kann in **allen menopausalen Phasen (undifferenziert)** eine KVT zur Behandlung **depressiver Symptome** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Statement: 9.12

Zur KVT für die Behandlung einer **Angstsymptomatik** bei symptomatischen **peri- oder postmenopausalen Frauen** (undifferenziert) kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, da der Effekt nach der vorliegenden Evidenz unzureichend untersucht ist.

Abstimmung: Ja 100%

DRAFT

Stark

9.13 (Leitlinien-Adaptation, NVL Unipolare Depression 2022)

Bei Betroffenen, bei denen die ICD-Diagnosen F32 (Depressive Episode) oder F33 (Rezidivierende depressive Störung) bereits anamnestisch gestellt wurden, sollten für ein optimales Management neben obigen Empfehlungen auch die "Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression" zur Anwendung kommen.

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

9.14

Postmenopausalen Frauen mit depressiven Symptomen, die **die Kriterien einer depressiven Episode nicht erfüllen**, können SSRI und SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) angeboten werden.

Für perimenopausale Frauen liegen diesbezügliche **keine** Studien vor.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Schwache Empfehlung gegen

9.15

Postmenopausalen Frauen, die die Kriterien einer depressiven Episode **nicht** erfüllen, sollten zur Behandlung einer **Angstsymptomatik** SSRI und SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) **nicht** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad B

DRAFT

Stark

9.16 (Leitlinien-Adaptation, NVL Unipolare Depression 2022)

Perimenopausalen Frauen, die die **Kriterien einer depressiven Episode** erfüllen, sollten gemäß den Kriterien der "Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression" SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Stark

9.17 (Leitlinien-Adaptation, NVL Unipolare Depression 2022)

Postmenopausalen Frauen, die die Kriterien einer depressiven Episode erfüllen, sollten gemäß den Kriterien der "Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression" SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

9.18

Peri- oder postmenopausalen Frauen (menopausale Phase undifferenziert), die die Kriterien einer depressiven Episode erfüllen, können auch zur Behandlung einer begleitenden Angstsymptomatik SSRI und SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Schwache Empfehlung gegen

9.19

Cimicifuga sollte aufgrund der geringen Evidenzlage **nicht** zur Behandlung von Stimmungsschwankungen und Depression bei peri- oder postmenopausalen Frauen empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad B

9.20

Die Studienlage erlaubt aufgrund der geringen Evidenz keine abschließende Empfehlung zum Einsatz von Isoflavonen für peri- und postmenopausalen Frauen bei **Schlafstörungen**.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

9.21.1

Perimenopausalen Frauen können Isoflavone zur Behandlung **depressiver Symptome** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Schwach

9.21.2

Perimenopausalen Frauen können Isoflavone zur Behandlung einer **Angstsymptomatik** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Stark Empfehlung gegen

9.22

Postmenopausalen Frauen sollten Isoflavone **nicht** zur Behandlung depressiver Symptome angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad B

DRAFT

10. Peri- und Postmenopause, Menopausale Hormontherapie (MHT) und Krebsrisiko

Stark

10.1 (Leitlinien-Adaptation aus der Vorversion 2020)

Frauen, die eine MHT erwägen, sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine MHT (EPT/ET) zu einer **geringen** Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen kann.

Abstimmung: Ja 75%

DVO hat **Sondervotum** angekündigt

Stark

10.2

Eine systemische MHT soll bei Frauen nach einem Mammakarzinom nicht durchgeführt werden. Im Einzelfall kann sie nach Versagen nichthormoneller Therapien und bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität erwogen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Schwach

10.3

Bei Patientinnen mit behandeltem Mammakarzinom kann eine vaginale Estrioltherapie bei entsprechenden Beschwerden (genitales Syndrom der Menopause) mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Versagen nicht hormonaler Alternativen erwogen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Stark

10.4 (Leitlinien-Adaptation, S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, 032-034OL, 2025)

Eine ET soll nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden. Eine kombinierte EPT bei nicht hysterektomierten Frauen soll eine mindestens 12-, besser 14-tägige Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat enthalten.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

10.5 (Leitlinien-Adoption aus der Vorversion 2020)

Bei Patientinnen mit behandeltem Endometriumkarzinom kann eine MHT bei klimakterischen Beschwerden mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Versagen nicht hormonaler Alternativen erwogen werden.

Online-Abstimmung: Ja 94%

Practice Statement

10.6 (Leitlinien-Adoption aus der Vorversion 2020)

Symptome einer atrophen Vaginitis bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Practice Statement

10.7 (Leitlinien-Adoption aus der Vorversion 2020)

Eine lokale ET nach Primärtherapie eines Endometriumkarzinoms kann nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit inerten Gleitgelen oder Cremes erwogen werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Schwach

Statement 10.8

Pro 1.000 MHT-Anwenderinnen wurde über 5 Jahre ein zusätzliches Ovarialkarzinom beobachtet.

Abstimmung: Ja 95%

Schwach

10.9 (Leitlinien-Adoption aus der Vorversion 2020)

Eine MHT kann Frauen nach Behandlung eines **nicht-endometrioiden** Ovarialkarzinoms nach entsprechender Aufklärung angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

10.10

DRAFT

Frauen nach Behandlung eines Kolonkarzinoms oder Schilddrüsenkarzinoms sowie anderer Karzinome (Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom, Leberkarzinom, Magenkarzinom) kann eine MHT angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

11. Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) und frühe Perimenopause

Konsentierete Empfehlung

11.1

Weibliche Verwandte einer Patientin mit nicht-iatrogener POI sollen über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines familiären POI informiert und es soll ihnen die Möglichkeit der Bestimmung der Ovarreserve angeboten werden. Bei Bestätigung einer reduzierten Ovarreserve sollen fertilitätsprotective Maßnahmen angeboten werden. Die Diagnose einer POI basiert auf dem Vorliegen von Zyklusstörungen für mind. vier Monate und einem erhöhten FSH-Wert über 25 IU/l. Bei diagnostischer Unsicherheit soll eine zweite Blutabnahme im Abstand von mind. 4-6 Wochen erfolgen.

Online-Abstimmung: Ja 96%

Konsentierete Empfehlung

11.2 (Leitlinien-Adoption, ESHRE 2024)

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) soll nicht primär für die Diagnosestellung einer prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) bestimmt werden.

Abstimmung: Ja 93%

Konsentierete Empfehlung

11.3 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Eine Chromosomenanalyse und FMR-1-Analyse soll allen Frauen mit nicht-iatrogener POI entsprechend den jeweiligen gesetzlichen Vorgaben angeboten werden.

Abstimmung: Ja 87%

Konsentierete Empfehlung

11.4 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Bei unbekannter Ursache der POI sollten 21-Hydroxylase-Antikörper untersucht werden. Wenn diese negativ sind, ist keine erneute Testung erforderlich.

Online-Abstimmung: Ja 96%

Konsentierete Empfehlung

11.5 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Bei nicht bekanntem Schilddrüsenstatus soll TSH bei Erstdiagnose einer POI bestimmt werden, um eine mögliche Hypothyreose zu behandeln.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

11.6 (Leitlinien-Adoption, ESHRE 2024)

Frauen mit POI sollen über die reduzierten Konzeptionschancen informiert werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

11.7

Fertilitätsprotektive Maßnahmen sollen bei noch vorhandener ovarieller Aktivität und Kinderwunsch angeboten werden

Online-Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

11.8

Je nach Gesetzeslage kann bei Frauen mit einer POI eine Eizellspende in Betracht gezogen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

11.9 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Bei ovarieller Restaktivität und nicht vorhandenem Kinderwunsch sollen kontrazeptive Methoden angeboten werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

11.10 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Frauen mit POI sollen über die kardiovaskulären Risiken, und eine mögliche Reduktion von modifizierbaren Risikofaktoren (Lebensstil, Gewicht, Rauchen) aufgeklärt und beraten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

11.11 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Frauen mit POI soll eine Hormontherapie bis zum Erreichen des durchschnittlichen natürlichen Menopausealters (50-52 Jahre) empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Abstimmung: Ja 95%

Sondervotum DEGAM

Frauen mit POI soll eine Hormontherapie bis mindestens zum Erreichen des physiologischen Menopausealters (45 Jahre) empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Konsentierete Empfehlung

11.12 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Bei Frauen mit POI und urogenitalen Symptomen trotz MHT soll eine zusätzliche lokale Estrogenbehandlung angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

11.13

Bei Jugendlichen ohne Anzeichen für eine Pubertät im Alter von 14 Jahren, ohne Menarche mit 16 Jahren oder mit stagnierender Pubertätsentwicklung sollten eine gynäkologische Abklärung und ggf. eine Pubertätsinduktion erwogen werden

Online-Abstimmung: Ja 96%

Konsentierete Empfehlung

11.14

Frauen mit POI soll eine psychologische Unterstützung angeboten werden

Online-Abstimmung: Ja 100%

12. MHT bei vorbestehenden Erkrankungen

Konsentierete Empfehlung

12.1

Da Adipositas mit erhöhten Risiken für Brustkrebs, Thromboembolien und kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht, sollte die niedrigste effektive Estrogendosis verwendet werden, und die transdermale Applikation auf Grund des darunter mutmaßlich geringeren Thromboembolierisikos bevorzugt werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Statement 12.2

Bei akuter Lebererkrankung und deutlich erhöhten Leberfunktionswerten sind **eine MHT und eine Therapie mit Neurokinin-3-Rezeptor-Inhibitoren kontraindiziert.**

Abstimmung: Ja 100%

COI: 3 Fachgesellschaften

Statement 12.3

Für MHT sind positive und negative, **insgesamt aber wenig ausgeprägte Effekte** auf den Leberstoffwechsel auch bei vorbestehender Erkrankung beschrieben.

Abstimmung: Ja 95%

13. Patientinnen-Information

Konsentierete Empfehlung

13.1

Patientinnen sollten aktiv evidenzbasierte Informationsmaterialien (digital oder analog) zur Peri- und Postmenopause angeboten werden. Bei begleitendem Einsatz von Apps soll auf das damit verbundene Risiko der Fremd-Datennutzung hingewiesen werden.

Abstimmung: Ja 98%

DRAFT

Vorwort

Vorwort

Oft suchen Frauen in der Peri- und Postmenopause ärztliche Beratung zu den physiologischen Veränderungen und Störungen in diesen Lebensphasen. Die Zuordnung von Symptomen und Symptom-Kombinationen zu der richtigen Phase der menopausalen Transition kann für den Erfolg der Beratung und die ggf. gewählten Therapien entscheidend sein. Aufklärung und Beratung zu möglichen Interventionen (nicht-medikamentös und medikamentös) kann zu der Bewältigung von Beschwerden in der Peri- und Postmenopause beitragen. Unter den medikamentösen Interventionen stehen nicht-hormonelle und hormonelle Optionen zur Verfügung. Wegen klimakterischer Beschwerden (v. a. Hitzewallungen und Schweißausbrüchen, aber auch anderen Beschwerden) erwägen nicht wenige Frauen eine menopausale Hormontherapie (MHT). Von dieser erwarten sie eine Verminderung ihrer Symptome und erhoffen 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 MHT beeinflussen.

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 menopausalen Hormontherapie (MHT) stellt besondere Anforderungen an die ärztliche Erfassung des individuellen Risikoprofils und die Aufklärung der Patientin dar. Darüber hinaus müssen die Therapieziele sowie die Präferenzen von Frauen bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Fertigstellung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt angewandt. Gleichwohl werden die Nutzenden aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall eine(n) Spezialisten/in zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der Redaktion mitgeteilt werden. Die Nutzenden dieser Leitlinie selbst bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Anwendung, Applikation, Medikation und Dosierung.

Patientinnenzielgruppe und Adressaten

Diese S3-Leitlinie richtet sich an ÄrztInnen, die peri- und postmenopausale Frauen über die physiologischen Veränderungen sowie Störungen und deren Behandlungsmöglichkeiten beraten und behandeln (GynäkologInnen in der Niederlassung, GynäkologInnen mit Klinikstellung), ÄrztInnen, die peri- und postmenopausale Frauen beraten bzw. deren Beschwerden und Erkrankungen behandeln (z. B. AllgemeinärztInnen, EndokrinologInnen, InternistInnen, KardiologInnen, NeurologenInnen, OnkologInnen, PsychiaterInnen, UrologInnen), PsychotherapeutInnen, PharmazeutInnen sowie Patientinnen.

Sie dient zur Information für Medizinische Fachangestellte, PhysiotherapeutInnen, Pflegefachpersonen sowie von Angehörigen weiterer nichtärztlicher Berufe, die evidenzbasierte Informationen zu diesen Lebensphasen suchen.

Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Ziel der S-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 auch fundierte Informationen über Nutzen und Risiken der MHT 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 bei diesem Update nach GRADE-Kriterien (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) bewertet. Die vorhandene Evidenz wird in ihrer Gesamtheit hinsichtlich ihrer Vertrauenswürdigkeit oder auch „Qualität“ als „hoch, moderat, niedrig und sehr niedrig“ beurteilt. Zur Abwertung einzelner Studien kann es beispielsweise bei Inkonsistenz der Ergebnisse, Indirektheit, hohem Risiko für Bias oder bei möglichem Publikationsbias kommen. Andererseits können einzelne Studien beispielsweise bei großem Effekt aufgewertet werden. Nach diesen Kriterien und den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin (EbM) wurde die aktuelle Literatur durch Experten/innen und Mandatsträger/innen 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 im Sinne 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, der zugrunde liegenden Evidenz und Empfehlungsgraden nachvollziehbar verknüpft. In den Hintergrundtexten (Evidenz) wird die zugrunde liegende Literatur detailliert dargestellt und bewertet. Ziele, Aufgaben und Erstellungsprozess der Leitlinie sind im begleitenden Leitlinienreport beschrieben.

Änderungen/Neuerungen

Im Vergleich zur letzten Version dieser Leitlinie aus dem Jahr 2018 (Publikation 2020) ergaben sich folgende Änderungen: diese Langfassung des Leitlinien-Updates umfasst 102 Empfehlungen und Statements, deutlich mehr als die Vorversion (42), was den in den letzten Jahren entstandenen Wissens- und Kompetenz-Lücken in diesem medizinischen Gebiet Rechnung trägt. Für die Erstellung der aktuellen Version wurden alle

Fragestellungen der letzten Version geprüft, überarbeitet und in mehreren Konsenstreffen abgestimmt. Es handelt sich somit nicht nur um eine Aktualisierung, sondern eine grundsätzliche Überarbeitung. Die Kapitel wurden alle grundlegend überarbeitet.

Kapitel 1 (Diagnostik) wurde durch systematische Evidenzrecherche aufgewertet und ausführlicher dargestellt. Kapitel 2 (Perimenopause) kam neu hinzu, und Kapitel 12 (MHT bei Vorerkrankungen) wurde - ebenfalls auf der Basis systematischer Evidenzrecherche – um zahlreiche mögliche Vorerkrankungen stark erweitert.

*Dieses Leitlinienprojekt wurde auf Vermittlung des AWMF im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) auf Grundlage des § 139b Absatz 6 SGB V **teilweise** durch Evidenzberichte des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unterstützt, siehe Projektnr. [V24-05]. verfügbar <https://www.iqwig.de/projekte/v24-05.html>*

DRAFT

1. Diagnostik von Peri- und Postmenopause

(Baessler, Balcerak, **Dreser**, Schaudig, Schwenkhagen, **Seifert-Klauss**)

Hintergrundtext

Diagnostik der „natürlichen“ Peri- und Postmenopause

Die Perimenopause, häufig auch als Klimakterium bezeichnet, beschreibt den Übergang von der Prämenopause zur Postmenopause. In diesem Zeitraum kommt es zu hormonellen Veränderungen, die zu klinischen Beschwerden führen können. Klinisch wird dieser Zeitraum in eine frühe Phase (medianes Alter 47 Jahre) mit Unregelmäßigkeit des menstruellen Zyklus von ≥ 7 Tagen und eine späte Phase (medianes Alter 49 Jahre) mit Amenorrhoe von ≥ 60 Tagen unterschieden. Diese Altersverteilung wird durch Erkrankungen wie Diabetes, aber auch soziodemografische Faktoren, soziale Stressoren und Nikotinkonsum beeinflusst. [1] Zwischen 47 und 54 Jahren tritt bei den meisten Frauen die Menopause ein. In Deutschland gehörten 2024 rund 4,1 Millionen Frauen dieser Altersgruppe an, was 9,7 % der weiblichen Gesamtbevölkerung entspricht. Die Zahl von postmenopausalen Frauen ist noch weitaus größer. [2]

Das früheste biochemische Zeichen der nahenden menopausalen Transition ist ein FSH-Anstieg in der frühen Follikelphase (1. Zykluswoche), der mit der Follikel-stimulierenden Wirkung im weiteren Zyklusverlauf zu einer endogenen Überstimulation führen kann. Da häufig mehr als ein Follikel heranreift, kommt es zu höheren Estradiolwerten als in früheren Jahren, was auch zu stärkerem Endometrium-Aufbau im Uterus führt und so verstärkte und verlängerte Blutungen erklären kann. [3] In der frühen Perimenopause werden die Menstruationszyklen zunehmend variabel mit persistierenden Zyklus-Längen-Veränderungen von ± 7 Tagen. „Persistierend“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass das Auftreten der Zyklus-Längen-Veränderung innerhalb von 10 aufeinanderfolgenden Zyklen erneut auftreten muss. [4]

Die menopausale Transition ist charakterisiert durch hormonelle Veränderungen, die je nach Phase zu unterschiedlichen klinischen Beschwerden führen können. Dabei kann die Diagnostik der Perimenopause aufgrund der variablen Symptomatik und der interindividuellen Unterschiede u.U. eine Herausforderung sein. Die höheren Estrogenspiegel (-werte) können zu Brustspannen und vermehrter Wassereinlagerung (Ödemen in vielen Geweben führen), der dann stärkere Hormon-Abschwung zur Periode hin führt zu Hitzewallungen, die zunächst v.a. perimenstruell auftreten. Die Rate von Ovulationen sinkt während der Perimenopause auf 5% im letzten Jahr vor der finalen Menstruationsblutung. [5] Aufgrund der sinkenden Ovulationen können aus Follikeln dann im Rahmen der Follikelpersistenz Estradiol-produzierende Follikelzysten (sog. Funktionszysten) werden. Durch die Anovulation und damit der ausbleibenden Bildung eines Gelbkörpers wird in diesen Zyklen weniger Progesteron produziert, sodass es zu einer insuffizienten Endometriumtransformation kommen kann.

Jüngere Studien zeigen, dass Frauen, die ihre ersten Hitzewallungen in der Prämenopause oder frühen Perimenopause erleben, über eine deutlich längere Gesamtdauer der Beschwerden (Median $> 11,8$ Jahre) und auch über deren Persistenz in der Zeit nach der letzten Menstruation (Median 9,4 Jahre) berichten. Bei Frauen mit den ersten Hitzewallungen in der Postmenopause dauern die vasomotorischen Beschwerden hingegen kürzer an (Median: 3,4 Jahre). [6] Die vasomotorischen Beschwerden (VMS) entstehen aufgrund einer neuroendokrinen Dysregulation bei rasch absinkenden Estrogenspiegeln. Die Neigung zu VMS ist bei niedrigen Estrogenspiegeln erhöht. Im Thermoregulationszentrum des Hypothalamus führt dies zu unopponierter Aktivität von (KNDy-) Neuronen und sekundär zu einer Sollwertveränderung der Körpertemperatur. Durch die Veränderung des Sollwerts werden eine Vasodilatation und konsekutiv Schweißausbrüche ausgelöst.

Die späte Perimenopause ist gekennzeichnet durch weiterhin Schwankungen der Hormonspiegel, häufige Anovulation und großer Varianz der Zykluslänge von dann mehr als 60 Tagen. [4] Es können, insbesondere in der zweiten Zyklushälfte, erhöhte Estradiolwerte vorkommen [7]. Eine Ursache könnte das zu Zyklusbeginn erhöhte FSH sein, das in den Ovarien mehr Follikel stimuliert.

Die Menopause wird retrospektiv als die letzte Menstruationsblutung im Leben einer Frau bestimmt, wenn in einem Zeitintervall von 12 Monaten keine weitere Blutung auftritt. Nach diesem Jahr beginnt die Postmenopause. In der Postmenopause entwickeln sich dann dauerhaft niedrige Estradiol- und Progesteron-Spiegel, bei stabil erhöhten Gonadotropinen (FSH, LSH). [4] Das Kriterium der 12 Monate Blutungsfreiheit ist jedoch nicht diagnostisch unter Gestagen-IUPs, nach Endometrium-Ablation oder gar nach Hysterektomie unter Erhalt zumindest eines Teil-Ovars. Nach Hysterektomie mit bds. Adnektomie tritt die (iatrogene) Postmenopause unmittelbar ein, innerhalb der ersten 3 Monate entwickeln viele Frauen Beschwerden.

Die endokrine Situation der Frauen, die Beschwerden haben, kann sehr unterschiedlich sein, was zu heterogenen Studienergebnissen führt. Die Leitliniengruppe gab drei PICO-Fragen zur Diagnostik in der Peri- und Postmenopause zur Evidenzrecherche in Auftrag:

1. zu diagnostischen Parametern für die drei Phasen der menopausalen Transition (frühe und späte Perimenopause und frühe Postmenopause) bei Frauen mit Uterus in der natürlichen menopausalen Transition [8]
2. zu diagnostischen Parametern für die drei Phasen der menopausalen Transition (frühe und späte Perimenopause und frühe Postmenopause) bei Frauen ohne auswertbare Blutungsmuster (z.B. nach Hysterektomie, Endometriumablation oder unter Gestagen-IUP)[9]
3. Wie ist die Alters-bezogene Evidenz dafür, Beschwerden von Frauen der Peri- oder Postmenopause zuzuordnen, gegenüber anderen Differentialdiagnosen? [10]

In systematischen Evidenzrecherchen wurde eine heterogene Studienlage für die Zuordnung von Frauen (mit oder ohne auswertbare Blutungsmuster) in die drei Phasen der menopausalen Transition anhand klinischer oder labormedizinischer Befunde gefunden. Es liegt moderate Evidenz dafür vor, dass vasomotorische, urogenitale und sexuelle Symptome in einem konsistenten Zusammenhang mit den Übergängen in den verschiedenen Phasen der Menopause stehen. Psychologische und kognitive Symptome erfordern eine umfassende Beurteilung, um alternative Ursachen auszuschließen. Diese Ergebnisse liefern eine Evidenzbasis mit moderater Sicherheit für Kliniker und Forscher und unterstreichen die Notwendigkeit strukturierter Diagnosepfade und einer individualisierten Symptombewertung während der menopausalen Transition.

Die Stages of Reproductive Aging WHO-Workshop (STRAW)-Kriterien

Seit über 20 Jahren sind 5 Stadien des reproduktiven Alterns erarbeitet worden, um eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit zu ermöglichen. [11] Die inzwischen international anerkannten STRAW+10-Kriterien [4], unterscheiden innerhalb der menopausalen Transition zwischen der frühen und späten Perimenopause sowie der frühen Postmenopause. Für die bessere Anwendbarkeit in der Praxis ist in dieser Leitlinie allenfalls nur von früher oder später Perimenopause die Rede, für weitergehende Differenzierung wird auf die zitierte Literatur verwiesen.

In vielen Kohortenstudien wurden übereinstimmend Veränderungen des Menstruationszyklus und später Amenorrhoe als Indikatoren für die menopausale Transition identifiziert [8]. Daher kann bei den meisten Frauen, die zuvor regelmäßige Blutungen hatten, die Veränderung des Butungsmusters zur Diagnose herangezogen werden. Das Alter bei der finalen Menstruation liegt zwischen 50 und 53 Jahren mit einer Standardabweichung von 2-3 Jahren [8], sodass bei Patientinnen diesen Alters mit einer Amenorrhoe von länger als 12 Monaten eine postmenopausale Situation wahrscheinlich ist. Bei entsprechender Klinik und jüngerem Alter kommen als Differenzialdiagnose eine Schwangerschaft, PCO-Syndrom, Hypothyreose, Hyperprolaktinämie und (selten) bestimmte Tumore in Frage.

In Zweifelsfällen kann eine Labordiagnostik sinnvoll sein. Follikelstimulierendes Hormon (FSH) im Serum ist der aktuell am besten untersuchte Laborparameter, der im Verlauf der menopausalen Transition in der frühen Follikelphase kontinuierlich jährlich ansteigt [8]. Die Studienlage erlaubt aktuell nicht die Festlegung eines spezifischen Cut-offs. Am häufigsten wurde in Studien frühfollikuläre FSH-Werte zwischen 24 IU/L und 45IU/L als diagnostisches Kriterium für die späte menopausale Transition definiert [8]. Zyklusunabhängig kann das Anti-Müller-Hormon (AMH) bestimmt werden, das in Studien übereinstimmend einen Abfall im Verlauf der menopausalen Transition zeigt. Allerdings unterschieden sich die verwendeten Assays, und AMH verhält sich besonders im niedrigen Konzentrationsbereich sehr variabel, sodass auch hier kein Cut-off-Wert für die Perimenopause angegeben werden kann [8]. Aus der Study of Womens Health Across the Nation (SWAN) wurde von 1.537 longitudinal beobachteten Frauen berichtet, dass bei AMH-Werten < 10 pg/ml (entspricht < 0,01 ng/ml) die Wahrscheinlichkeit der bevorstehenden Menopause zwischen 51% (bei < 48-Jährigen) und 79% (bei < 51-jährigen) lag. Höhere Werte (> 0,1 ng/ml) schlossen eine spontane Menopause in den folgenden 2-3 Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. [12][8]

Diagnostik der Peri- und Postmenopause bei Frauen ohne auswertbare Blutungsmuster

Frauen ohne auswertbares Blutungsmuster sind beispielsweise Frauen

- nach Hysterektomie ohne Ovarektomie
- mit einliegendem Gestagen-Intrauterinsystem
- nach Endometriumablation
- mit Polyzystischem Ovarsyndrom
- nach Chemotherapie aufgrund einer Krebserkrankung

DRAFT

In dieser Patientinnengruppe sind die Blutungsmuster nicht zur Diagnostik der Peri- und Postmenopause geeignet.

In der Peri- und Postmenopause können typische Beschwerden auftreten (siehe auch Abschnitt „Klinische Symptome und Beschwerden der menopausalen Transition“), die in dieser Gruppe auf die Peri- und Postmenopause hindeuten können.

Eher menopausale Transition	Eher Postmenopause
<ul style="list-style-type: none"> • Vasomotorische Beschwerden (Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen) • zunächst perimenstruell, u.U. abwechselnd mit: • Brustspannen, Wassereinlagerungen, Spannungsgefühle in den Händen, Augenlid-Ödeme in hyperestrogenen Phasen • Schlafstörungen • Ängstlichkeit, depressive Verstimmung • Stimmungsschwankungen • Gelenkbeschwerden 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasomotorische Beschwerden (Hitzewallungen, nächtliches Schwitzen) • Vaginale Trockenheit • Genito-urinäres Syndrom der Menopause (s. Kapitel 5) • Gelenkbeschwerden • Schlafstörungen • Ängstlichkeit, depressive Verstimmung • Stimmungsschwankungen

Frühfollikuläres FSH im Serum steigt im Verlauf der menopausalen Transition im Mittel kontinuierlich an [8]. Bei Frauen nach Hysterektomie ohne Ovarektomie ist der Abfall des AMHs ähnlich zu denen, die eine natürliche Menopause durchleben. [13] Aufgrund fehlender Standardisierung und verschiedener Assays mit jeweils unterschiedlichen Nachweisgrenzen kann kein Grenzwert angegeben werden. Da FSH nur in den Zyklustagen 2-7 zur Diagnostik der menopausalen Stadien validiert ist, und später im Zyklus auch perimenopausal individuell wieder absinken kann, ist dies in der Praxis eine Einschränkung. Bei Frauen ohne verwertbare Blutungsmuster aber typischen perimenopausalen Symptomen können FSH und/oder AMH zur Diagnosenstellung hilfreich sein. In Zweifelsfällen können auch Estradiol-Bestimmungen sinnvoll sein. Bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva nutzen kann das AMH um ca. 23% zu niedrig gemessen werden. [14][15][16] Estradiol fällt während der Postmenopause auf Werte < 30 pg/ml.

Insgesamt ist die Datenlage für Frauen ohne auswertbares Blutungsmuster hinsichtlich der Diagnostik von Peri- und Postmenopause schlecht, sodass es dringend weiterer Studien in diesem Kollektiv bedarf. Unter anderem ist die Validierung von Grenz- bzw. Schwellenwerten für die oben genannte Biomarker notwendig. Die prognostische Gültigkeit einer Hormonbestimmung während der Perimenopause beträgt nur 2-4 Wochen, ein einzelner postmenopausaler Laborbefund kann bei Frauen unter 55 Jahren je nach klinischer Situation unter Umständen nicht verlässlich sein. Dies ist insbesondere

für Patientinnen nach Mamma-Karzinom relevant, wenn eine Entscheidung über adjuvante endokrine Therapie zwischen Tamoxifen und Aromatase-Inhibitor ansteht.

Von den 17.845 identifizierten Datensätzen für den Evidenzbericht erfüllten elf Studien die Einschlusskriterien. Die Evidenz deutet darauf hin, dass bei Frauen, die eine menopausale Transition ohne auswertbare Blutungsmuster durchleben, kombinierte diagnostische Ansätze nützlich sein können, die Laborbiomarker, Symptome und Anamnese für die Stadieneinteilung der MT bei Frauen einbeziehen. Anpassungen der STRAW+10-Kriterien können für bestimmte Bevölkerungsgruppen in Betracht gezogen werden, z. B. Krebsüberlebende, Patientinnen mit Hysterektomie und Frauen mit chronischen Erkrankungen. Es sind jedoch weitere Primärstudien erforderlich. Für die Entwicklung europäischer klinischer Leitlinien ist eine lokale Validierung der Biomarker-Schwellenwerte und Bewertungsprotokolle empfehlenswert, um die kontextuelle Relevanz und klinische Anwendbarkeit zu verbessern. [9]

Diagnostik mit Speicheltests

Eine analytische und international verbindliche Standardisierung gibt es für keinen der Speicheltests, näher evaluiert ist nur der Speichel-Cortisol-Test. Alle anderen sind bislang nur für die Laienbenutzung zugelassen und explizit nicht für medizinisch-diagnostische Zwecke. Da sich die Serumkonzentrationen von Hormonen mit nur wenigen Prozent im Speichel wiederfinden, sind bei sehr kleinen Konzentrationen wie pg/ml im Serum (z.B. bei Estradiol) die Konzentrationen im Speichel teilweise unter der Nachweisgrenze, sodass überproportional oft ein Mangel festgestellt wird. [17]

Klinische Symptome und Beschwerden der menopausalen Transition

Vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche treten in der Perimenopause deutlich häufiger auf als in der Prämenopause (OR = 3,06, 95 % KI: 1,53–6,10, $I^2=89,9\%$) [10]. Eine hohe Umgebungstemperatur sowie Stress, scharfe Gewürze, und erhöhter Kaffee- sowie Alkohol-Konsum fördern vasomotorische Beschwerden. Psychologische und kognitive Symptome, wie Depressivität, Stimmungsschwankungen und Angstgefühle treten ebenfalls häufiger in der Peri- und Postmenopause auf als in der Prämenopause. Das Risiko diese Symptome zu erleben ist sowohl bei peri- als auch bei postmenopausalen Frauen fast doppelt so hoch wie bei prämenopausalen Frauen (OR 1,89, 95% CI: 1,54-2,31, $I^2=32,7\%$ bzw. OR 1,96, 95% CI 1,30-2,95, $I^2=85,7\%$) [10]. Dabei sind depressive Symptome und Stimmungsschwankungen vor allem in der späten Perimenopause und frühen Postmenopause am stärksten ausgeprägt [10]. Angstgefühle und Schlafstörungen treten am häufigsten in der Perimenopause und häufig auch unabhängig von vasomotorischen Symptomen auf [10]. Während der menopausalen Transition nehmen Gelenk- und Muskelschmerzen an Häufigkeit zu (OR 1,63 (95% CI 1,23 - 2,17) [18], können aber auch durch Alterungsprozesse und andere Erkrankungen erklärt sein [10]. Ebenfalls häufiger in dieser Lebensphase treten Schlafstörungen auf. [19] Schlafstörungen sind auch mit Depressivität, Ängstlichkeit oder chronischen Schmerzen assoziiert [10].

Vor allem nach der Menopause nehmen Estrogenmangelsymptome zu. Hierzu zählen sexuelle Veränderungen, wie verminderte Libido, vaginale Trockenheit und Dyspareunie (siehe auch Kapitel 2,3 und 5) (Evidenzbericht Epidemiologie TUM Q3) . Auch Veränderungen der Haut, Haare und Schleimhäute nehmen zu, wobei diese häufig multifaktoriell bedingt sind [10]. Die Vielzahl an Symptomen führt zu einer Reduktion der Lebensqualität in der Perimenopause im Vergleich zur Prämenopause (OR 1,58, 95% CI 1,29-1,94; $I^2=0\%$) [10]. Frauen mit starken VMS-Symptomen, Durchschlafstörungen und empfundenem Stress, berichten signifikant mehr Rückenschmerzen. [20] Die bereits früh-perimenopausal vorhandene FSH-Erhöhung könnte über die Aktivierung von Interleukinen und Cytokinen hierbei eine Rolle spielen. Auch unter Aromatase-Hemmer-Therapie kommt es zu einer im Mittel 10% Erhöhung von FSH, sowie zu Gelenkschmerzen. Klinisch wurden sowohl eine Abhängigkeit der Beschwerde-Ausprägung von der Höhe des FSH-Spiegels wie auch Verbesserungen im Verlauf der weiteren Postmenopause beobachtet.

Tabelle 4 [10]:

TABLE 4 GRADE ASSESSMENT OF THE MAIN IDENTIFIED OUTCOMES

Outcome	Consistency	Directness	Precision	Risk of Bias	Certainty	Supporting References	Evidence Summary
Vasomotor and/or Cardiovascular Symptoms – Perimenopause vs Premenopause	++	+++	+++	++	Moderate	[Meta-analysis, 4 studies; ~9,200 women]	Pooled OR = 3.06 (95% CI: 1.53–6.10). Large, consistent effect despite high heterogeneity ($I^2 = 89.9\%$). Evidence directly addresses stage comparisons with adequate precision.
Psychological and Cognitive Symptoms – Perimenopause vs Premenopause	+++	++	+++	++	Moderate	[Meta-analysis, 14 studies; ~22,100 women]	Pooled OR = 1.89 (95% CI: 1.54–2.31). Consistent direction with moderate heterogeneity ($I^2 = 32.7\%$). Some indirectness from varied outcome definitions, but overall precise and robust.
Quality of Life Reduction – Perimenopause vs Premenopause	+++	+++	++	+++	Moderate	[Meta-analysis, 2 studies; ~2,800 women]	Pooled OR = 1.58 (95% CI: 1.29–1.94). Consistent, direct evidence from moderate-quality studies. Downgraded for imprecision due to small pooled sample size.
Psychological and Cognitive Symptoms – Postmenopause vs Premenopause	++	+++	++	++	Low–Moderate	[Meta-analysis, 6 studies; ~6,300 women]	Pooled OR = 1.96 (95% CI: 1.30–2.95). Effect direction stable but substantial between-study variation ($I^2 = 85.7\%$). Downgraded for inconsistency.
Causal Attribution – Vasomotor Symptoms Attributed to Menopausal Stage	+++	+++	+++	++	High	[>15 longitudinal cohorts; ~45,000 women]	Strong and consistent temporal association between VMS and MT, robust across diverse populations. Low risk of bias and direct, precise evidence from large-scale longitudinal studies.
Causal Attribution – Symptoms vs. Alternative Differential Diagnoses	++	+++	++	++	Moderate	[>12 cohort; >13,000 women]	Attributing vasomotor or psychological symptoms solely to menopause may risk misclassification in cases of thyroid disease, depression, cardiovascular risk factors, or medication effects. Studies demonstrate reduced stage–symptom association when these conditions were accounted for.
Sleep Disturbances – Association with Menopause Stage	+	++	+	++	Low	[7 cohort studies]	No pooled estimate. Four of seven studies report a stage association; three report none. Downgraded for inconsistency and moderate risk of bias; some indirectness from varied definitions.
Urogenital and Sexual Symptoms – Association with Menopause Stage	+++	+++	++	++	Moderate	[6 cohort]	No pooled estimate. Consistent postmenopausal increase in symptoms using standardized definitions. Downgraded for moderate risk of bias; upgraded for strong consistency and directness.

Legend: +++ = very consistent; ++ = consistent; + = limited/inconsistent

Zusammenfassung:

1. Es gibt **starke Evidenz** dafür, dass **Hitzewallungen und nächtliche Schweißausbrüche im Zusammenhang mit der menopausalen Transition** stehen. Die **Lebensqualität von symptomatischen Frauen in der Perimenopause** ist nachweislich reduziert.
2. **Psychologische, depressive und kognitive Symptome, sowie Angstgefühle** treten in der Perimenopause und Postmenopause häufiger als in der Prämenopause auf
3. **Vaginale Trockenheit und sexuelle Veränderungen** treten nach der Menopause häufiger auf als in der Prä- und Perimenopause.
4. Für **Schlafstörungen und Gelenkschmerzen ist die Evidenz bzgl. ihres Zusammenhangs mit der menopausalen Transition schwächer**. Sie werden häufig zusammen mit anderen Gesundheitsproblemen wie Depression und chronischen Erkrankungen berichtet.

5. Bei Frauen mit einer **Schilddrüsenerkrankung, einer Depression oder mit kardiovaskulären Risikofaktoren können vasomotorische Beschwerden oder psychologische Symptome** auch außerhalb der menopausalen Transition auftreten.

Stark

Statement 1.1

Zyklus-Längen-Veränderungen von +/- 7 Tagen können bei Frauen mit zuvor regelmäßiger Blutung auf den Beginn der Perimenopause hinweisen.

Online-Abstimmung 100%

Stark

Statement 1.2

Blutungsabstände von mehr als 60 Tagen können bei Frauen mit zuvor regelmäßiger Blutung auf eine fortgeschrittene Perimenopause hinweisen.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Stark

Statement 1.3

Bei Amenorrhoe von mindestens 12 Monaten bei Frauen über 45 Jahren mit zuvor verwertbaren Blutungsmustern ist eine postmenopausale Situation wahrscheinlich.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Stark

Statement 1.4

Sehr niedrige AMH-Werte (< 0,01 ng/ml) sind mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer bevorstehenden Menopause assoziiert, während höhere Werte (> 0,1 ng/ml) eine spontane Transition von der Peri- zur Postmenopause in den folgenden 2-3 Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen.

(siehe Evidenz-Report Q 1, S. 18)

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

1.5

Bei Frauen ohne verwertbare Blutungsmuster aber typischen Symptomen der menopausalen Transition können Follikel-Stimulierende Hormon (FSH)-Werte und/oder Anti-Müller-Hormon (AMH)-Werte zur Diagnosestellung der frühen oder späten **Perimenopause** herangezogen werden.

Online-Abstimmung: Ja 94%

Empfehlungsgrad 0

Klinische Frage/ PICO


Population: Frauen in der Prämenopause oder frühen Perimenopause ohne Hysterektomie, ohne Ovarektomie, ohne MHT

Intervention: Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH)

Vergleichsintervention: Bestimmung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH)

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n FSH-Bestimmung (AUC)	Intervention AMH-Bestimmung (AUC)	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Eintritt der letzten Menstruationsblutung (FMP) in den nächsten 24 Monaten	0,89 (CI 95% 0,88 — 0,9) Basierend auf Daten von Patienten und 1 Studien. (Beobachtungsstudien) Beobachtungszeit: 3 Jahre.	0,88	0,89 CI 95%	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision, Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ¹	Die AMH-Messung eignet sich besser als die FSH- Messung, um den Eintritt der FMP innerhalb der folgenden 24 Monate abzuschätzen.

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Incomplete data and/or Viel Verlust in der Nachbeobachtung. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Daten von nur einer Studie.

Praktische Probleme	Bestimmung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH)	Bestimmung des Anti-Müller- Hormons (AMH)	Beide
 Tests und Besuche			

Referenzen

12. Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, Neer RM, Sluss PM, Burnett-Bowie S-AM, et al. Antimullerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women's Health Across the Nation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2020;105(4):e1862-71
[Pubmed Journal](#)

Schwach

1.6

Bei Frauen ohne verwertbare Blutungsmuster aber typischen menopausalen Symptomen können Follikel-Stimulierende Hormon (FSH)-Werte und/oder Anti-Müller-Hormon (AMH)-Werte zur Diagnosestellung der **Postmenopause** herangezogen werden. In Zweifelsfällen können auch Estradiol-Bestimmungen sinnvoll sein.

Online-Abstimmung: Ja 77%/ Nein 5% / Enthaltung 16%

Empfehlungsgrad 0

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen in der Prämenopause oder frühen Perimenopause ohne Hysterektomie, ohne Ovariectomie, ohne MHT

Intervention: Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH)

Vergleichsintervention: Bestimmung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH)

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n FSH-Bestimmung (AUC)	Intervention AMH-Bestimmung (AUC)	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Eintritt der letzten Menstruationsblutung (FMP) in den nächsten 24 Monaten	0,89 (CI 95% 0,88 — 0,9) Basierend auf Daten von Patienten und 1 Studien. (Beobachtungsstudien) Beobachtungszeit: 3 Jahre.	0,88	0,89 CI 95%	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision, Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ¹	Die AMH-Messung eignet sich besser als die FSH- Messung, um den Eintritt der FMP innerhalb der folgenden 24 Monate abzuschätzen.

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Incomplete data and/or Viel Verlust in der Nachbeobachtung. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Daten von nur einer Studie.

Praktische Probleme	Bestimmung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH)	Bestimmung des Anti-Müller- Hormons (AMH)	Beide
 Tests und Besuche			

Referenzen

12. Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, Neer RM, Sluss PM, Burnett-Bowie S-AM, et al. Antimüllerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women's Health Across the Nation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2020;105(4):e1862-71
[Pubmed Journal](#)

2. Symptomatische Perimenopause und therapeutische Interventionen

(Jaurisch-Hancke, Krentel, Langhorst, Römer, Schaudig, Schwenkhagen, **Seifert-Klauss, Utz**)

Viele der Beschwerden in der Perimenopause haben Ihre Ursache nicht in einem absoluten, anhaltenden Hormonmangel, sondern beruhen auf den starken Hormonschwankungen in dieser Phase. Während vegetative Symptome perimenopausal nicht selten abwechselnd mit zyklischem Brustspannen, Wassereinlagerungen, Unterbauchschmerzen, ovariellen Funktionszysten und Blutungsstörungen auftreten, begleiten postmenopausal oft vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Hauttrockenheit, Augentrockenheit, zunehmende Harninkontinenz, sowie gehäufte Harnwegsinfekte auf die vasomotorischen Symptome. Schweregrad, zeitliches Auftreten, Art und Gewichtung der Symptome variieren individuell z. T. erheblich.

Wie in Kapitel 1 ausführlicher beschrieben und hergeleitet, kommt es in der Perimenopause u.U. zu einer endogenen Überstimulation mit höheren Estrogenspiegeln im Zyklusverlauf als in früheren prämenopausalen Jahren, individuell möglicherweise abhängig von der Ansprechbarkeit des FSH-Rezeptors, und der auch tonischen Sekretion verschiedener FSH-Formen und-Polymorphismen. Bei nachlassender ovulatorischer Aktivität ist das Auftreten von funktionellen Zysten, teils auch mehrerer Follikel, gehäuft.

Die höheren Estrogenspiegel können zu Brustspannen, Ödemen (z.B. der Finger oder Augenlider), und vermehrtem Endometrium-Aufbau führen. Der dann stärkere Hormon-Abschwung zur Periode hin führt zu Hitzewallungen, die zunächst v.a. perimenstruell auftreten, zugleich häufen sich Hypermenorrhoeen und Menorrhagien. Myome und Endometriose können stärker proliferieren.

Estradiol schwankt im weiblichen Zyklus um das Zehnfache, während der Perimenopause häufig noch stärker. Die Regulation für das Ovar (durch Gonadotropine, FSH und LH) ist während dieser Phase gestört. Dies erklärt die oft wechselhaften Beschwerden in der Perimenopause, so dass Effekte von Interventionen gegenüber kurzfristigen körpereigenen Veränderungen schwer abzugrenzen sind. Auch die Sekretion von Progesteron, das nur nach Ovulationen in relevanten Mengen sezerniert wird, wird erratisch und lässt durch die abnehmende Rate an Ovulationen nach.

Blutungsstörungen gehören zu den häufigen Symptomen während der Perimenopause. Sie sind oft Ausdruck der Veränderung der Ovarialfunktion, können jedoch auch Anzeichen von ernsthaften Erkrankungen sein. Nach den Daten der Study of Women's Health Across the Nations (SWAN) mit über 1.300 Frauen mittleren Alters traten bei der Mehrheit von Ihnen Menstruations-Störungen während der menopausalen Transition auf: ca. ein Drittel berichtete starke Blutungen mit einer Dauer von > 3 Tagen, zwei Drittel von Durchbruchblutungen länger als 6 Tage und fast 80 % von verlängerten Menstruationsblutungen > 10 Tage. [21]

Zum Zeitpunkt der letzten Menstruation (Menopause) sind noch bis zu 1.000 Primärfollikel vorhanden. Sie reifen allerdings nur noch sehr selten heran – meist in der frühen Postmenopause. Dennoch können funktionelle Ovarialzysten vor allem perimenopausal und bis zu 10 Jahre nach der Menopause auftreten.

Die Dynamik der beschriebenen funktionellen Veränderungen bestimmt den Eintritt der Menopause. Häufig ist das Menopausealter von Müttern und Töchtern ähnlich, insbesondere eine frühzeitige Menopause (< 40 Jahre: 1%; < 30 Jahre: 0,1 % der Frauen) hat möglicherweise genetische Komponenten. Wenn junge Frauen typische perimenopausale Symptome angeben, sollte an die Möglichkeit einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz gedacht werden. Weitere Faktoren, die mit einer früheren (Peri-)Menopause assoziiert sind, sind Rauchen, Diabetes, Hysterektomie, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie ein niedriger BMI. Dagegen sind ein höherer Bildungsgrad, höherer sozioökonomischer Status, höheres Alter bei der ersten Geburt, mehrfache Schwangerschaften, Berufstätigkeit, Alkoholkonsum sowie Gewichtszunahme mit einem späteren Eintritt der Menopause und einem höheren Estrogenspiegel assoziiert. [22][23][3]

Die endokrine Situation perimenopausaler Frauen, die Beschwerden haben, kann sehr unterschiedlich sein, und sich innerhalb weniger Wochen ändern, was zu heterogenen Studienergebnissen führt. Seit über 20 Jahren werden international die Stadien der Perimenopause klassifiziert, um eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit zu ermöglichen. [11] Während die Estrogen-haltige menopausale Hormontherapie (MHT) postmenopausal eine gute Therapie-Option für viele Beschwerden ist (siehe Kapitel 2.5 und Kapitel 3), können während der Perimenopause bei erhöhter endogener Estrogen-Produktion und zusätzlicher exogener Estrogen-Zufuhr supraphysiologische Spiegel des weiblichen Hormons resultieren und dies teilweise über lange Zeiträume. Unter Umständen ist eine reine Gestagen-Substitution in diesen Phasen günstiger. Die Perimenopause ist nach Daten von Hale et al. möglicherweise ein Risikofenster für Estrogen-abhängige Erkrankungen. [24] Sowohl für peri- wie auch für postmenopausale vasomotorische Beschwerden wurden bedeutsame Placebo-Effekte berichtet: studienübergreifend war eine Reduktion vasomotorischer Beschwerden (z. B. Anzahl moderater und schwerer Hitzewallungen pro Tag) auch in Vergleichsgruppen sichtbar.

Interventionen zur Behandlung perimenopausaler Beschwerden, für die randomisierte Studien von mindestens 3 Monaten Dauer (90 Tage) publiziert wurden, sind in diesem Kapitel beschrieben.

Es fiel auf, dass insgesamt wenig Studiendaten zu Frauen in der Perimenopause vorliegen. Die meisten Studien schlossen entweder postmenopausale Frauen ein oder die menopausale Phase war nicht eindeutig zuordenbar. Eine kürzliche Meta-Analyse zu Hormontherapie in perimenopausalen Patientinnen fand 7 publizierte Studien zwischen 2001 und 2021 mit insgesamt 704 Patientinnen. Leider war die verwendete Definition der Perimenopause nicht angegeben.[25]

2.1. Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und Entspannungsmethoden

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Für den Effekt von KVT auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden 2 RCTs identifiziert. Bezogen auf die subjektive Beeinträchtigung im täglichen Leben durch typische Symptome des Klimakteriums zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einer KVT gegenüber der jeweiligen Vergleichsgruppe zum Interventionsende. Dieser Vorteil zeigte sich auch in der

Studienpopulation, die nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnte. Für den kritischen Endpunkt depressive Symptome wurden 6 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Depression zeigten sich über alle Phasen des Klimakteriums hinweg statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit einer KVT gegenüber den jeweiligen Vergleichsgruppen zum Interventionsende und 6 Monate nach Interventionsende. Die jeweilige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ist für 4 der 5 Ergebnisse moderat. Auch bei depressiven Symptomen stellte sich ein signifikanter Vorteil der KVT bei Frauen in allen untersuchten menopausalen Phasen heraus. Für den Endpunkt „Angst“ fanden sich gemischte Effekte ohne Signifikanz. Bei Schlafstörungen hatte die KVT einen signifikant positiven Effekt. Zu unerwünschten Ereignissen wurden keine Daten gefunden. [26] In den eingeschlossenen Studien kamen verschiedene Vergleichsgruppen sowie verschiedene Formen der KVT zum Einsatz, neben Einzel- und Gruppensitzungen wurden auch internetbasierte und Selbsthilfe-Therapien angewendet. In der Studie Khoshbooi 2021 wurde die KVT explizit kulturell adaptiert. Es ist möglich, dass ähnliche Anpassungen (ggf. in abgeschwächter Form) in anderen Studien vorlagen, aber nicht explizit benannt wurden.

Zudem stammen die berücksichtigten Studien aus verschiedenen Ländern und Kulturkreisen Europas, Asiens, Afrikas und Nordamerikas. Kulturelle Unterschiede könnten sowohl bei der Durchführung und Akzeptanz der Behandlung als auch bei der Erfassung der Endpunkte (z. B. depressive Symptome) einen Einfluss haben. Dies ist bei der Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen. [26]

Aus klinischer Sicht ist hohe Wirksamkeit von KVT zu beachten, sowie die Verfügbarkeit der Intervention: die Verfügbarkeit von KVT in Präsenz ist limitiert, was den Einsatz einschränkt. – zu Online-Angeboten ist die Evidenz bisher äußerst begrenzt. Daher sind folgende Einschränkungen zu beachten: die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) kann erwogen werden, wenn zu einer depressiven Symptomatik vasomotorische Symptome hinzukommen. KVT ist primär zusätzlich zu anderen Therapieoptionen zu verordnen. Sie kommt jedoch auch in Frage, wenn andere Therapieoptionen kontraindiziert sind, oder wenn Patientinnen keine anderen Optionen anwenden möchten.

Weitere Entspannungs-Verfahren: Progressive Muskelrelaxation, Yoga, Akupunktur

Die Ergebnisse eines systematischen Umbrella Reviews und einer Metaanalyse zeigen keinen nachweisbaren Nutzen für Meditation, Hypnose, Achtsamkeits- und Entspannungsverfahren hinsichtlich VMS und Lebensqualität peri- und postmenopausaler Frauen. [27] Eine andere Metaanalyse (N = 927) zeigte, dass sich hingegen durch Yoga peri-postmenopausal (undifferenziert) sowohl VMS wie auch psychologische Symptome verbesserten (es gab jedoch keine Auswirkungen auf die Lebensqualität) [28]. Hingegen zeigte eine weitere dritte Metaanalyse widersprüchliche Ergebnisse zur Wirkung von Yoga auf Schlafbeschwerden. Yoga-Interventionen können im Vergleich zu keiner Intervention hilfreich sein, um Schlafprobleme zu bewältigen. [29]

Eine Metaanalyse zu Akupunktur und affektive Störungen fand mit 1 - 5 mal wöchentlicher Akupunktur (die Dauer der Interventionen wurde nicht berichtet) ebenfalls eine Verbesserung. [30] Nach den Ergebnissen eines Cochrane Reviews (16 Studien, 1.155 peri- und postmenopausale Frauen) verringerte Akupunktur signifikant die Häufigkeit und die Intensität von Hitzewallungen im Vergleich zur Wartegruppe – aber nicht gegenüber der Scheinakupunktur. Eine aktuelle Metaanalyse kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. Im Vergleich zur Elektroakupunktur und Tiefenentspannungen war die MHT in der Behandlung von Hitzewallungen überlegen. [31] Zwei Metaanalysen fanden eine bessere Wirksamkeit von Akupunktur in Kombination mit Estazolam (Beruhigungsmittel) gegenüber der Medikation allein. Eine dritte Metaanalyse verglich die Kombination aus Akupunktur, chinesischen Kräutern und Estazolam mit dem Beruhigungsmittel allein. Die Ergebnisse deuteten eine bessere Wirksamkeit der Kombinationstherapie an. Aufgrund des erhöhten Verzerrungsrisikos in den eingeschlossenen Studien sind jedoch strengere randomisierte kontrollierte Studien von höherer Qualität erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen. (Song et al. (2025) auf Basis von 9 RCTs mit 968f; [32]; Metaanalyse von Li et al. (2023) [33]) Zu Akupunktur in Kombination mit Chinesischer Kräutermedizin im Vergleich zu "westlicher Medizin" (Diazepam, Eszopiclon, Estazolam) auf Insomnie bei perimenopausalen Frauen wurden RCTs mit Patientinnen mit PMI (Perimenopausale Insomnie) inkludiert, dabei betrug die Dauer der Kombinationstherapie aus Akupunktur und medikamentöser Behandlung 4 bis 16 Wochen. Die analysierten 14 RCTs umfassten 1.187 Patientinnen mit perimenopausalen Schlafstörungen (596 vs. 591 F). [34] Eine Metaanalyse (37 RCT mit hoher Heterogenität, 2.496 Frauen) zeigte mit Akupunktur vs. Kontrolle signifikant verbesserte Werte der Hamilton-Depressionsskala. [30]

2.2 Phytotherapie

Isoflavone

Zu Isoflavonen existieren relativ viele Studien – vor allem jedoch zu Frauen in der Postmenopause. Die Studien mit Frauen in allen menopausalen Phasen haben eine sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit. [35] Beim Endpunkt depressive Symptome hatten Isoflavone einen signifikanten Effekt in der Perimenopause (hohe Vertrauenswürdigkeit). Auch beim Endpunkt Angst wurde ein signifikanter Vorteil der Isoflavone gefunden bei zugleich hoher Vertrauenswürdigkeit (gute Qualität der berücksichtigten Studie). Beim Endpunkt Schlafstörungen zeigten die Isoflavone in der Perimenopause keinen signifikant positiven Effekt. Bei den Abbrüchen als unerwünschtes Ereignis (UE) zeigte sich kein Effekt der Isoflavone (weder Vor- noch Nachteil). Für schwere UE war kein Effekt berechenbar, da es keine UE in der Vergleichsgruppe gab. Über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg zeigte sich bezogen auf die Anzahl der Hitzewallungen pro Tag bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung mit Placebo 3 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Für Frauen in der Perimenopause (1 RCT) zeigte sich bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Für den wichtigen Endpunkt Fatigue wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Fatigue zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Perimenopause ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung in der Vergleichsgruppe 6 Monate nach Behandlungsbeginn. [35] Zwischen den eingesetzten Isoflavonen gab es Unterschiede bezüglich der Herkunft (z. B. Soja oder Rotklee), Darreichungsform, täglichen Dosis sowie der Anwendungsdauer. 13 Studien wurden von Herstellern von Sojaprodukten bzw. Nahrungsergänzungsmitteln finanziert. [35]

Cimicifuga (*Actaea racemosa*; Traubensilberkerze)

Hierzu wurden in der Evidenzrecherche des IQWiG ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen Cimicifuga-Präparate mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 2,5 mg/Tag im Vergleich zu Placebo verwendet wurden. Die untersuchten Studien zu Cimicifuga zeigten nur bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen signifikanten Effekt zugunsten der Intervention, allerdings mit niedriger Vertrauenswürdigkeit. Für allen anderen Endpunkte fanden sich keine signifikanten Unterschiede, es wurden auch keine unerwünschten Ereignisse berichtet. [36] Für Frauen in der

Peri- / Postmenopause zeigte sich in 1 von 2 RCTs zum Interventionsende nach 3 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen unter einer Behandlung mit Cimicifuga racemosa im Vergleich zu einer Gabe von Placebo. Dieser Vorteil zeigte sich in der anderen RCT nicht. Aufgrund unterschiedlicher Auswertungsarten konnte keine Gesamtschätzung berechnet werden. Das Vertrauen in die Ergebnisse ist als sehr gering einzustufen (sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden wurden 2 RCT identifiziert. [36] Über alle Phasen des Klimakteriums hinweg zeigte sich nach einer Interventionsdauer von 3 bis 6 Monaten bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen unter Behandlung mit Cimicifuga racemosa verglichen mit einer Gabe eines Placebos. [36]

Zusammenfassung: Die Datenlage zur Wirksamkeit von Chinesischen Kräutern und weiteren phytotherapeutischen Therapiemethoden bei **perimenopausalen** Frauen ist nicht ausreichend, um Empfehlungen geben zu können. Eine Kurz-Übersicht gibt Tabelle 2.1.

Tabelle 2.1.: Zusammenfassung Naturheilkundliche und Komplementärmedizinische Interventionen bei symptomatischer Perimenopause [37][38][31][27][34][30][33][28][39][32][40][29][41][42][43]

Pflanze/Intervention	Studien (Autor, Jahr, Design)	Teilnehmerinnen	Dosierung & Dauer	Wirkung (positive Effekte)	Nebenwirkungen	Studiendauer < 3 Monate / 12 Wochen	Studiendauer ≥ 3 Monate / 12 Wochen
Entspannungsmethoden (Achtsamkeit, Mindfulness, Meditation)	Goldstein et al. 2017, MA	627; 927; 1832	12-24 Wochen; 8 Wochen bis 4 Monate	↓ vasomotorische Symptome ↑	keine relevanten/nicht berichtet	X	X
Yoga	Shepherd-Banigan et al. 2017, MA; Wang et al. 2020, MA	927; 1832	8 Wochen bis 4 Monate	↓ Hitzewallungen, ↓ psychologische Symptome, ↔ Schlaf	selten erfasst; keine relevanten	X	X
Akupunktur	Song et al. 2025, MA; Jiang et al. 2025, MA; Li et al. 2023, MA; Li et al. 2025, MA; Dodin et al. 2013, MA	968; 1187; 1188; 2496; 1155	28-84 Tage; 4-16 Wochen; 2 Wochen bis 3 Monate	↓ Insomnie, ↓ Depressivität, ↓ Ängstlichkeit, ↓ vasomotorische Symptome	nicht berichtet	X	
Chinesische Kräuter (CHM)	Zhu et al. 2016, MA; Cong et al. 2025, MA; Sun et al., 2018, RCT; Shang et al., 2018, MA	2902; 1700; 390; 1344	1-12 Wochen, 12 Monate; variable Dosierungen und Mischungen	↑ Normalisierung Menstruation, ↓ Insomnie; ↓ vasomotorische Symptome	keine relevanten; keine berichtet	X	X
Rhabarber (Rheum rhabaricum)	Dubey et al. 2024, MA; Kaszkin-Bettag et al. 2008, B	390; 252	4 mg Trockenextrakt, 12 Wochen täglich	↓ vasomotorische Symptome, ↑ Lebensqualität, ↓ Depressivität, ↓ Ängstlichkeit	keine	X	X
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Al-Akoum et al., 2009, RCT	47	Extrakt (900 mg TID), 12 Wochen	↓ Schlafprobleme, ↑ Lebensqualität	keine relevanten	X	

RCT = randomisiert kontrollierte Studie; MA = Metaanalyse; B = Beobachtungsstudie; ↑ = erhöhen, ↓ = verringern, ↔ = widersprüchliche Ergebnisse

2.3 Medikamentöse nicht-hormonelle Therapie:

Selektive Serotonin/Noradrenalin Re-uptake-Inhibitoren SSRI/SSNRI, Gabapentin

Grundsätzlich wurden viele Studien zu diesem Thema gefunden – allerdings nicht zu den Wirkstoffen Duloxetin, Fluvoxamin und Milnacipran. Nur wenige Studien berichteten Daten allein für Frauen in der Perimenopause. Bei Studien, die dem Studienpool „Peri- / Postmenopause“ zugeordnet wurden, ging weder aus den Einschlusskriterien noch aus den Charakteristika der Studienpopulationen hervor, wie groß der Anteil an Frauen in der Peri- oder Postmenopause war. Bei der Ergebnisinterpretation sollte beachtet werden, dass die gemeinsamen Analysen über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg („Alle Phasen“) durch die Hinzunahme von jeweilig vorliegenden Daten aus dem Studienpool „Perimenopause“ bzw. „Postmenopause“ beeinflusst sind: in den Fällen, in denen keine oder nur wenige Daten allein für Frauen in der Perimenopause vorliegen, bleibt unklar, ob die Effekte der gemeinsamen Analysen über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg auch für Frauen in der Perimenopause erwartbar wären. Dies gilt analog in Fällen, in denen keine oder nur wenige Daten allein für Frauen in der Postmenopause vorliegen. [44]

Beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für Frauen in der Postmenopause und in allen Phasen der Menopause ein signifikanter Vorteil für die Prüflintervention – aber nicht für Frauen eindeutig in der Perimenopause. Der positive Effekt bestand auch nach 9 bis 12 Monate (Frauen in allen Phasen). Für Frauen mit mindestens schweren depressiven Symptomen zeigte die Prüflintervention einen signifikanten Effekt über alle menopausalen Phasen. Auch beim Endpunkt Angst unterscheidet sich der Effekt der Prüflintervention zwischen den Frauen mit und ohne einer Mindestschwere an depressiven Symptomen. Ohne mindestens schwere depressive Symptome hatte die Prüflintervention keinen signifikanten Effekt, mit mindestens schweren Symptomen zeigt sich ein signifikanter Vorteil bei Frauen ohne eindeutige Zuordnung zu einer menopausalen Phase. [44] Ein signifikanter Effekt der Prüflintervention beim Endpunkt Schlafstörungen wurde bei Frauen in der Postmenopause und in allen menopausalen Phasen festgestellt – aufgrund fehlender Studien nicht gesondert in der Perimenopause.

Den statistisch signifikanten Vorteilen einer Behandlung mit einem SSRI oder einem SSNRI im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung stehen statistisch signifikante Nachteile für Frauen in der Postmenopause und über alle Phasen des Klimakteriums hinweg in Bezug auf den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse) gegenüber. SSRIs und SSNRIs sind laut Fach- und Gebrauchsinformation sowie Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie in Deutschland nicht für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden zugelassen. Die Evidenzdarstellung erfolgte auf expliziten Wunsch der Leitliniengruppe. [44]

Bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Perimenopause (2 RCTs) zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den Vergleich SSNRI vs. Placebo zu einem frühen Messzeitpunkt (Interventionsende: 2 Monate). Zu einem späten Messzeitpunkt zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg (2 RCTs, Interventionsende: 9–12 Monate) ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einem SSRI oder einem SSNRI gegenüber der Behandlung mit Placebo. (S.71, [44])

SSRI bei vasomotorischen Symptome (VMS)

Für Frauen in der Perimenopause (1 RCT, Interventionsende: 2 Monate) lag bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich SSNRI vs. Placebo vor. Bezogen auf die Anzahl moderater und schwerer Hitzewallungen pro Tag zeigte sich bei moderater bzw. niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einem SSRI oder SSNRI gegenüber der Behandlung mit Placebo zu einem frühen (9 RCTs, Interventionsdauer: 2–4 Monate) bzw. auch zu einem späten (3 RCTs, Interventionsdauer: 5,5–6 Monate) Messzeitpunkt in der gemeinsamen Analyse über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg.

Für den wichtigen Endpunkt Palpitationen wurden insgesamt 6 RCTs identifiziert. Bezogen auf das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Palpitation(en) lagen bei hoher bzw. niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Perimenopause: 1 RCT, Vergleich: SSNRI vs. Placebo, Beobachtungsdauer: 2 Monate; alle Phasen: 6 RCTs, Vergleich: jeweils SSRI oder SSNRI vs. Placebo, Beobachtungsdauer: 2–9 bzw. 2–12 Monate).

Die Ergebnisse der 3 RCTs, in denen der Vergleich nicht auf SSRI oder SSNRI vs. Placebo beschränkt war (Barton 2017: zusätzlich Hypnose bzw. Scheinhypnose in beiden Gruppen, Kalay 2007 [in 1 von 2 relevanten Vergleichen]: zusätzlich Hormonersatztherapie [HRT] in beiden Gruppen, Liu 2004: HRT in beiden Gruppen), stehen den Gesamtergebnissen nicht entgegen. [44]

Gabapentin: Für Gabapentin konnten zu allen Endpunkten – außer zum urogenitalen Menopausensyndrom (GSM) – Daten gefunden werden. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte die Prüfintervention einen signifikanten Vorteil. Gabapentin hatte jedoch keinen signifikanten Vorteil beim Endpunkt Angst. [45]

Neurokinin-1.3-Rezeptor-Antagonisten: Erste Daten zu Elinzanetant in der Perimenopause liegen aus der OASIS-4-Studie zu Frauen mit Brustkrebs (Durchschnittsalter 50,8 Jahre) unter einer Antihormontherapie vor. Darin wurden 175 perimenopausale Patientinnen unter einer Tamoxifen-Therapie mit Elinzanetant behandelt (55,4% der Elinzanetant-Gruppe). Eine gesonderte Auswertung für diese perimenopausale Gruppe wurde jedoch nicht publiziert.[46][47][48]

2.4 Kontrazeption in der Perimenopause

Bei Frauen über 40-45 Jahren wird nach Kontrazeptions-Leitlinien eher eine Estrogen-sparame Verhütung empfohlen, wenn diese verträglich ist. [49]

2.5 Perimenopausale Hormontherapie (MHT) bei Insomnie:

Einer perimenopausalen MHT muss eine **Ablklärung einer eventuellen Beschwerdeursache** (siehe S3-Leitlinie "Insomnie bei Erwachsenen" [50]) und gegebenenfalls eine spezifische Intervention vorausgehen.

Gestagen Monotherapie

Bezüglich der Effektivität einer Monotherapie mit mikronisiertem Progesteron in der Peri- und /oder Postmenopause auf VMS gibt es wenige Studien und keine Metaanalyse oder Review. Es gibt aber aus einzelnen randomisierten Studien Hinweise darauf, dass Frauen von einer Progesteron-Monotherapie in Hinblick auf Hitzewallungen profitieren können. Die Datenlage hierzu ist aber insgesamt ungenügend. In der Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fand man keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Progesteron-Spiegel und Schlafstörungen. Allerdings wurden die Blutabnahmen nur zwischen Zyklustag 2 und 7 durchgeführt. In diesem Zeitraum ist der Progesteron-Spiegel per se niedrig, daher ist dieses Studienergebnis klinisch nicht signifikant. [51] Eine Studie zeigte eine signifikante Verbesserung von VMS und signifikante Verbesserung des Schlafs durch eine orale Progesteron-Monotherapie (n=93) im Vergleich zu Placebo (n=96). 63 % dieser Frauen befanden sich in der späten Perimenopause, die restlichen waren postmenopausal. [52] Eine Metaanalyse zeigte eine Verbesserung der Schlafqualität bei peri- und postmenopausalen Frauen durch eine MHT dann, wenn sich gleichzeitig die VMS verbesserten. [53] Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Cheng et al. an überwiegend postmenopausalen Frauen, auch hier ging eine Verbesserung der VMS mit einer Verbesserung der Schlafqualität einher. [54]

2.6 MHT bei Arthralgie:

Über 70% der Frauen in der menopausalen Transition berichten von muskuloskelettalen Beschwerden. [55] Dazu gehören Arthralgie oder Arthritis, von denen etwa 50% der Frauen in der Menopause betroffen sind. [56] Spezifische Daten zu Gelenksbeschwerden in der Perimenopause wurden nicht gefunden. Auch zur Behandlung von Gelenksbeschwerden in der Perimenopause mit MHT liegen nur wenige Studiendaten vor. [57] [58]. Eine MHT kann zu einer Verbesserung von Arthralgien, Gelenkschmerzen und -steifheit sowie Schmerzen allgemein führen. Nach Absetzen von MHT wurde eine geringe Verschlechterung von arthralgischen Beschwerden beobachtet. [3]

Auch die Clinical Practice Guideline der Endocrine Society befürwortet eine EPT bei Arthralgien. [59]

2.7 Androgene (Testosteron/DHEAS)

Zu Androgen-Therapie (Testosteron und DHEAS) wird auf Kapitel 3, bzw. die Leitlinie zu NNR-Insuffizienz der DGE (AWMF 089-005) verwiesen, die Stand Ende Januar 2026 noch in Arbeit ist.

2.8 Blutungsstörungen in der Perimenopause

Blutungsstörungen und Dysmenorrhoe sind in der Perimenopause häufig. Aufgrund der oft verstärkten Estrogenexposition können sich Estrogenabhängige Erkrankungen verstärken oder neu manifestieren. [24] Hierzu gehören auch Endometriose und die Adenomyosis uteri. Ein Review von 2024 aus Kopenhagen berichtete von einer selbst-berichteten Prävalenz von 65% für Hypermenorrhoeen unter perimenopausalen Frauen, davon 25% mit so starken Blutungen, dass Ihr Leben davon beeinträchtigt war. Über 24 Monate wurde in 9,8% von einem spontanen Sistieren der starken Blutungen berichtet. [60] Aus der SWAN-Studie (Study of Women's Health Across the Nation) berichteten 2015 Paramsothy et al. von 1.320 Frauen, die über 10 Jahre einen täglichen Menstruationskalender geführt hatten. 77% der Frauen hatten mindestens dreimal Menstruationen von mehr als 10 Tagen Dauer erlebt, 34,5% berichteten von mehr als 3 Tagen mit starker Periodenblutung. Sowohl das Stadium der menopausalen Transition wie auch Myome, Hormon-Anwendung, Ethnizität und BMI waren mit den Blutungsstörungen assoziiert. [21]

Nach Goldstein und Lumsden sind die meisten Fälle von AUB für die Patientinnen beunruhigend und beeinträchtigen ihre Lebensqualität signifikant. In Fälle, in denen die AUB jedoch zu starker Anämie oder sogar Hypovolämie führen, sind prompte Interventionen erforderlich. [61] Die Prävalenz von Eisenmangel-Anämie in der Perimenopause wurde 2022 in einem Indischen Consensus Panel mit 30-60% angegeben [62], und vor allem AUB führen zu Eisenmangelanämien [63]. Nach niedriger bis moderater Evidenz wird ein erhöhtes Risiko für Sinus-Venen-Thrombosen und andere thrombotische Ereignisse bei Eisenmangelanämie beschrieben. [64] Diese Assoziation wurde vor allem in Fall-Kontroll-Studien und Fallberichten publiziert, randomisierte Studien dazu gibt es nicht. [65]

Auf die Leitlinie zu benignen Erkrankungen des Uterus (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-093>) wird in diesem Zusammenhang verwiesen. [66][67] Zu Blutungsstörungen und ihren weiteren Ursachen wird auch auf die Leitlinien zu Endometriumkarzinom, und zu Zervixkarzinom hingewiesen. [68][69]

Häufig ist in der Perimenopause jedoch die hormonell bedingte einfache Endometrium-Hyperplasie Ursache für Blutungsstörungen, neben Myomen und Polypen. Je nach Art und Umständen der Blutungsstörung kann eine Gestagentherapie u.U. hilfreich sein. Gestagen-Mono-Therapie, sowohl medikamentös oral, parenteral wie auch als Gestagen-beschichtetes Intrauterinpessar [70] sind mögliche Alternativen zu operativen Therapien, besonders wenn die Zeit bis zur Menopause, der finalen Menstruation nur noch kurz ist. [71]

2.9 Dysmenorrhoe und Endometriose in der Perimenopause

Estrogen spielt eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Endometriose, da es das Wachstum und die Aktivität der ektopischen Endometriumzellen fördert, indem es die Zellproliferation, die Angiogenese und die Expression proinflammatorischer Mediatoren verstärkt, wodurch die chronischen Entzündungsprozesse und die Hormonabhängigkeit der Erkrankung aufrechterhalten werden. [66] (S. 107). Dies verstärkt sich bei manchen Frauen in der Perimenopause. In einer retrospektiven, bizenrischen Studie von 1.100 Frauen mit Endometriose (ASRM Stadium I – IV) über einen Zeitraum von 25 Jahren wurden klinische, chirurgische und pathologische Daten analysiert [72]. Davon waren 184 perimenopausale Frauen im Alter von 45 bis 54 Jahren. Die perimenopausalen Patientinnen hatten signifikant häufiger Stadium III und IV, 18,9% berichteten von Beckenschmerzen. Eine prospektive Kohorten Studie aus dem Jahr 2022 untersuchte 207 Frauen mit Endometriose-Anamnese oder aktuellen endometriotischen Läsionen und > 40 Jahren. 137 (66,18%) von ihnen waren peri- oder postmenopausal, mit einem mittleren Alter von 45 Jahren. [73]

Gestagene reduzieren Endometriose-assoziierte Schmerzen durch Induktion einer Dezidualisierung und Atrophie von Endometrioseherden sowie Unterdrückung des durch Matrix-metalloproteinasen vermittelten Wachstums und der Hemmung der Angiogenese. Insgesamt ist die Behandlung mit Gestagenen mit wenig unerwünschten Wirkungen, wie Zwischenblutungen, verbunden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Zwischenblutungen, Kopfschmerzen und Gewichtszunahme bei insgesamt geringem Risiko für unerwünschte Wirkungen. [66]

Eine Studie mit Daten aus fünf großen Kohortenstudien in Großbritannien, Schweden, Australien und Japan zwischen 1996 – 2020 und gepoolter Analyse von $n = 279\,948$ Teilnehmerinnen zeigte für Endometriose Patientinnen ein siebenfach erhöhtes Risiko für eine chirurgische Menopause (HR 7,54; 95% CI 6,48-8,32). Vor allem hierdurch traten Endometriose-Patientinnen im Mittel 1,6 Jahre früher in die Menopause ein ($\beta = -1,59$ Jahre; 95% CI -1,77 - -1,42). Aber auch die natürliche Menopause trat um 0,4 Jahre (-0,37 Jahre, 95% CI -0,46 – 0,28) früher ein. Zudem war ein um 36% erhöhtes Risiko für spontane und vorzeitige Ovarialinsuffizienz < 40 Jahre mit Endometriose assoziiert. [74]

Eine vorzeitige Menopause kann gesundheitlichen Risiken, wie zum Beispiel das Erkranken an Osteoporose oder kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen. Dass Patientinnen mit Endometriose früher in die Menopause kommen können, stellt somit ein ernstzunehmendes Gesundheitsrisiko dar. Frauen mit Endometriose könnten in der Perimenopause von einer interdisziplinären Betreuung unter Einbezug von psychosozialen Interventions- und Supportprogrammen und kardiologischer Abklärung gesundheitlich besonders profitieren. Hierzu besteht Forschungsbedarf.

Manche Gestagen-Mono-Hormontherapien, einschließlich Gestagen-Intra-Uterin-Pessare sind für mehrere der in der Perimenopause gehäuft anzutreffenden Beschwerden, insbesondere Endometriose und Blutungsstörungen positiv evaluiert worden. Eine Wirkung auf Ovarialzysten hingegen ist hierdurch nicht zu erwarten. LNG-IUD reduzieren Adenomyose-assoziierte Schmerzen, wirken Blutungsstörungen entgegen und verkleinern das uterine Volumen. [75] [66]) Die Wirkung wird vermittelt durch Ausbildung einer Endometriumatrophie, die auch im Bereich des ektopen Endometriums stattfindet. LNG-IUD reduzieren effektiv Adenomyose-assoziierte Schmerzen, die Blutungsstärke und das uterine Volumen. Die Kombination aus GnRH-Analoga und LNG-IUD führt zu einer signifikant stärkeren Suppression der genannten Beschwerden. Die Expulsionsrate des IUD war bei kombinierter Behandlung ebenfalls reduziert. Dienogest hat ebenfalls einen positiven Effekt auf die Parameter Schmerzen, Blutungsstörungen und Uterusvolumen. Im Vergleich zu LNG-IUD wird eine Überlegenheit bezüglich der Blutungsdauer nach 6 Jahren beschrieben. Im Vergleich zu KOK zeigt eine weitere klinische Studie eine bessere Wirkung für Dienogest, aber ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil. Die am häufigsten beschriebene Nebenwirkung sind irreguläre Blutungen. Spezifische aktuelle Studien zur Evaluation der Behandlung von Adenomyosis uteri mit weiteren Gestagenformen liegen nicht vor. Eine aktuelle prospektiv randomisierte klinische Studie konnte einen positiven Effekt durch die Anwendung von Mifepriston Progesteron-Rezeptor-Modulator nachweisen.

KOK reduzieren Schmerz- und Blutungssymptome. Als unerwünschte Wirkungen werden speziell Übelkeit, Brustspannen und Durchbruchblutungen beschrieben.

Gestagene verbessern die schmerzhaften Symptome einer Endometriose im Vergleich zu Placebo ohne vergleichbare Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenarten. Nach einer mittleren Studiendauer von 6–12 Monaten lag die mittlere Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen bei 0,3 %. [66] Die primären Gestagene in der symptomatischen Behandlung einer Endometriose schließen Dienogest, Medroxyprogesteronacetat und Norethisteron ein. Im deutsch-sprachigen Raum verfügbare und im langfristigen Gebrauch geeignete Gestagene sind Dienogest, Desogestrel und Drospirenon. Dydrogesteron kann zyklisch eingesetzt werden, wenn die Frau noch schwanger werden möchte, da es den Eisprung nicht hemmt. [66]

Da perimenopausale Patientinnen signifikant häufiger Endometriose-Stadium III und IV aufweisen, als jüngere Patientinnen, sind die Interventionen bei perimenopausaler Endometriose, und zudem oft schon abgeschlossenem Kinderwunsch häufiger ausgedehnter operativ als in früherem Lebensalter. Für die operativen Therapien, insbesondere bei Adenomyosis uteri z.B. die laparoskopisch assistierte suprazervikale Hysterektomie (LASH) wird auf die geltende S2k-Leitlinie zu Endometriose verwiesen (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-045>). Auch die anderen Verfahren zur Behandlung von abnormen uterinen Blutungen (AUB), wie Endometrium-Ablation, Katheter-Embolisation und klassische Hysterektomie werden gehäuft bei perimenopausalen Patientinnen durchgeführt. [66][67]

Da bei benigner Erkrankung und Frauen unter 50 Jahren bei diesen Operationen überwiegend zumindest ein Ovar erhalten bleibt, sind postoperativ trotz der Behandlung der AUB perimenopausale Symptome weiterhin häufig, bzw. können sich verstärkt einstellen. Diese sollten adäquat der Lebensphase zugeordnet werden und ggf. dann entsprechend der jeweiligen Symptomatik behandelt werden

Eine retrospektive Kohortenstudie in Thailand an 330 Frauen nach Hysterektomie und bilateraler Adnektomie in den Jahren 1996 und 2012 untersuchte nach Operation mit durchschnittlich 41,5 Jahren und Follow-Up von im Median 6 Jahren (bis 2018), die Rezidivrate von Endometriose unter verschiedenen Formen von MHT (überwiegende Estrogen-Mono) und fand 3% Rezidive (95% CI: 1.5-5.5) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Regimen. [76]

Schwach

2.1

KVT kann zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Behandlung Schlafstörungen bei Frauen in der Peri- oder Postmenopause (nicht differenziert) eingesetzt werden.

(2 Studien: CBT Meno und MsFLASH04) (1 Studie: MsFLASH04)

Online-Abstimmung: Ja 94%

Empfehlungsgrad 0

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Kognitive Verhaltenstherapie

Vergleichsintervention: Treatment as usual oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: PSQI Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 372 Patienten und 5 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)	Differenz:	MD -4 kleiner (CI 95% -7,04 kleiner — 0,95 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ¹	KVT probably improves Schlafstörungen
Vasomotorische Beschwerden (VMS)	Gemessen mit: Anzahl Hitzewallungen pro Woche	Differenz:	MD -2,57 kleiner (CI 95% -13,41	Moderat Aufgrund von	KVT probably have little or no difference on

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
6 Wichtig	Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 230 Patienten und 3 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		kleiner — 8,28 Größer)	schwerwiegendem Risiko für Bias. ²	vasomotorische Bbeschwerden (VMS)

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Heterogenität: $Q = 73.8$; $df = 2$; $p < 0.001$ Ein gepoolter Effekt ist bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar.. **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Die bedeutsame Heterogenität in der Metaanalyse führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da alle Studien einen Vorteil für die Prüflinterventionsgruppe berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehens eines Vorteils bezieht.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

2. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung war in 2 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Kognitive Verhaltenstherapie

Vergleichsintervention: Treatment as usual oder keine zusätzliche Behandlung

DRAFT

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Gesundheitsbezoge ne Lebensqualität 7 Kritisch	Gemessen mit: MENQOL – Veränderung des Gesamtscores seit Baseline Skala: 1 — 8 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 81 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)	Differenz:	MD 0,5 kleiner (CI 95% 0,9 kleiner — 0,1 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ¹	KVT probably improves slightly gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwach

2.2

Isoflavone (Tagesdosis von 30 mg, **Höchstdosis 126 mg täglich**) können Frauen zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden in der Peri- und Postmenopause (undifferenziert) angeboten werden.

Abstimmung: Ja 94%

Empfehlungsgrad 0

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Perimenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl der Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 45 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn	<p style="font-size: 2em; color: red; opacity: 0.5;">DRAFT</p>	<p>MD 0,24 Größer (CI 95% 0,16 kleiner — 0,64 Größer)</p>	<p>Sehr niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹</p>	<p>We are uncertain whether isoflavone improves vasomotorische beschwerden (vms)</p>
Fatigue 6 Wichtig	Gemessen mit: FS-14 Skala: 0 — 14 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 150 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn.				

- 1. Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppeneinteilung und die Verblindung waren unklar. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials (retrospektive Endpunkterhebung).. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. **Publikationsbias: keine.**
- 2. Inkonsistenz: keine.** Aus der Studie werden 2 Vergleiche herangezogen.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraum	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 1,22 (CI 95% 0,66 — 2,25) Basierend auf Daten von 1.784 Patienten und 14 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn.	2 pro 100 Differenz:	2 pro 100 0 weniger pro 100 (CI 95% 1 weniger — 2 mehr)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	Isoflavone probably have little or no difference on Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Gesundheitsbezoge ne Lebensqualität 7 Kritisch	Gemessen mit: Menopausebezogene Lebensqualität (KMI und Greene Climacteric Scale) Skala: 0 — 0 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 1.301 Patienten und 14 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn	Differenz:	0,55 kleiner (CI 95% 0,92 kleiner — 0,18 kleiner)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Inkonsistenz, aufgrund von Publikationsbias ²	We are uncertain whether isoflavone improves gesundheitsbezogene Lebensqualität
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl der Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 1.393 Patienten und 13 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3–6 Monate nach Behandlungsbeginn.	Differenz:	MD -1,66 kleiner (CI 95% -2,88 kleiner — 0,44 kleiner)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Inkonsistenz, Aufgrund von Publikationsbias ³	We are uncertain whether isoflavone improves vasomotorische Beschwerden (VMS).

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung und Gruppenzuteilung waren in 6 Studien unklar. 2 Studien waren nicht verblindet und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden. **Publikationsbias: keine.**
2. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung war in 5 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 13 Studien unklar. 4 Studien waren nicht verblindet, das ITT-Prinzip war in 7 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 87,3$ %. Zudem zeigt sich der statistisch signifikante Unterschied nicht in der qualitativen Zusammenfassung: weniger als 50 % des Gewichts der Studienergebnisse, die in eine Richtung zeigen, basiert auf statistisch signifikanten Ergebnissen. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: schwerwiegend.** Publikationsbias ist anzunehmen. Der Anteil an potenziell fehlenden Ergebnissen aus 2 Registereinträgen ohne veröffentlichte Ergebnisse liegt bei 18,3 %.
3. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung war in 6 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 11 Studien unklar. Die Verblindung war in 4 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 5 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 4 Studien nicht ergebnisunabhängig. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials in St. Germain 2001 (retrospektive Endpunkterhebung). **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 91,7$ %. Zudem zeigt sich der statistisch signifikante Unterschied nicht in der qualitativen Zusammenfassung: das Gesamtgewicht der Studienergebnisse, die in eine Richtung zeigen, ist geringer als 80 %.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: schwerwiegend.** Publikationsbias ist anzunehmen. Der Anteil an potenziell fehlenden Ergebnissen aus 1 Registereintrag ohne veröffentlichte Ergebnisse liegt bei 13,1 %.

Schwach

2.3

Isoflavone können Frauen in der Perimenopause zur Behandlung von Fatigue angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Perimenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl der Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 45 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn	<p style="font-size: 2em; color: red; margin: 0;">DRAFT</p>	<p style="margin: 0;">MD 0,24 Größer (CI 95% 0,16 kleiner — 0,64 Größer)</p>	<p style="margin: 0;">Sehr niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision¹</p>	<p style="margin: 0;">We are uncertain whether isoflavone improves vasomotorische beschwerden (vms)</p>
Fatigue 6 Wichtig	Gemessen mit: FS-14 Skala: 0 — 14 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 150 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn.				

1. **Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung waren unklar. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials (retrospektive Endpunkterhebung).. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüflintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden. **Publikationsbias: keine.**

2. **Inkonsistenz: keine.** Aus der Studie werden 2 Vergleiche herangezogen.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwach

2.4

Cimicifuga kann zur Verbesserung von vasomotorischen Symptomen bei Frauen in der Peri- und Postmenopause (undifferenziert) angeboten werden.

(3 Studien; Vertrauenswürdigkeit der Evidenz niedrig/sehr niedrig)

Abstimmung: Ja 82%

Empfehlungsgrad 0

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Cimicifuga racemosa

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Cimicifuga	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio Basierend auf Daten von 48 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende [3 Monate]onate].	DRAFT CI 95%		Es traten keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe auf.	There were too few schwerwiegende unerwünschter Ereignisse (none), to determine whether Cimicifuga made a difference.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 7 Kritisch	Gemessen mit: KMI – Gesamtscore Skala: 0 — 48 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 111 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende [3 Monate]Monate].	Differenz:	MD -9,29 Größer (CI 95% -13,35 kleiner — -5,23 kleiner)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko of Bias. aufgrund von schwerwiegender unzureichender Inkonsistenz, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision. ¹	We are uncertain whether Cimicifuga improves gesundheitsbezogene Lebensqualität
Palpitationen 6 Wichtig	Gemessen mit: KMI – Item Palpitationen Skala: 0 — 3 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 111 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende [3 Monate].	Differenz:	MD 0,22 kleiner (CI 95% 0,55 kleiner — 0,13 Größer)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision. ²	Cimicifuga may have little or no difference on Palpitationen

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Cimicifuga	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Fatigue 6 Wichtig	Gemessen mit: KMI – Item Konzentrationschwäche Skala: 0 — 3 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 111 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende [3 Monate].	Differenz:	MD 0 kleiner (CI 95% 0,39 kleiner — 0,39 Größer)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit ³	Cimicifuga may have little or no difference on Fatigue

- Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war ergebnisabhängig... **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Der deutliche Gruppenunterschied ist statistisch signifikant. Dies deutet auf eine Inkonsistenz der Ergebnisse hin. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Im Evidenzbericht des IQWiG bewertet 2 Studien getrennt und fasst die Evidenzqualität zusammen. Die unzureichende Präzision wird durch die andere, hier nicht dargestellte Studie, bestimmt.. **Publikationsbias: keine.**
- Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine.** Die psychosoziale Domäne des MENQOL beinhaltet neben depressiven Symptomen auch weitere Symptome.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**
- Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das Item des KMI bildet nur einen Teilbereich einer Fatigue ab.. **Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwach

2.5

SSRI können Frauen in der Peri- oder Postmenopause (undifferenziert) zur Behandlung von VMS, Schlafstörungen und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität angeboten werden, jedoch nicht Routine-mäßig als Mittel erster Wahl.

Abstimmung: Ja 94%

Empfehlungsgrad 0

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Perimenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin)

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Unerwünschtes Ereignis Palpitation(en)	Odds ratio 2,67 (CI 95% 0,31 — 22,96) Basierend auf Daten von	3 pro 100	8 pro 100	Niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegender	SSRI oder SSNRI may have little or no difference on unerwünschtes Ereignis

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
6 Wichtig	124 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Beobachtungsdauer: 2 Monate 2–9 Monate.	DRAFT	5 mehr pro 100 (CI 95% 2 weniger — 62 mehr)	unzureichender Präzision. ¹	Palpitation(en). Bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 7 Kritisch	Gemessen mit: Menopausebezogene Lebensqualität (GCS [Skalenbereich: 0–63]; KMI [Skalenbereich: 0–51]; MENQOL [Skalenbereich: 1–8]; MRS [Skalenbereich: 0–44]) Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 167 Patienten und 2 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt].		0,29 kleiner (CI 95% 0,59 kleiner — 0,02 Größer)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	SSRI oder SSNRI may have little or no difference on gesundheitsbezogene Lebensqualität
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: PSQI Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 74 Patienten und 2 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt].		MD 0,76 kleiner (CI 95% -1,61 kleiner — 0,1 Größer)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ³	SSRI oder SSNRI may have little or no difference on Schlafstörungen
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl der Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 34 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende: 2 Monate.		MD -1,34 kleiner (CI 95% -4,64 kleiner — 1,96 Größer)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ⁴	SSRI oder SSNRI may have little or no difference on vasomotorische Beschwerden (VMS)

- Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: sehr schwerwiegend.** Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**
- Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar.. **Inkonsistenz: keine.** Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 3 Studien unklar. 1 Studie war nicht verblindet und das ITT-Prinzip war in 4 Studien nicht adäquat umgesetzt.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**
- Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Umsetzung des ITT-Prinzips war in 1 Studie unklar und die ergebnisunabhängige Berichterstattung war in beiden Studien unklar. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt

–0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

4. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin)

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 2,18 (CI 95% 1,81 — 2,63) Basierend auf Daten von 7.249 Patienten und 18 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Beobachtungsdauer: 1,5–12 Monate.	5 pro 100 Differenz:	11 pro 100 6 mehr pro 100 (CI 95% 4 mehr — 8 mehr)	Hoch 1	SSRI oder SSNRI increase Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Unerwünschtes Ereignis Palpitation(en) 6 Wichtig	Odds ratio 1,18 (CI 95% 0,73 — 1,89) Basierend auf Daten von 4.135 Patienten und 6 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Beobachtungsdauer: 2–12 Monate.	3 pro 100 Differenz:	4 pro 100 1 mehr pro 100 (CI 95% 1 weniger — 3 mehr)	Hoch 2	SSRI oder SSNRI have little or no difference on unerwünschtes Ereignis Palpitation(en). Bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor
Gesundheitsbezoge ne Lebensqualität 7 Kritisch	Gemessen mit: Menopausebezogene Lebensqualität (GCS [Skalenbereich: 0–63]; KMI [Skalenbereich: 0–51]; MENQOL [Skalenbereich: 1–8]; MRS [Skalenbereich: 0–44]) Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 5.565 Patienten und 15 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsdauer: 1,5–3 Monate [früher Zeitpunkt].	Differenz:	0,28 kleiner (CI 95% 0,36 kleiner — 0,2 kleiner)	Hoch	SSRI oder SSNRI improves gesundheitsbezogene Lebensqualität
Schlafstörungen	Gemessen mit: PSQI	Differenz:	MD 0,97 kleiner	Moderat	SSRI oder SSNRI probably

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
7 Kritisch	Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 583 Patienten und 4 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende: 1,5–2 Monate [früher Zeitpunkt].		(CI 95% -1,68 kleiner — 0,25 kleiner)	Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ³	improves slightly Schlafstörungen
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 2.513 Patienten und 10 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsdauer: 1–3 Monate [früher Zeitpunkt].	Differenz:	MD -1,43 kleiner (CI 95% -1,82 kleiner — -1,03 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ⁴	SSRI oder SSNRI probably improves slightly vasomotorische Beschwerden (VMS)

1. **Risiko für Bias: keine.** Es lag 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurde. Die Randomisierung war in 8 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 9 Studien unklar. 2 Studien waren nicht verblindet und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

2. **Risiko für Bias: keine.** Es lagen mehrere Studien mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurden. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 2 Studien unklar. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

3. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

4. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 8 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwach

2.6 (Leitlinien-Adaptation, NICE 2024)

Perimenopausalen Frauen mit vasomotorischen Beschwerden soll eine MHT angeboten werden, wenn bei Ihnen keine Kontraindikationen vorliegen und nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Nutzen und Risiken informiert wurden. Für nicht-hysterektomierte Frauen kommt eine EPT mit adäquatem Gestagenanteil, für hysterektomierte Frauen eine ET in Betracht.

Online-Abstimmung: Ja 95%

Practice Statement

2.7

Bei unzureichender Beschwerdeverbesserung unter MHT sollen Differentialdiagnosen der VMS oder kognitiven Beschwerden sowie Interaktionen mit anderen pharmakologisch aktiven Substanzen der Patientin beachtet werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

2.8

Meditative Bewegungsformen wie Yoga können peri- und postmenopausalen Frauen zur Behandlung von VMS und psychischen Symptomen angeboten werden.

Abstimmung: Ja 90%

Konsentierter Empfehlung

2.9

Anämie kann als Folge von vermehrtem Blutverlust in der Perimenopause gehäuft auftreten und sollte als beeinflussbarer Risikofaktor für Thrombose abgeklärt werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

2.10

Bei perimenopausalen Frauen mit starken Blutungen sollten die möglichen Ursachen einer Endometrium-Hyperplasie und/oder Adenomyosis, Polypen, Myome sowie ggf. weitere Ursachen, wie zum Beispiel von Willebrand-Syndrom oder erworbene Hämophilien abgeklärt werden.

Abstimmung: Ja 100%

Practice Statement

2.11

Bei jungen Frauen mit neu aufgetretener Dysmenorrhoe und/oder Hypermenorrhoe, bzw. V.a. Endometriose/ Adenomyosis uteri sollte eine vorzeitige Perimenopause abgeklärt werden.

Abstimmung: Ja 90%

Konsentierter Empfehlung

2.12 (Leitlinien-Adaptation, AWMF 015 - 045, 2025)

Bei Frauen in der Perimenopause mit zuvor nicht bekannter Endometriose sollte bei Dysmenorrhöen Hypermenorrhöen ohne andere Ursache das Vorliegen einer Endometriose abgeklärt werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

2.13

Perimenopausale Frauen mit Endometriose können von einer interdisziplinären Betreuung mit Supportprogrammen und Beratung zu kardiovaskulärer Prävention besonders profitieren.

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

2.14

Frauen in der Peri- und Postmenopause mit neu aufgetretenen Schlafstörungen kann nach Ausschluss anderer Ursachen eine MHT mit Progesteron-Monotherapie oder kombinierte MHT zur Verbesserung der Schlafstörungen angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Konsentierter Empfehlung

2.15

Wenn bei Frauen im Rahmen der menopausalen Transition unspezifische Gelenkbeschwerden neu auftreten und Hinweise auf eine hormonelle Ursache bestehen, kann eine MHT angeboten werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen

Abstimmung: Ja 100%

Schwach

Statement 2.16

Zu Neurokinin-3-Rez.-Antagonisten (Fezolinetant) und Neurokinin-1/3 -Rezeptor-Antagonisten (Elinzanetant) wurden für speziell perimenopausale Frauen bisher keine gesonderten Ergebnisse publiziert (Stand: Dezember 2025)

Abstimmung: Ja 100%

COI 3 Fachgesellschaften

Konsentierter Empfehlung

2.17

Akupunktur kann zur Verbesserung von Insomnie und depressiver oder ängstlicher Symptomatik bei perimenopausalen Frauen angeboten werden.

Abstimmung: Ja 95%

Konsentierter Empfehlung

2.18

Rhapontikrharbarberwurzel-Trockenextrakt (ERr 731) kann zur Linderung von vasomotorischen und psychischen Symptomen sowie zur Verbesserung der Lebensqualität bei perimenopausalen Frauen angeboten werden.

Abstimmung: Ja 67%

DRAFT

3. Symptomatische Postmenopause und therapeutische Interventionen

(Jaurisch-Hancke, Langhorst, Ott, **Schaudig**, Schwenkhagen, Seifert-Klauss, **Utz**)

Während der Peri- und Postmenopause berichtet die Mehrheit der Frauen über charakteristische Beschwerden, deren Intensität die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen kann. Hitzewallungen und Schweißausbrüche sind als vasomotorische Symptome (VMS) die bekanntesten peri- oder postmenopausalen Beschwerden. Darüberhinaus werden in variabler Frequenz und Intensität unter anderem folgende Beschwerden angegeben: Schlafstörungen, Gelenk- und Muskelbeschwerden, Stimmungsschwankungen und Angstgefühle. Bei Frauen mit Schilddrüsenerkrankung, Depression oder mit kardiovaskulären Risikofaktoren können vasomotorische Beschwerden oder psychologische Symptome auch außerhalb der menopausalen Transition auftreten. In der Peri- und Postmenopause sind sie jedoch deutlich häufiger.

Vasomotorische Beschwerden (VMS)

Die klimakterischen Beschwerden werden in unterschiedlicher Ausprägung und je nach Fragestellung und Definition von etwa 50% der perimenopausalen Frauen und von 30-80% der postmenopausalen Frauen angegeben. So fand z.B. eine Auswertung von 33 Querschnittsstudien eine Prävalenzrate für Hitzewallungen bei prämenopausalen Frauen von 14-51%, bei perimenopausalen Frauen von etwa 50% und bei postmenopausalen Frauen von 30-80%. [77] Die Zeitspanne, in der Frauen häufige Hitzewallungen, d.h. an mehr als 6 Tagen innerhalb der letzten zwei Wochen, angeben, umfasst durchschnittlich 7,4 Jahre. [6] Wenn die ersten Hitzewallungen bereits vor der Menopause auftraten, dauerten die Beschwerden durchschnittlich länger an als wenn diese erst postmenopausal begannen. Klimakterische Beschwerden manifestieren sich individuell sehr unterschiedlich, wobei der Zusammenhang zwischen vasomotorischen Beschwerden und der Peri- und Postmenopause die geringste Variabilität zeigt und am besten belegt ist. [3]

Schlafstörungen und Fatigue

Durch Schlafstörungen können Müdigkeit tagsüber, Nervosität, Reizbarkeit und verringerte Leistungsfähigkeit (Fatigue, Energieverlust) resultieren. Über 45 % von betroffenen berufstätigen Frauen berichten, dass sie sich davon am Arbeitsplatz beeinträchtigt fühlen, sich z.B. schlechter konzentrieren können. [78]

Trockenheit der Schleimhäute

Vaginale Trockenheit und sexuelle Veränderungen treten in der Postmenopause häufiger auf als in der Prä- und Perimenopause. Infolge des Verlusts von Follikeln und darin funktionsfähiger Granulosazellen unduliert der Estradiolspiegel allmählich auf das postmenopausale Niveau um 30 pg/ml. Die Thekazellen und das interstitielle Kompartiment sind jedoch intakt, sodass bei nicht-ovarektomierten Frauen Testosteron weiter in relevanten Mengen synthetisiert wird. Durch den Estrogenabfall kommt es zu einer geringeren Produktion von Sexual-hormon-bindendem Globulin (SHBG) in der Leber. Dadurch kann sich die nicht an SHBG gebundene, und damit in den Geweben wirksame Androgen-Fraktion erhöhen, wodurch manche Frauen etwas mehr Hirsutismus und u.U. Akne bemerken. Auch die Schleimhaut von Augen und Mund wird postmenopausal häufig trockener.

Sexuelle Störungen und Hypoactive Sexual Desire Disorder/ Dysfunction (HSDD)

In dem Global Consensus Position Statement aus dem Jahr 2019 der International Menopause Society und der Leitlinie der International Society for the Study of Women's Sexual Health aus dem Jahr 2021 wird das Akronym HSDD (Hypoactive Sexual Desire Disorder/ Dysfunction) genutzt, welches sich international zur Beschreibung einer sexuellen Dysfunktion verminderten sexuellen Verlangens durchgesetzt hat. Im ICD 10 werden sexuelle Funktionsstörungen, die nicht durch eine organische Störung oder Krankheit verursacht werden unter F 52.- zusammengefasst. Mangel oder Verlust von sexuellem Verlangen ist als F 52.0 kodiert. Am 1.1.2022 ist der neue ICD-11 in Kraft getreten, der derzeit nur in einer deutschen Entwurfsfassung vorliegt. Hier ist die Dysfunktion verminderten sexuellen Verlangens durch das Fehlen oder die deutliche Verringerung des Verlangens oder der Motivation zu sexuellen Aktivitäten gekennzeichnet, was sich durch eine der folgenden Eigenschaften äußert: 1) vermindertes oder fehlendes spontanes Verlangen (sexuelle Gedanken oder Fantasien); 2) vermindertes oder fehlendes reaktives Verlangen auf erotische Reize und Stimulation; oder 3) Unfähigkeit, das Verlangen oder Interesse an einer einmal begonnenen sexuellen Aktivität aufrechtzuerhalten. Das Muster des verminderten oder fehlenden spontanen oder reaktiven Verlangens oder der Unfähigkeit, das Verlangen oder Interesse an sexueller Aktivität aufrechtzuerhalten, ist episodisch oder anhaltend über einen Zeitraum von mindestens mehreren Monaten aufgetreten und geht mit klinisch signifikantem Leiden einher. [79] Androgene sind u.a. für die Modulation des Sexualverhaltens relevant. Testosteron hat bei Frauen viele physiologische Wirkungen, welche direkt über seinen zellspezifischen Rezeptor, über nicht rezeptorvermittelte Wirkungen und durch die Umwandlung in 5 α -DHT und Estrogene vermittelt zustande kommen.

Interventionen bei symptomatischer Postmenopause

Verschiedene Interventionen sind für postmenopausale Beschwerden evaluiert worden. Nur Interventionen zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden, für die randomisierte Studien von mindestens 3 Monaten Dauer (90 Tage) publiziert wurden, sind in diesem Kapitel beschrieben.

Deutsche und internationale Leitlinien nennen zur Behandlung von VMS während der menopausalen Transition sowohl nicht-hormonelle, medikamentöse als auch nicht-medikamentöse beziehungsweise nicht-verschreibungspflichtige Optionen (siehe Tabelle 3.1). Zu letzteren liegen hinsichtlich der Verringerung von VMS häufig nur wenig Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vor. Überdies zeigte sich in den überwiegend kurzen (max. 12 Wochen) wenigen RCTs, dass diese nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen kaum wirksamer als Placebo sind, wobei der Placebo-Effekt bei VMS mit ca. 30-50% beträchtlich sein kann. [80] Dagegen konnten hormonelle Therapien (MHT) in RCTs eine stärkere Wirksamkeit hinsichtlich der Verringerung von VMS zeigen, um bis zu ca. 75- 80%. [77] Allerdings profitieren nicht alle Frauen von einer MHT. Auch Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Fezolinetant) sind mit 45% Reduktion der Frequenz und 64% Verminderung der Stärke von VMS nach jeweils 12 Wochen eine mögliche nicht-hormonelle Option.

Folgenden Patientinnen-Gruppen werden eher nicht-hormonelle Therapieoptionen empfohlen:

- Frauen mit Brustkrebs in der Anamnese oder mit einem erhöhten Risiko für Brustkrebs

- Frauen mit einem erhöhten Risiko für (oder vorliegend)
 - Koronare Herzkrankheit (KHK)
 - Venöse Thromboembolien (VTE)
 - Schlaganfall
- Frauen mit anderen Kontraindikationen für menopausale Hormontherapie (MHT)
- Frauen mit nicht akzeptablen Nebenwirkungen unter MHT

Darüber hinaus haben viele Frauen den Wunsch, Steroidhormone zu vermeiden.

Tabelle 3.1: Nicht-hormonelle Therapieoptionen für vasomotorische Beschwerden, zu denen Studiendaten vorliegen

<p>Phytoestrogene</p> <p>S-Equol-Derivate von Soja-Isoflavonen</p> <p>Phytopharmaka und Nahrungsergänzungsmittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ginseng • Johanniskraut • Chinesische Kräuter (TCM) • Cimicifuga racemosa; syn. Actaea racemosa (Cimicifuga) • Rotklee <p>Nicht-hormonelle, medikamentöse Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) • Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI) • Gabapentinoide • Clonidin • Oxybutynin 	<p>Lebensstilinterventionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsabnahme • Körperliche Aktivität/Bewegung • Vermeidung von Auslösern • Kühlungsmethoden <p>Nicht-medikamentöse Interventionen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Verhaltenstherapie • Achtsamkeitsbasierte Stressreduktion • Atemübungen • Tiefenentspannung • Klinische Hypnose • Yoga • Stellatumblockade • Akupunktur <p>(siehe auch Tabelle 3.2)</p>
---	--

3.1 Kognitive Verhaltenstherapie

In den britischen NICE-Guidelines von 2024 wird als mögliche nicht-medikamentöse Therapie die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) genannt. [81] Hierzu existieren Studien mit maximal 12 Wochen Interventionsdauer und maximal 6 Monaten Nach-Beobachtung. Speziell für vasomotorische Beschwerden wurden in den 3 dazu vorliegenden RCTs jedoch keine signifikanten Unterschiede für die Anzahl von Hitzewallungen gefunden. Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) wurden in der für diese Leitlinie erstellten Evidenzrecherche 3 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Anzahl der Hitzewallungen zeigten sich bei sehr niedriger bis moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz über alle Phasen des Klimakteriums hinweg keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit einer KVT und den jeweiligen Vergleichsgruppen zum Interventionsende und 5–6 Monate nach Interventionsende. In 2 RCTs wurde für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einer KVT gefunden. [26]

Für den kritischen Endpunkt depressive Symptome wurden 6 RCTs identifiziert. Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und Palpitationen lagen keine verwertbaren Daten vor. Zu KVT bei Depression wird auch auf Kapitel 9 (Stimmungsschwankungen und Depression) verwiesen. Für die Ergebnisse zu Frauen in der Postmenopause 6 Monate nach Interventionsende wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit niedrig beurteilt. [26] Bei Schlafstörungen hatte die KVT einen signifikant positiven Effekt. Zu unerwünschten Ereignissen wurden keine Daten gefunden. In den eingeschlossenen Studien kamen verschiedene Vergleichsgruppen sowie verschiedene Formen der KVT zum Einsatz, neben Einzel- und Gruppensitzungen wurden auch internetbasierte und Selbsthilfe-Therapien angewendet. [26]

Aus klinischer Sicht ist hohe Wirklatenz von KVT zu beachten, sowie die Verfügbarkeit der Intervention: die Verfügbarkeit von KVT in Präsenz ist limitiert, was den Einsatz einschränkt. – zu Online-Angeboten ist die Evidenz bisher äußerst begrenzt. Daher sind folgende Einschränkungen zu beachten: die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) kann erwogen werden, wenn zu einer depressiven Symptomatik vasomotorische Symptome hinzukommen. KVT ist primär zusätzlich zu anderen Therapieoptionen zu verordnen. Sie kommt jedoch auch in Frage, wenn andere Therapieoptionen kontraindiziert sind, oder wenn Patientinnen keine anderen Optionen anwenden möchten.

3.2. Entspannungsmethoden: Qi-Gong, Yoga und Akupunktur

In einem RCT (N=117) verbesserte ein 12-wöchiges Qi-Gong-Trainingsprogramm signifikant die Schwere menopausaler Symptome (Menopause Rating Scale), den Schlaf und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe ohne Intervention. Qi-Gong könnte eine nicht-medikamentöse Option zur Linderung klimakterischer Beschwerden sein. [82][83] S. a. Kap. 2 zu Yoga bei VMS und psychologischen Symptomen bei (auch) postmenopausalen Frauen, ebenso wie zu Akupunktur und verschiedenen Achtsamkeits- und Entspannungsmethoden.

3.3. Naturheilkundliche und komplementärmedizinische Interventionen: Isoflavone und Cimicifuga

Zu **Isoflavonen** existieren relativ viele Studien – vor allem zu Frauen in der Postmenopause. Für den Endpunkt gesundheitsbezogenen Lebensqualität fand sich erst nach 24 Monaten ein signifikant positiver Effekt für Isoflavone. Die Studien mit Frauen in allen menopausalen Phasen haben eine sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit. [35] In der Postmenopause findet sich kein Effekt von Isoflavonen in Bezug auf depressive Symptome. Beim Endpunkt Schlafstörungen zeigten die Isoflavone nur in der Postmenopause einen signifikant positiven Effekt. [35] Zwischen den eingesetzten Isoflavonen gab es Unterschiede bezüglich der Herkunft (z. B. Soja oder Rotklee), Darreichungsform, täglichen Dosis sowie der Anwendungsdauer. Aufgrund der unzureichenden Datenlage wird für postmenopausale Frauen im Z.n. Hormon-abhängigem Mamma- oder Endometrium-Karzinom und für aktuell Erkrankte mit diesen Diagnosen die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit isolierten Isoflavonen nicht empfohlen. Sie könnten auf der Basis der NICE-Empfehlung Johanniskraut erhalten. [81]

Die pathophysiologischen Mechanismen von **Cimicifuga** (*Actaea racemosa*; Traubensilberkerze) passen zu den klinischen Wirkungen, da tonisch hohes LH als mitverantwortlich für Hitzewallungen gilt und die Downregulation von erhöhtem LH somit klinisch mildernd wirken kann, daneben können Dopamin- und GABA-erge Wirkungen von Cimicifuga psychisch beruhigend und schlaffördernd wirken. In der Evidenzrecherche des IQWiG wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen Cimicifuga-Präparate mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 2,5 mg/Tag im Vergleich zu Placebo verwendet wurden. Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden wurden 2 RCT identifiziert. Über alle Phasen des Klimakteriums hinweg zeigte sich nach einer Interventionsdauer von 3 bis 6 Monaten bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil für Frauen unter Behandlung mit Cimicifuga racemosa verglichen mit einer Gabe eines Placebos. Bezogen auf die subjektiv empfundene Beeinträchtigung durch vasomotorische Beschwerden zeigte sich bei Frauen in der Postmenopause nach einer Interventionsdauer von 6 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen, bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz. [36]

3.4. Weitere Phytotherapeutika: Chinesische Medizin (CHM), Johanniskraut und Salbei

Generell zeigten die gefundenen Metaanalysen zu CHM eine hohe Heterogenität hinsichtlich der verwendeten Kräuter und weiterer Studienparameter. Daher und aufgrund methodischer Mängel vieler Einzelstudien sind die Ergebnisse als eingeschränkt zu bewerten. Insgesamt liegen wenig Daten zur Sicherheit der CHM vor. Ein Cochrane Review (22 Studien, 2.902 peri- und postmenopausale Frauen, 91 unterschiedliche Kräuter) konnte nicht zeigen, dass CHM vasomotorische Beschwerden wirksamer lindern als Placebo. In einer Metaanalyse zu CHM bei postmenopausaler Hypertonie zeigte die Kombination aus CHM und Antihypertensiva Vorteile hinsichtlich des Blutdrucks, postmenopausaler Symptome, Lebensqualität und Hormonwerten. Nach den Ergebnissen einer weiteren Metaanalyse bieten CHM Vorteile in Bezug auf die Knochendichte, wobei das Eintrittsalter und die Zeitdauer seit der Menopause die Wirkung beeinflussten. Die Datenlage zu Johanniskraut und chinesischen Kräutern zur Verringerung der Symptomatik bei postmenopausalen Frauen und weiteren phytotherapeutischen Therapiemethoden bei symptomatischer Postmenopause ist nicht ausreichend, um Empfehlungen geben zu können.

Ein systematischer Review mit Metaanalyse (4 RCT mit hoher Heterogenität, 310 postmenopausale Frauen) fand in **einer** Studie von 3 Monaten Dauer mit 66 postmenopausalen Patientinnen [84] eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von Hitzewallungen unter **Salbei** vs. Placebo – aber nicht bezüglich der Schwere der Beschwerden.

In der klinischen Praxis werden je nach Stärke der Beschwerde-Symptomatik u.U. bis zu 3 der komplementärmedizinischen Therapie-Modalitäten kombiniert begonnen, und nach Besserung reduziert (step-down-Konzept), oder einzeln begonnen und bei fehlender Besserung durch Kombination ergänzt (step-up-Konzept). Zu diesem Vorgehen gibt es praktische Erfahrungen, jedoch keine publizierte Evidenz. Zudem stehen mehrere Präparate zur Verfügung, deren Sicherheit ungewiss ist. Verschiedene Zubereitungen können variieren und es wurden Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berichtet.

Tabelle 3.2 Zusammenfassung Naturheilkundliche und Komplementärmedizinische Interventionen bei symptomatischer Postmenopause [41][85] [86] [87][88][89][90][91][92][93][94][95][82][83]

Pflanze (lat. Name)/Intervention	Studien (Autor, Jahr, Design)	Teilnehmende	Dosierung & Dauer	Wirkung (positive Effekte)	Nebenwirkungen	Studiendauer < 3 Monate / 12 Wochen	Studiendauer ≥ 3 Monate / 12 Wochen
Bockshornklee (Trigonella foenum-graecum)	Shamshad Begum 2016, RCT	88	1000 mg/Tag, 90 Tage	↑ Estradiol (120 %), ↓ menopausale Symptome, Hitzewallungen	keine berichtet		X
Chinesische Kräuter (TCM)	Zhu et al. 2016, CR (22 Studien); Xiong et al. 2019, MA (39 RCTs)	2902; 3823	Heterogene Dosierungen & Dauern	Keine Wirkung; in Kombination mit blutdrucksenkender Medikation: ↓ postmenopausale Hypertonie	nicht ausreichend berichtet	X	X
Erd-Burzeldorn (Tribulus terrestris)	De Souza 2016, RCT; Postigo 2016, RCT	36; 60	750 mg/Tag; 90–120 Tage	↑ sexuelles Verlangen, Lubrikation, Orgasmus, ↓ Schmerzen, ↑ Testosteron	selten, günstiges Sicherheitsprofil		X
Fenchel (Foeniculum vulgare), Riesenfenchel (Ferula communis)	Ghazanfarpour 2018; Macri 2024 (RCTs)	60; 64	300 mg (30% Fenchel)/Tag für 90 Tage; Riesenfenchel 100 mg/Tag für 90 Tage	↓ menopausale Symptome; Riesenfenchel: ↓ klimakterische Symptome, ↑ Sexualfunktion, metabolische Effekte	meist keine, keine negativen Effekte auf Gerinnung		X
Ginseng (Panax ginseng)	Lee 2016, MA (10 RCTs)	925	200 - 3000 mg täglich; 2 bis 16 Wochen	einzelne RCTs: ↓ Hitzewallungen, ↑ Wohlbefinden; meist keine Effekte	begrenzte Evidenz, hohes Bias-Risiko	4	6
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Liu et al. 2014, MA (2 RCTs)	147; 80	300mg; 8-12 Wochen	↓ Hitzewallungen; ↓ depressive Symptomatik	keine berichtet; gastrointestinale Beschwerden (z.B. Verstopfung); Lethargie	1	1
Kwoa-Krua Wurzel (Pueraria mirifica)	Warinsiruk 2022; Suwanves 2017; Manonai 2007, RCTs	66; 82; 71	Vaginalgel 6%, 12 Wochen; oral 20–50 mg/Tag, 24 Wochen	↑ Vaginalreifungsindex, ↓ Trockenheit & Dyspareunie, ↑ Vaginalgesundheitsindex	keine Unterschiede zu Placebo; weniger wirksam als Östrogencreme		X
Salbei (Salvia officinalis)	Moradi et al. 2023, MA (4 RCTs)	310	280mg/100mg täglich 1 Kapsel für 8 oder 4 Wochen; 3 Kapseln für 3 Monate	↓ Häufigkeit Hitzewallungen	nicht berichtet; keine beobachtet	3	1
Sukkulenter Zimmerwein (Cissus quadrangularis)	Benjawan 2022, RCT	108	1,2–1,6 g/Tag, 24 Wochen	↓ Knochenumbau-Marker (P1NP), keine Änderung Knochendichte	keine berichtet		X
QiGong	Carcelén-Fraile et al., 2022; 2023; RCT	117	2x60 Min Sitzungen; 12 Wochen	↑ gesundheitsbezogene Lebensqualität, ↑ psychische Gesundheit (Änglichkeit, Depressivität), ↑ Schlaf, ↓ menopausale Beschwerden	keine berichtet		X

Anmerkung: RCT = randomisiert kontrollierte Studie; MA = Metaanalyse, CR = Cochrane Review; ↑ = erhöht, ↓ = verringert;

3.5 Nicht-hormonelle medikamentöse Therapien

Zu nicht-hormonellen, medikamentösen Therapien liegt nach einer Cochrane Meta-Analyse Evidenz dazu vor, dass SSRIs und SNRIs, Clonidin and Gabapentin sowohl die Zahl, als auch den Schweregrad von Hitzewallungen vermindern können.[96] Die Akzeptanz dieser Medikationen ist bei peri- und postmenopausalen Frauen ohne psychische Erkrankung jedoch gering, nicht nur aufgrund von Nebenwirkungen (u.a. Müdigkeit, Übelkeit, Mundtrockenheit). Für dieses Leitlinien- Update wurden auf AWMF-vermittelten Antrag der Leitlinien-Gruppe beim Bundesgesundheitsministerium Evidenzberichte zu SSRIs und SNRIs, Clonidin and Gabapentin in Auftrag gegeben. [45][44][97] In den US-amerikanischen Leitlinien zur Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden wird Clonidin nicht mehr aufgeführt.[98]

3.5.1 Selektive Serotonin/bzw. Neoradrenalin Reuptake Inhibitoren SSRI's/SNRI's

In diesem Abschnitt zu Kapitel 3 sind Therapieeffekte zu Frauen in der Postmenopause ohne mindestschwere depressive Symptome zu Studienbeginn im Fokus. Weitere grundsätzliche Überlegungen zur Ergebnisinterpretation sind in Kapitel 2 dargelegt, zudem wird auch auf das Kapitel Depression dieser Leitlinie verwiesen.

SSRIs und SSNRIs sind laut Fach- und Gebrauchsinformation sowie Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie in Deutschland nicht für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden zugelassen. Die Evidenzdarstellung erfolgte auf expliziten Wunsch der Leitliniengruppe. Es wurden 9 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Frauen in der Postmenopause und 14 RCTs mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig 1 der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren berücksichtigt. 4 RCTs berichteten auch Subgruppenergebnisse zu verschiedenen Phasen des Klimakteriums und somit zu Frauen in der Perimenopause. In den berücksichtigten RCTs wurden sowohl SSRIs als auch SSNRIs eingesetzt. Nicht eingesetzt wurden: Duloxetin, Fluvoxamin und Milnacipran. Beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für Frauen in der Postmenopause und in allen Phasen der Menopause ein signifikanter Vorteil für die SSRI. Den statistisch signifikanten Vorteilen einer Behandlung mit einem SSRI oder einem SSNRI im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung stehen jedoch statistisch signifikante Nachteile für Frauen in der Postmenopause und über alle Phasen des Klimakteriums hinweg in Bezug auf den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse) gegenüber. [44]

Bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (1 RCT) lag bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den Vergleich SSNRI vs. Placebo zu einem späten Messzeitpunkt vor (Interventionsende: 9 Monate). Für den kritischen Endpunkt depressive Symptome wurden insgesamt 7 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Depression zeigte sich in der Teilpopulation der Frauen in der Postmenopause ohne mindestschwere depressive Symptome zu Studienbeginn (4 RCTs) bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit einem SSRI gegenüber der Behandlung mit Placebo zu einem späten Messzeitpunkt (1 RCT, Interventionsende: 9 Monate).

Bezogen auf das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Palpitation(en) lagen bei hoher, bzw. niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Postmenopause 3 RCTs; Vergleich: jeweils SSRI oder SSNRI vs. Placebo, Beobachtungsdauer: 2–9 bzw. 2–12 Monate). [44]

3.5.2 Gabapentin, Pregabalin und Clonidin

Insgesamt wurden in der Evidenzrecherche des IQWiG 9 Studien zur Behandlung mit Gabapentin identifiziert. In diesen waren verwertbare Daten zu 4 kritischen und 2 wichtigen Endpunkten enthalten. Zu dem kritischen Endpunkt GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz) wurden in keiner Studie verwertbare Daten berichtet. Zu den wichtigen Endpunkten Arthralgie und Burn-out-Syndrom lagen keine Daten vor. Zum Wirkstoff Pregabalin wurden keine Studien eingeschlossen. [45] Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (Hitzewallungen, Schweißausbrüche) wurden insgesamt 5 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Anzahl der Hitzewallungen pro Tag zeigte sich nach 24 Wochen bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Postmenopause ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Gabapentin gegenüber einer Behandlung mit Placebo (1 RCT). Bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zeigte sich über alle Phasen des Klimakteriums und alle Zeitpunkte (bis 24 Wochen nach Behandlungsbeginn) ein statistisch signifikanter Nachteil einer Behandlung mit Gabapentin gegenüber einer Behandlung mit Placebo (8 RCTs). Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen über alle Phasen des Klimakteriums (6 RCTs) über alle Zeitpunkte (bis 24 Wochen nach Behandlungsbeginn) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Gabapentin und einer Behandlung mit Placebo. [45] Aus klinischer Sicht ist die Behandlung mit Gabapentin keine primäre oder Standardtherapie für VMS, die Akzeptanz bei betroffenen Frauen ist in der klinischen Praxis gering. Für Pregabalin und Clonidin ist die Studienlage sehr begrenzt, in der Evidenzrecherche des IQWiG wurden zum Wirkstoff Pregabalin keine Studien eingeschlossen.

Für Clonidin waren nur Daten aus zwei Studien mit jeweils 15 Teilnehmerinnen in der Interventionsgruppe (insgesamt 30 TN) verfügbar. Bei dem Endpunkt vasomotorische Symptome (VMS) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Clonidin bei der Frequenz von Hitzewallungen pro Tag und bei der Intensität der Hitzewallungen (niedrige Vertrauenswürdigkeit aufgrund älterer Studien). [97] In den US-amerikanischen Leitlinien zur Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden wird Clonidin nicht mehr aufgeführt. Es ist nicht für die Behandlung von vasomotorischen Symptomen zugelassen.

3.6 Menopausale Hormontherapie (MHT) bei vasomotorischen Beschwerden

3.6.1 Estrogen-Therapie (ET) und kombinierte Estrogen-Progestin-Therapie (EPT)

Estrogen-Therapie (ET) und Estrogen-Progestin-Therapie (EPT) sind zur Behandlung von VMS bei Frauen in der Postmenopause zugelassene Medikamente. Die Wirksamkeit der Therapie gegen VMS ist für die verschiedenen Präparate in den Zulassungsstudien belegt worden, sowohl für eine orale als auch für eine transdermale Anwendung. Ein systemischer Review zeigte eine signifikante Reduktion der wöchentlichen Anzahl von Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo. Hierbei zeigte sich eine vergleichbare Effektivität sowohl für transdermale (Gel und Pflaster) als auch für orale Anwendung. Die Unterschiede zwischen den Applikationsformen waren nicht signifikant. Brustspannen und atypische vaginale Blutungen waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Estrogenanwenderinnen. [99] Der Einfluss der gleichzeitigen Anwendung von Gestagenen (inklusive mikronisiertem) Progesteron (zyklische und kontinuierliche Behandlungsschemata) auf die Effektivität der Therapie hinsichtlich VMS konnte nicht bestimmt werden.

Ein Umbrella-Review aus dem Jahr 2021 zeigte ebenfalls durchweg statistisch signifikante Effekte einer MHT auf vasomotorische Beschwerden, wobei nicht zwischen peri- und postmenopausalen Frauen unterschieden wurde und auch keine Unterscheidung bzgl. eines Gestagenzusatzes erfolgte. In 9 Studien bei 1.104 Frauen lag das relative Risiko (RR) zur Häufigkeit von VMS unter MHT bei 0.43 (95% CI 0.33 to 0.57, $p < 0.001$), für den Schweregrad der Hitzewallungen war in 7 Studien mit 503 Frauen das RR 0.29 (95% CI 0.17 - 0.50, $p = 0.002$). [100] Die Gesamtqualität der einbezogenen systematischen Übersichtsarbeiten wurde von den Autoren dieses Umbrellareviews (indem noch eine Reihe weiterer Auswirkungen einer MHT untersucht wurden) für den Effekt auf VMS als gut (robust) eingestuft. Eine weitere Meta-Analyse inkludierte fünfzehn randomisierte kontrollierte Studien ($n = 27.715$) zur Bewertung der Wirkung verschiedener MHT auf die Schlafqualität bei postmenopausalen Frauen. Eine MHT verbesserte die subjektive Schlafqualität in 12 dieser Studien, wobei dies für 17 β -Estradiol und CEE zutrif, nicht hingegen für Estradiol-Valerat. Darüber hinaus waren transdermale Therapien vorteilhafter als orale, insbesondere bei gleichzeitiger Verwendung von mikronisiertem Progesteron. Ein eindeutiger Zusammenhang des Effekts auf den Schlaf mit der Verbesserung von VMS wurde in dieser Studie nicht explizit untersucht. [101]

3.6.2 Progesteron-Mono-Therapie

Progesteron Mono-Therapie bei menopausalen Frauen zeigte bei einer Metanalyse aus 9 randomisierte kontrollierte Studien mit 388 Teilnehmern (davon 8 Studien an postmenopausale Frauen) für den Vergleich zwischen Placebo und mikronisiertes Progesteron (MP) eine Verbesserung verschiedener Schlafparameter (Messung durch Polysomnographie) durch MP auf die Einschlafzeit, auf die Gesamtschlafzeit (nur in 5 der Studien), auf die Schlaffeffizienz (nur in 5 der Studien). Die selbst berichteten Schlafergebnisse verbesserten sich in den meisten Studien. Die gleichzeitige Verabreichung von Estradiol und die Verbesserung der vasomotorischen Symptome schränken die Schlussfolgerungen in einigen Studien ein. [102] Eine randomisierte Studie an postmenopausalen Frauen zeigte einen signifikanten Effekt auf VMS durch 300 mg Progesteron ($n=75$) versus Placebo ($n=58$). [103]

3.6.3 Bioidentische Hormone (BHT)/"compounded" bioidentische Hormone

Ein Cochrane Review von 2016 wertete 23 RCTs mit 5.779 Teilnehmerinnen aus, in denen sogenannte „bioidentische Hormone“ (unopponiertes 17-beta-Estradiol) oral, als Pflaster, als Gel oder intranasal mit entweder Placebo oder konjugierten equinen Estrogenen (CEE) verglichen wurden. Es zeigte sich bei niedriger bis moderater Evidenz ein Vorteil gegenüber Placebo in der Besserung der Beschwerden, sowie eine höhere Raten von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, vaginalen Blutungen, Brustempfindlichkeit und Hautreaktionen unter BHT. [104]

Langzeit-Outcomes für BHT hinsichtlich des Risikos für Herzinfarkt, Schlaganfall und Brustkrebs sind bisher nicht verfügbar, im Gegensatz zu CEE, die in der WHI-Studie bei Frauen nach Hysterektomie verwendet wurden. Alle Frauen mit Uterus sollen eine ein Progestin (Gestagen) erhalten, da unopponierte Estrogentherapie mit endometrialer Hyperplasie assoziiert ist und mit einem erhöhten Risiko für Endometriumkarzinom (siehe Kap. 10 und Empfehlung 10.4). [104] Ein systematischer Review zu cBHT von 2022 berichtete zu 29 RCTs mit insgesamt 1800 Teilnehmerinnen und sehr unterschiedlichen Inhaltsstoffen (u.a. compounded Progesteron, Estriol, vaginales Testosteron) und extrem heterogener Anwendung (z.T. 2 x

wöchentlich) und Dauer (häufig < 3 Monaten). Nur 4 der 29 Studien hatten eine Follow-Up-Dauer von 1 Jahr, alle anderen kürzer. Daten zur Sicherheit können daraus nicht abgeleitet werden. [105]

3.7 Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten (NK-Rez.-A.) bei vasomotorischen Beschwerden

Vor dem Hintergrund der seit einigen Jahren erkannten Zusammenhänge zwischen der Thermoregulation und KNDy-Neuronen haben sich alternative therapeutische Perspektiven eröffnet. Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonisten (NK3R-Antagonisten) blockieren die Signalwege zwischen den KNDy-Neuronen und dem Thermoregulationszentrum des Hypothalamus. So können sie eine Aktivierung der Wärmeabgabereignisse abschwächen.

In Deutschland wurde der NK3R-Antagonist Fezolinetant auf der Basis von vier Phase-III-Studien 2023 zugelassen. Postmenopausale Frauen von 40 bis 65 Jahren mit mindestens sieben mittelschweren/schweren Hitzewallungen pro Tag waren im Mittel seit über 5 Jahren postmenopausal und wurden Placebo-kontrolliert mit Fezolinetant behandelt. Die VMS-Häufigkeit verminderte sich um 64% nach 12 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert, in der Placebogruppe betrug die Verminderung 45% nach 12 Wochen. Bezogen auf die tägliche Frequenz der Hitzewallungen waren gegenüber Placebo täglich zwischen 1,82 und 2,55 weniger Hitzewallungen aufgetreten, der Schweregrad war 0,15 bis 0,29 geringer als unter Placebo. Als Nebenwirkungen wurden Kopfschmerzen, Blutzucker-Erhöhungen sowie Leberwert-Erhöhungen beobachtet. [106][107][108][109] Die Wirkung bei perimenopausalen Frauen mit starken Estrogenschwankungen muß noch erprobt werden. In der DAYLIGHT-Studie zu dem NK3R-Antagonisten Fezolinetant wurden speziell Frauen untersucht, die sich gegen eine Hormontherapie entschlossen hatten (37,2%), eine MHT abgebrochen hatten (15,3%), Risikofaktoren aufwiesen (36,5%) oder bei denen eine Kontraindikation vorlag (11,1%). Die Zahl der Hitzewallungen nahm in dieser Studie über 24 Wochen bei der Gesamtheit der Teilnehmerinnen von 8,1 um 1,93 täglich auf 6,2 ab, die Stärke der Beschwerden verminderte sich um 39%, und die Schlafstörungen verminderten sich auf einer Skala von 7 auf 4,5). Eine gesonderte Auswertung für die 11% der Teilnehmerinnen mit Kontraindikationen gegen MHT (z.B. Mamma-Karzinom) wurde bislang nicht publiziert. [110][111]

Seit Mitte November 2025 ist mit Elinzanetant ein zweiter Neurokinin-Rezeptorantagonist in der EU zugelassen worden. Elinzanetant wirkt dual als Neurokinin-1 und -3-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Beschwerden, die mit den Wechseljahren in Verbindung stehen oder die durch eine antihormonelle Brustkrebstherapie verursacht werden. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen von vier Phase-III-Studien (OASIS 1 bis 4). OASIS-1 und -2 untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant (120 mg einmal täglich über 26 Wochen) bei 396 bzw. 400 postmenopausale Frauen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren. Nach 12-wöchiger Behandlung war die durchschnittliche Anzahl der täglichen mittelschweren bis schweren Hitzewallungen bei den Frauen in der Elinzanetant-Gruppe stärker als in der Placebo-Gruppe zurückgegangen. Frauen unter Elinzanetant berichteten über eine stärkere Verbesserung der Schwere der Hitzewallungen, der Schlafstörungen und der Lebensqualität im Zusammenhang mit der Menopause. [112] [113][114] Die Langzeitstudie OASIS-3 zeigte, dass die Wirkung von Elinzanetant zur Verringerung der Häufigkeit von vasomotorischen Symptomen mindestens 50 Wochen anhielt. [115]

OASIS-4 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Elinzanetant bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem (HR+) Brustkrebs oder erhöhtem Risiko dafür unter einer endokrinen Therapie mit Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitoren. Es wurden insgesamt 474 Patientinnen randomisiert und über 52 Wochen mit Elinzanetant oder Placebo behandelt. Optional konnte die Elinzanetant-Gabe weitere 2 Jahre fortgesetzt werden bei Frauen, die eine endokrine Therapie zur Behandlung von Brustkrebs erhielten. Nach 12-wöchiger Behandlung war die Anzahl der täglichen mittelschweren bis schweren Hitzewallungen bei den Frauen unter Elinzanetant um 7,8 zurückgegangen gegenüber 4,2 bei den Frauen in der Placebo-Gruppe. Diese Wirkung von Elinzanetant hielt mindestens 50 Wochen an. Auch in dieser Studie berichteten Frauen unter Elinzanetant über eine größere Verbesserung der Schlafstörungen und der menopausenbedingten Lebensqualität. [46] Die onkologische Sicherheit ist nach diesem relativ kurzen Zeitraum noch nicht bewiesen. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse mit beiden NK-Inhibitoren enthielt 7 RCTs mit 4.087 Frauen. Unter beiden Medikamenten zeigten sich eine geringere Frequenz und Intensität von VMS, sowie verbesserte Schlafqualität. [116]

3.8 Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS) verursacht durch eine adjuvante endokrine Therapie

Die Nebenwirkungen von adjuvanten endokrinen Therapien unterscheiden sich, sowohl aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie auch wegen ihres Einsatzes teilweise in unterschiedlichen Lebensphasen. Unter Tamoxifen werden Hitzewallungen (vasomotorische Beschwerden), Thrombosen und Blutungsstörungen öfter berichtet, wohl auch, weil diese Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen angewandt werden kann. Tamoxifen besetzt im Brustgewebe den Estrogenrezeptor (ER) und führt zu einer Konformationsänderung des ER-Komplexes mit nachfolgend veränderter Aktivierung, bzw. Suppression an der intrazellulären DNA, daher schützt es das Brustgewebe vor endogenem Estradiol. Es wirkt an der Brust als Estrogen-Antagonist, am Endometrium hingegen Estradiol-Agonistisch. Daher werden verhältnismäßig öfter jüngere Patientinnen (noch vor der Post-Menopause) mit Tamoxifen behandelt. Demgegenüber vermindern Aromatase-Inhibitoren (AI) im Fettgewebe postmenopausaler Frauen die Bildung von Estrogenen aus Androgenen durch das Enzym Aromatase. Bei noch nicht postmenopausalen Frauen hingegen können AI zu einer Stimulation der Ovarien mit erhöhten Estradiolspiegeln führen. Unter AIs werden als Nebenwirkungen mehr Muskel- und Gelenkschmerzen, Schleimhaut-Trockenheit und Dyspareunie berichtet. [117] Dies liegt auch daran, dass AI erst bei sicher postmenopausalen Patientinnen als Monotherapie angewandt werden dürfen, in der Prä- und Perimenopause jedoch nur in Kombination mit GnRH-Analoga, welche die Ovarialfunktion supprimieren und dort einen Estrogen-Entzug bewirken, Verwendung finden dürfen. U.a. nach AI-Therapie kann es bei fortgeschrittener Mammakarzinom-Erkrankung bei bis zu 40% zu erworbenen Mutationen des Estrogen-Rezeptor-Gens (ESR1) kommen, was zu Resistenzen gegen endokrine Therapien führen kann und estrogenunabhängigem Tumorwachstum. In diesen Situationen wurden und werden Selektive Estrogen-Rezeptor-Degrader (SERDs) wie Fulvestrant intramuskulär und neuerdings Elacestrant (oral) eingesetzt. Sie verhindern intrazellulär die Dimerisierung von Estrogenrezeptoren und beschleunigen damit deren Abbau. Unter diesen Therapien kommt es in ca. 11% zu Hitzewallungen.

Hinsichtlich komplementärmedizinischer Therapieansätze sollten Frauen, die komplementäre Therapien für Wechseljahresbeschwerden ausprobieren möchten, nach den britischen NICE-Guidelines dazu beraten werden, dass die Sicherheit, Qualität und Reinheit der Bestandteile in nicht von Arzneimittelbehörden zugelassenen Präparaten unbekannt sein können. Speziell Frauen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte oder mit einem hohem Risiko dafür, sollten informiert werden, dass obwohl es einige Hinweise darauf gibt, dass Johanniskraut helfen kann, vasomotorische Symptome im Zusammenhang mit den Wechseljahren zu lindern, Unsicherheit über die angemessene Dosierung, die Dauer der Wirkung, und die Unterschiede in der

Art und Wirksamkeit der Präparate bestehen. Daneben könnte die Einnahme zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln insbesondere der Wirkungsabschwächung von Tamoxifen, Antikoagulanzen und Antikonvulsiva führen. [118]

Auch für Isoflavone oder Traubensilberkerze (*Cimicifuga*), welche die vasomotorischen Symptome im Zusammenhang mit der Menopause lindern können, stehen mehrere Präparate zur Verfügung, deren Sicherheit ungewiss ist. Verschiedene Zubereitungen können variieren und es wurden Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berichtet wurden. Die pathophysiologischen Mechanismen von *Cimicifuga* passen insofern zu den klinischen Wirkungen, als tonisch hohes LH als mitverantwortlich für Hitzewallungen gilt und die Downregulation von erhöhtem LH somit klinisch mildernd wirken kann, daneben können Dopamin- und GABA-erge Wirkungen von *Cimicifuga* psychisch beruhigend und schlaffördernd wirken.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage für postmenopausale Frauen im Z.n. Hormon-abhängigem Mamma- oder Endometrium-Karzinom und für aktuell Erkrankte mit diesen Diagnosen wird die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln mit isolierten Isoflavonen nicht empfohlen. Sie könnten auf der Basis der NICE-Empfehlung Johanniskraut erhalten. [81]

Die Tatsache, dass zu vielen Therapie-Ansätzen in der Gruppe der Vergleichstherapien keine konklusive Evidenz vorliegt, liegt unter anderem an der Nicht-Linearität der zugrundeliegenden Beschwerdesymptomatik, dem teilweise hohen Placebo-Effekt, sowie an der unterschiedlich starken Ausgangs-Beschwerde-Symptomatik.

3.9 Testosterontherapie in der Postmenopause

Ein im Jahr 2019 publizierter systematischer Review mit Metaanalyse der Daten von 36 randomisierten kontrollierten Studien zeigte, dass Testosteron bei postmenopausalen Frauen in Dosierungen, die zu Testosteronkonzentrationen im physiologischen Bereich prämenopausaler Frauen führen, im Vergleich zu Placebo oder einer anderen Vergleichstherapie (Estrogene mit oder ohne Gestagen) die sexuelle Funktion signifikant verbessert: sexuelles Verlangen/sexual desire (*Standardisierte Mittelwertdifferenz* (SMD) 0.36, 95 % CI 0.22 bis 0.50); Frequenz zufriedenstellender sexueller Ereignisse/satisfactory sexual event frequency (mittlere Differenz 0.85, 95 % CI 0.52 bis 1.18), sexuelles Vergnügen/pleasure (mittlere Differenz 6.86, 95 % CI 5.19 bis 8.52, Erregung/arousal (SMD 0.28, 95 % CI 0.21 bis 0.35), Orgasmus/orgasm (SMD 0.25, 95 % CI 0.18 bis 0.32), sexuelle Ansprechbarkeit/responsiveness (SMD 0.28, 95 % CI 0.21 bis 0.35) und Selbstbewusstsein/self-image (mittlere Differenz 5.64, 95 % CI 4.03 bis 7.26) sowie verminderte sexuelle Sorgen/sexual concerns (mittlere Differenz 8.99, 95 % CI 6.90 bis 11.08) und Disstress/distress (SMD -0.27, 95 % CI -0.36 bis -0.17) waren die beobachteten Verbesserungen. [119]

Von 2006-2012 war in Deutschland ein speziell für Frauen konzipiertes niedrig dosiertes 300 µg Testosteron Pflaster verfügbar. 2012 wurde die Genehmigung für die Marktzulassung des Pflasters auf Antrag des Herstellers aus kommerziellen Gründen freiwillig von der EMA zurückgezogen. Derzeit ist in Deutschland kein speziell für Frauen zugelassenes Testosteronpräparat verfügbar. Lediglich Australien und in England ist eine Testosteroncreme für Frauen (5 mg transdermal täglich als Startdosis) zur Therapie von HSDD bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Die zur Therapie des Hypogonadismus bei Männern zugelassenen Testosteron Präparate sind für Frauen zu hoch dosiert, und kommen für die Anwendung bei Frauen nicht infrage.

Wird Testosteron transdermal in Dosierungen angewandt, welche zu Testosteronspiegeln führen, die den physiologischen Testosteronkonzentrationen prämenopausaler Frauen entsprechen, wurden keine signifikanten Effekte auf andere Endpunkte festgestellt, unter anderem Knochendichte, Körperkomposition und Muskelkraft, Kognition, depressive Stimmung und Psychological general wellbeing Index Scores. [119] Aufgrund der mangelnden Evidenz bzw. fehlender aussagekräftiger klinischer Studien kann derzeit keine Empfehlung für den Einsatz von Testosteron außerhalb der Indikation HSDD gegeben werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Mammakarzinome und kardiovaskuläre Erkrankungen sind im Rahmen der klinischen Studien nicht beobachtet worden, sofern Testosteron transdermal in Dosierungen angewandt wurde, welches physiologische Testosteronkonzentrationen auf dem Niveau prämenopausaler Frauen zur Folge hatte. Im Hinblick auf die Endometriumdicke und die mammografische Dichte zeigten sich keine signifikanten Veränderungen. Eine 4-jährige offene Verlängerung von zwei 6-monatigen klinischen Studien mit einem transdermalen Testosteronpflaster in einer Dosierung von 300 µg/Tag bei 967 Frauen mit Oophorektomie, die gleichzeitig mit Estrogen behandelt wurden, zeigte keinen Anstieg der Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. [120] Die bisher veröffentlichten RCTs waren jedoch weder groß, noch lang genug, um die Auswirkungen einer Testosterontherapie auf die kritischen Endpunkte kardiovaskulärer Ereignisse, Risiko für Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinom sowie kognitive Gesundheit, Stimmung und muskuloskeletale Gesundheit eindeutig beurteilen zu können.

Die vorhandenen Daten zeigen, dass oral verabreichtes Testosteron das Lipidprofil negativ beeinflusst, während eine transdermale Therapie diesen Effekt nicht hat. Insgesamt war die Testosteronbehandlung, mit einer geringen, aber signifikanten Gewichtszunahme verbunden. Testosteron kann in Dosierungen, die zu Testosteronkonzentrationen im physiologischen Bereich prämenopausaler Frauen führen, mit einer geringen Zunahme von Akne und einer vermehrten Behaarung führen, nicht jedoch zu einer Vergrößerung der Klitoris oder einem Tieferwerden der Stimme. [121][119][122]

Das Global Consensus Position Statement der International Menopause Society aus dem Jahr 2019 [121] und die Leitlinie der International Society for the Study of Women's Sexual Health aus dem Jahr 2021 [122] zur Nutzung einer systemischen Testosterontherapie für Frauen werden international als Grundlage für die Verordnung genutzt. Aus Sicht der Autoren kann transdermales Testosteron bei postmenopausalen Frauen, in Dosierungen die zu Testosteronkonzentrationen im physiologischen Bereich prämenopausaler Frauen führen, zur Therapie von HSDD (Hypoactive sexual Desire Disorder)/Dysfunktion des sexuellen Verlangens mit oder ohne parallel durchgeführter HRT eingesetzt werden. Vor Einleitung einer Therapie mit Testosteron wird eine differenzierte Diagnostik als erforderlich angesehen. Andere Faktoren, die zur Entstehung von HSDD/einer Dysfunktion des sexuellen Verlangens beigetragen haben könnten, sollen differenziert evaluiert werden und vor Beginn einer Testosterontherapie angegangen werden. Ziel der Therapie sind Testosteronkonzentration im physiologischen Bereich prämenopausaler Frauen. Mangels eines zugelassenen Testosteronpräparates in Deutschland wird vereinzelt auf Magistral-Rezeptur mikronisiertes Testosteron in z.B. Liposomen Gel 0,3% hergestellt, mit dann 3 mg/Hub als Tagesdosis. Um das Risiko einer sekundären Exposition auf eine andere Person durch engen Hautkontakt zu minimieren, wird die Applikation auf die Wade oder eine Region, die von Kleidung bedeckt wird, empfohlen. Vor Beginn einer Therapie mit Testosteron, wird eine Bestimmung des Gesamt-Testosterons im Serum als sinnvoll angesehen. Die Leitlinie der International Society for the Study of Women's Sexual Health aus dem Jahr 2021 empfiehlt zusätzlich eine Bestimmung von SHBG. Als Hauptgründe für die Messung des Testosteronspiegels werden angegeben: [122]

(1) der Ausschluss von Frauen mit mittleren bis hohen Werten (je nach verwendetem Assay). Dies würde darauf hindeuten, dass die Androgenspiegel nicht mit den Symptomen der Patientin in Zusammenhang stehen.

(2) die Überwachung der Testosterontherapie, um supraphysiologische Werte und damit verbundene Nebenwirkungen eines Androgenüberschusses zu vermeiden

Es gibt keinen definitiven Testosteron-Grenzwert, um Frauen mit sexuellen Funktionsstörungen, einschließlich HSDD, zu identifizieren. Ein niedriger Testosteronspiegel lässt also keine Aussage darüber zu, ob die HSDD hiermit in Zusammenhang steht oder nicht. Weiterhin lässt sich anhand des Serum-Testosteronspiegels nicht voraussagen, ob eine Patientin auf die Testosteron Therapie ansprechen wird oder nicht. [122] Die klinischen Studien zeigen, dass die Wirksamkeit im Durchschnitt 6–8 Wochen nach Beginn der Therapie eintritt, viele Frauen verspüren jedoch bereits nach 4 Wochen eine Verbesserung. Die maximale Wirkung hinsichtlich des sexuellen Verlangens und zufriedenstellender sexueller Ereignisse tritt nach etwa 12 Wochen ein. Eine Verringerung der sexuellen Belastung ist nach etwa 4 Wochen zu beobachten, und die Belastung nimmt während der folgenden 5–6 Monate der Therapie weiter ab.

Die Leitlinie der International Society for the Study of Women's Sexual Health aus dem Jahr 2021 empfiehlt eine erneute Kontrolle des Gesamttestosterons etwa drei bis sechs Wochen nach Beginn der Therapie, um eine Titration zu ermöglichen und eine Überdosierung auszuschließen. Sofern die Dosis erhöht wird, empfiehlt die Leitlinie eine erneute Überprüfung des Gesamt-Testosteronspiegel und des klinischen Ansprechens innerhalb von sechs Wochen. [122]

3.10 MHT nach Endometrium-Ablation, LASH oder Hysterektomie wegen Endometriose oder Adenomyosis uteri

Endometriose ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie für Ovarial-, Mamma- und Schilddrüsen-Karzinom assoziiert, zudem mit Osteoporose. Menopausale Hormontherapie (MHT) ist indiziert, um vasomotorische und genitourinäre Symptome zu behandeln und zur Erhaltung der Knochengesundheit (Guideline der European Menopause and Andropause Society (EMAS)). Sowohl bei hysterektomierten, wie auch bei nicht-hysterektomierten Frauen mit Endometriose könnte kontinuierlich-kombinierte MHT sicherer sein, da das Risiko für Rezidive und eine maligne Transformation einer residuellen Endometriosis reduziert sein könnte. Estrogen-Mono-MHT sollte in dieser Patientinnengruppe vermieden werden, auch bei Frauen nach Hysterektomie. [123]

Konsentierter Empfehlung

DRAFT

3.1

Meditative Bewegungsformen wie Yoga (und Qi Gong) können zur Therapie von vasomotorischen und psychischen Symptomen sowie zur Verbesserung der Lebensqualität bei postmenopausalen Frauen eingesetzt werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Schwach

3.2

KVT kann zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden bei Frauen in der Postmenopause eingesetzt werden.

(1 Studie; Vertrauenswürdigkeit der Evidenz niedrig)

Online-Abstimmung: Ja 91%

Empfehlungsgrad 0

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Kognitive Verhaltenstherapie

Vergleichsintervention: Treatment as usual oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 7 Kritisch	Gemessen mit: Greene Climacteric Scale Skala: 0 — 62 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 76 Patienten und Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)	Differenz:	MD -9,22 kleiner (CI 95% -13,02 kleiner — -5,42 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ¹	KVT probably improves slightly gesundheitsbezogene lebensqualität
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: PSQI Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 213 Patienten und 3 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		MD -4,03 kleiner (CI 95% -4,57 kleiner — -3,49 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ²	KVT probably improves slightly Schlafstörungen.
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl der Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 83 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		MD 0,41 kleiner (CI 95% -1,17 kleiner — 0,35 kleiner)	Sehr niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für Bias ³	KVT may have little or no difference on vasomotorische Beschwerden (vms)
Fatigue 6 Wichtig	Gemessen mit: Fatigue Severity Scale Skala: 9 — 63 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 83 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		MD -4,12 kleiner (CI 95% -8,99 kleiner — 0,75 kleiner)	Sehr niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für Bias ⁴	We are uncertain whether KVT improves fatigue

1. **Risiko für Bias: keine. Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

2. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Heterogenität: $Q = 73.8$; $df = 2$; $p < 0.001$ Ein gepoolter Effekt ist bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar.. **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Die bedeutsame Heterogenität in der Metaanalyse führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da alle Studien einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehen eines Vorteils bezieht.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

3. **Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. . **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

4. **Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Randomisierung und Gruppenzuteilung waren unklar.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwach

3.3

Frauen in der Postmenopause kann KVT zur Behandlung von Schlafstörungen und zur Verbesserung gesundheitsbezogenen Lebensqualität angeboten werden

(1 Studie; Vertrauenswürdigkeit der Evidenz niedrig)

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0**Klinische Frage/ PICO**

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Kognitive Verhaltenstherapie

Vergleichsintervention: Treatment as usual oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität 7 Kritisch	Gemessen mit: Greene Climacteric Scale Skala: 0 — 62 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 76 Patienten und Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)	DRAFT Differenz:	MD -9,22 kleiner (CI 95% -13,02 kleiner — -5,42 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ¹	KVT probably improves slightly gesundheitsbezogene lebensqualität
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: PSQI Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 213 Patienten und 3 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		MD -4,03 kleiner (CI 95% -4,57 kleiner — -3,49 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ²	KVT probably improves slightly Schlafstörungen.
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl der Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 83 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		MD 0,41 kleiner (CI 95% -1,17 kleiner — 0,35 kleiner)	Sehr niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für Bias ³	KVT may have little or no difference on vasomotorische Beschwerden (vms)
Fatigue 6 Wichtig	Gemessen mit: Fatigue Severity Scale Skala: 9 — 63 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 83 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		MD -4,12 kleiner (CI 95% -8,99 kleiner — 0,75 kleiner)	Sehr niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für Bias ⁴	We are uncertain whether KVT improves fatigue

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
	Studien)				

- 1. Risiko für Bias: keine. Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
- 2. Risiko für Bias: schwerwiegend.** Heterogenität: $Q = 73.8$; $df = 2$; $p < 0.001$ Ein gepoolter Effekt ist bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar.. **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Die bedeutsame Heterogenität in der Metaanalyse führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da alle Studien einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehens eines Vorteils bezieht.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
- 3. Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
- 4. Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Randomisierung und Gruppenzuteilung waren unklar.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwach

3.4

Frauen in der Postmenopause können Isoflavone zur Behandlung von VMS und Schlafstörungen angeboten werden.

(1 Studie: Lipovac 2010; Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat)

Abstimmung: Ja 88%

Empfehlungsgrad 0

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 0,94 (CI 95% 0,55 — 1,6) Basierend auf Daten von 760 Patienten und 6 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn.		CI 95%	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ¹	Isoflavone probably have little or no difference on Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Gesundheitsbezüge	Gemessen mit: KMI und	Differenz:	0,67 kleiner	Moderat	Isoflavone may improve

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
ne Lebensqualität 7 Kritisch	Greene Climacteric Scale Skala: 0 — 0 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 976 Patienten und 10 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3-6 Monate nach Behandlungsbeginn.		(CI 95% -1,15 kleiner — 0,18 kleiner)	Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Inkonsistenz ²	slightly gesundheitsbezogene Lebensqualität
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: VAS Skala: 0 — 100 Höher ist besser Basierend auf Daten von 109 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3 Monate nach Behandlungsbeginn.	Differenz:	MD 63,7 Größer (CI 95% 52,94 Größer — 74,46 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ³	Isoflavone probably improves slightly Schlafstörungen
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl der Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 768 Patienten und 7 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3-6 Monate nach Behandlungsbeginn.	Differenz:	MD -2,57 kleiner (CI 95% -4,51 kleiner — 0,63 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Inkonsistenz ⁴	Isoflavone probably improves slightly vasomotorische Beschwerden (VMS).

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Gruppenzuteilung waren unklar. Eine Studie war nicht verblindet und die Berichterstattung war in einer Studie nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
2. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 4 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 9 Studien unklar. 3 Studien waren nicht verblindet, das ITT-Prinzip war in 5 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig.. **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 89,1\%$, die jedoch nicht in die Gesamtbewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz einfließt, da alle Studien bis auf eine einen Vorteil für die Intervention berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehen dieses Vorteils bezieht.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
3. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Gruppenzuteilung waren unklar.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
4. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 6 Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 4 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. . **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 91,9\%$, die jedoch nicht in die Gesamtbewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz einfließt, da alle Studien einen Vorteil für die Intervention berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehen dieses Vorteils bezieht.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Stark Empfehlung gegen

3.5

Gabapentin sollte postmenopausalen Frauen **nicht** zur Behandlung von VMS, Schlafstörungen oder für die gesundheitsbezogene Lebensqualität angeboten werden.

Abstimmung: Ja 95%**Empfehlungsgrad B****Klinische Frage/ PICO****Population:** Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen**Intervention:** Gabapentin**Vergleichsintervention:** Placebo

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung			
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 1,71 (CI 95% 0,6 — 4,86) Basierend auf Daten von 247 Patienten und 2 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn.	DRAFT 3 pro 100	5 pro 100 2 mehr pro 100 (CI 95% 1 weniger — 11 mehr)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem unzureichende Präzision. ¹	Gabapentin probably increase slightly Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse			
Gesundheitsbezoge ne Lebensqualität 7 Kritisch	Gemessen mit: MENQOL – Gesamtscore Skala: 0 — 8 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 193 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (4 Wochen).					Differenz: 0,4 kleiner (CI 95% 0,73 kleiner — 0,07 Größer)	Hoch	Gabapentin improves gesundheitsbezogene Lebensqualität
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 243 Patienten und 2 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 Wochen nach Behandlungsbeginn.					Differenz: MD -1,77 kleiner (CI 95% -2,79 kleiner — 0,76 kleiner)	Hoch	Gabapentin improves vasomotorische Beschwerden (VMS)

1. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Schwach

3.6

Fezolinetant und Elinzanetant können postmenopausalen Frauen unter Beachtung der in der jeweiligen Fachinformation beschriebenen Bedingungen und Vorsichtsmaßnahmen zur Behandlung von VMS angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

COI: 3 Fachgesellschaften

Konsentierter Empfehlung

3.7 (Leitlinien-Adaptation, aus der Vorversion 2020)

Testosteron kann postmenopausalen Frauen in Dosierungen, die zu Testosteronkonzentrationen im physiologischen Bereich prämenopausaler Frauen führen, zur Therapie von HSDD (Hypoactive sexual Desire Disorder/Dysfunktion des sexuellen Verlangens) mit oder ohne parallel durchgeführte MHT angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

DRAFT

3.8

Vor Einleitung einer Therapie mit Testosteron ist eine differenzierte Diagnostik erforderlich. Andere Faktoren, die zur Entstehung von HSDD/einer Dysfunktion des sexuellen Verlangens beigetragen haben könnten, sollen evaluiert werden und vor Beginn einer Testosterontherapie angegangen werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Stark

3.9 (Leitlinien-Adaptation, NICE 2024 und Vorversion 2020)

Postmenopausalen Frauen mit vasomotorischen Beschwerden soll eine MHT angeboten werden, wenn bei Ihnen keine Kontraindikationen vorliegen und nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Nutzen und Risiken informiert wurden. Für nicht-hysterektomierte Frauen kommt eine EPT mit adäquatem Gestagenanteil, für hysterektomierte Frauen eine ET in Betracht.

Online-Abstimmung: Ja 95%

Practice Statement

3.10

Bei unzureichender Beschwerdebesserung unter MHT sollen die Diagnose der Postmenopause, und Differentialdiagnosen der VMS oder kognitiver Beschwerden überprüft werden (Schilddrüsen-Dysfunktion, Depression, kardiovaskuläre Erkrankungen). Zudem sollen mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten der Patientin beachtet werden.

Online-Abstimmung: Ja 95%

DRAFT

4. Pharmakologie der menopausalen Hormontherapie

(Lutz, Oetjen)

Die Menopausale Hormontherapie (MHT) dient der Behandlung klimakterischer und urogenitaler Beschwerden, sowie der Prävention einer Osteoporose. Grundsätzlich lassen sich hierbei unterschiedliche Therapieschemata unterscheiden. Gestagene und Estrogene kommen Situationsabhängig als Monotherapie vor. Zur Vermeidung von Endometriumhyperplasie und -karzinom ist bei Patientinnen mit intaktem Uterus zusätzliche zu Estradiol die Dosis-adäquate Gabe von Progesteron oder einem synthetischen Gestagen indiziert. Dies kann entweder kontinuierlich (mit durchgehender Gabe von Estradiol und einem Gestagen) oder sequenziell erfolgen. Sowohl die durchgehende Gabe von Estradiol und sequenzielle Gabe des Gestagens für 12–14 Tage pro Monat, wie auch die zyklisch-sequenzielle Gabe ist möglich, bei der Estradiol 21 Tage lang verabreicht wird, begleitet vom Gestagen in den letzten 10 bis 14 Tagen. Anschließend erfolgt eine Pause von sieben Tagen.

4.1 Estrogene

Estrogene haben zahlreiche physiologische und pathophysiologische Effekte. So sind sie u.a. neuroprotektiv, regulieren den Metabolismus auf zentraler und peripherer Ebene, führen zu einer arteriellen Vasodilatation und sind kardioprotektiv. In der Leber induzieren sie eine verstärkte Expression des low-density-lipoprotein (LDL) Rezeptors, wodurch LDL-Cholesterin vermindert wird, und sie erhöhen die Expression prokoagulatorischer Gerinnungsfaktoren. Aufgrund ihrer anti-resorptiven Wirkung am Knochen bleibt die Knochendichte erhalten, und das Risiko für Frakturen wird gesenkt. Bei topischer Applikation erhöhen Estrogene den Hautturgor und die Kollagenproduktion, wodurch Falten vermindert werden.

4.1.1. Pharmakodynamik der Estrogene

Die zahlreichen Wirkungen der endogenen und bioidentischen Estrogene werden durch ihre Bindung an verschiedene Estrogenrezeptoren vermittelt. Die „klassischen“ Estrogenrezeptoren α und β (ER α und ER β) gehören zu den nukleären Rezeptoren. Sie zeigen teilweise identische und teilweise distinkte Expressionsmuster. Beide Rezeptoren bestehen aus einer NH₂-terminalen Aktivierungsdomäne, einer Verbindungsdomäne, einer DNA-Bindungsdomäne und einer COOH₂-terminalen Ligandenbindungsdomäne. Die Homologie beider Rezeptoren ist insbesondere in den DNA- und Liganden-Bindungsdomänen mit 97 % bzw. 55 % hoch. Im Vergleich zu 17 β -Estradiol, dessen relative Bindungsaffinität an ER α und ER β willkürlich je als 100 gesetzt wurde, beträgt die relative Bindungsaffinität von Estriol 14 bzw. 21 und die von Estron 60 bzw. 37 an ER α bzw. ER β [124][125][126].

Nach Ligandenbindung homo- oder heterodimerisieren ER α und ER β , translozieren in den Zellkern und beeinflussen die Gentranskription, indem sie direkt an ihre Promoterelemente (Estrogen-Responsive Elements, ERE) binden. Bei gleichzeitiger Expression von ER α und ER β kann ER β die ER α -abhängige Gentranskription auch antagonisieren [127]. Durch die Interaktion mit verschiedenen Co-Faktoren und anderen Transkriptionsfaktoren kann es jedoch auch zu kontextabhängigen Aktivierungen oder Inhibierungen der Gentranskription kommen, selbst wenn kein ERE-Element im Promoter vorhanden ist. Diese als genomische bzw. indirekt genomische Signaltransduktion bezeichneten Antworten auf Estrogen werden durch eine schnelle nicht-genomische Signaltransduktion über einen G-Protein-gekoppelten Estrogenrezeptor (GPER) komplementiert. Die Bedeutung dieser Signaltransduktion ist jedoch weniger gut verstanden, insbesondere da die Bindungsaffinitäten der Estrogene zum GPER deutlich geringer zu sein scheinen als zu den nukleären ER [128][127][129]. Insgesamt weist daher die estrogenabhängige Signaltransduktion und Regulation der Genexpression ein hohes Maß an Komplexität auf [129].

Nicht-Verschreibungspflichtige Phytoestrogene wie Coumestrol aus Rotklee und Genistein und Daidzein aus Sojabohnen werden manchmal für die Reduktion von klimakterischen Beschwerden genutzt. Diese Phytoestrogene binden ebenfalls an ER α und ER β (Relative Bindungsaffinität im Vergleich zu 17 β -Estradiol, die jeweils willkürlich als 100 gesetzt wurden, für Coumestrol 20 an ER α und 140 an ER β , für Genistein 4 an ER α und 87 an ER β , für Daidzein 0,1 für ER α und 0,5 für ER β)[126]. Neben den ER-vermittelten Wirkungen besitzen diese Phytoestrogene zusätzliche und im Einzelnen nicht verstandene Wirkungen [130][131].

4.1.2 Pharmakokinetik der bioidentischen Estrogene

In der MHT zum Einsatz kommende Estrogene sind Estradiol (E2, 17 β -Estradiol) und Estriol (E3). Während Estriol fast ausschließlich vaginal appliziert wird, existieren für Estradiol unterschiedliche Applikationsrouten, die Einfluss auf dessen Pharmakokinetik haben. Zum besseren Verständnis werden die pharmakokinetischen Parameter getrennt nach Applikationsroute und Estrogen beschrieben.

4.1.2.1 Estradiol

Bioidentisches Estradiol ist in verschiedenen Darreichungsformen erhältlich. Dazu gehören Formulierungen zur oralen (Tablette, Filmtablette, überzogene Tablette, Weichkapsel), transdermalen (Pflaster, Gel, Creme oder Spray) und vaginalen (Vaginalinsert, Vaginaltablette, Creme) Anwendung.

Estradiol wird entweder als mikronisiertes Estradiol oder Estradiolhemihydrat, oder als Estradiolvalerat, ein verestertes Prodrug, welches im Darm und in der Leber rasch zu Estradiol und Valeriansäure metabolisiert wird, verwendet [132]. Die Mikronisierung dient der Verbesserung der Absorption des hoch lipophilen Estradiols [133].

Orale Applikation von Estradiol

Verschiedene Studien legen nahe, dass sich die grundsätzlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter der verschiedenen Estradiolvarianten bei oraler Einnahme klinisch nicht relevant unterscheiden [132][134]. Die Äquivalenzdosen von Estradiol-Hemihydrat zu Estradiol sind 1,03 mg zu 1 mg und von Estradiolvalerat zu Estradiol 1 mg zu 0,76 mg. Dosen bis zu 4 mg Estradiol zeigen einen linearen Anstieg in den entsprechenden Plasmakonzentrationen, wohingegen höhere Dosen nur unvollständig resorbiert zu werden scheinen [135].

Die Resorption von oralem Estradiol mit Dosen bis zu 4 mg ist weitgehend vollständig, jedoch mit signifikanten interindividuellen Unterschieden in Bezug auf das zeitliche Erreichen des maximalen Blutspiegels [134]. Die orale Bioverfügbarkeit aller Estradiolvarianten weist ähnliche Schwankungen

wie deren Resorptionsgeschwindigkeiten auf. Aufgrund des ausgeprägten hepatischen First-Pass-Metabolismus ist sie jedoch in jedem Fall mit einer Variationsbreite von 0,1 bis 12 % (durchschnittlich etwa 5 %) gering. Im First Pass entstehen primär Estron und Estronsulfat. Weiterhin werden Estriol und verschiedene hydroxylierte Varianten von Estradiol durch die Aktivitäten diverser Cytochrom P450-Oxidoreduktasen (u.a. CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4) gebildet. Mittels des Phase II Metabolismus entstehen sulfatierte und glukuronidierte Varianten aller drei Estrogene. Die Konversionen von Estron in Estradiol und umgekehrt wird durch 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen (17 β -HSD) katalysiert. Die Sulfatierung von Estron erfolgt durch die Estrogen-Sulfotransferase, die Desulfatierung durch die Steroid-Sulfatase. Estron und Estronsulfat dienen vermutlich als Reservoir und tragen nach Rückkonversion in Estradiol zur Estrogenwirkung bei. Anders als nach parenteralen Applikation, überwiegt nach oraler Einnahme von Estradiol im Blutplasma die Konzentration von Estron gegenüber Estradiol. Das Verhältnis liegt im Bereich von etwa 1:3 bis 1:5 [136].

Estron ist zwar selbst ein schwacher Bindungspartner für Estrogenrezeptoren, aber es wird angenommen, dass seine estrogene Aktivität, die etwa 4 % der Aktivität von Estradiol entspricht, auf die Rückkonversion von Estron zu Estradiol zurückzuführen ist. Im Gegensatz zu Estradiol zeigt Estron keine Akkumulation in estrogen-abhängigen Geweben und für eine Kompetition zwischen Estron und Estradiol an den Estrogenrezeptoren sind hohe Überschüsse an Estron notwendig [137][138][139][140].

Die orale Einnahme von Estradiol hat Einfluss auf die Proteinsynthese in der Leber. Zu den Faktoren, die hiervon betroffen sind, zählt unter anderem die Induktion seines eigenen Plasmatransportproteins, des Sex-Hormon-Bindungsglobulins (SHBG) [141][142]. Im Blut ist Estradiol zu etwa 38 % an SHBG und zu 60 % an Albumin gebunden, während nur etwa 2–3 % des Estradiols in freier und somit biologisch aktiver Form vorliegen. Die Induktion von SHBG durch Estradiol selbst könnte eventuell zu einer Limitierung seines verfügbaren Anteils führen.

Die Halbwertszeit von Estradiol nach oraler Einnahme zeigt in unterschiedlichen Studien eine relativ große Spannweite von etwa 10 bis 30 Stunden [136][143][144] und ist somit in jedem Fall deutlich länger als die Halbwertszeit nach i.v. Applikation, mit weniger als einer Stunde angenommen kann [145]. Dies wird unter anderem der Konversion von Estron und Estronsulfat in Estradiol und dem Durchlaufen der estrogene des enterohepatischen Kreislaufs zugeschrieben [143][146][147]. Nach Beginn einer oralen Therapie mit Estradiol werden stabile mittlere Plasmakonzentrationen (Steady State) erst nach bis zu 14 Tagen erreicht, was die lange orale Halbwertszeit reflektiert [148].

Estradiol verteilt sich aufgrund seiner Lipophilie auch über Plasmamembrangrenzen hinweg und reichert sich in Geweben mit hoher Dichte von Estrogenrezeptoren an.

Die Elimination von Estradiol und seiner Metabolite erfolgt zum größten Teil mit dem Urin im Wesentlichen in Form verschiedener Konjugate, insbesondere von Glukuroniden von Estradiol, Estron und Estriol [132], ein kleiner Anteil wird mit der Galle ausgeschieden [149].

Wechselwirkungen von Estradiol

Basierend auf dem komplexen Metabolismus von Estradiol durch verschiedene CYP-Enzyme sind diverse Interaktionen von oralem Estradiol mit verschiedenen pharmakologisch aktiven Substanzen möglich. Eine Abklärung möglicher Interaktionen ist daher immer sinnvoll.

Ein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Estradiol wurde unter anderem durch Rauchen beobachtet, was die Plasmakonzentrationen von Estradiol, Estron und/oder Estronsulfat negativ beeinflussen kann [150][151]. Dies wird im Wesentlichen durch die Induktion von CYP1A2 durch Rauchen vermittelt.

Induktoren von CYP3A4, wie Dexamethason, Carbamazepin und Rifampicin, können die Effektivität der Estradiol Therapie durch dessen verstärkten Metabolismus reduzieren. Besonders zu beachten ist auch die Enzyminduktion durch Johanniskraut, welches neben einer Induktion von CYP3A4 auch eine von CYP1A2 bewirken kann [152].

Weiterhin kann jedes Antibiotikum die Aufnahme von Estradiol in den Körper vermindern. Das trifft aber nur dann zu, wenn es durch das Antibiotikum zu einer Störung der natürlichen bakteriellen Besiedlung des Darmes kommt.

Zu den Wirkstoffen, die die Estradiolspiegel erhöhen können gehören Inhibitoren der relevanten CYP-Enzyme, wie einige Azol-Antimykotika und Cyclosporin. Estradiol kann aber auch die Wirkung andere Wirkstoffe verstärken. Ein Beispiel hierfür ist das Parkinsonmittel Ropinirol [153].

Zudem kann orales Estradiol Einfluss auf Lipid- und Blutzuckerspiegel haben, die es eventuell zu beachten gilt [154][155][156].

Transdermale Applikation von Estradiol

Zur transdermalen Applikation von Estradiol stehen transdermale Pflaster, Gele und Sprays zur Verfügung. Transdermale Pflaster existieren in unterschiedlichen Abgabestärken (25 μ g/Tag, 50 μ g/Tag und 75 μ g/Tag), welche entweder zweimal wöchentlich oder einmal wöchentlich zur kontinuierlichen Anwendung aufgebracht werden. Sprays und Gele müssen dagegen täglich appliziert werden.

Transdermal appliziertes Estradiol weist eine moderate Hautpermeabilität auf, umgeht aber den First-Pass Effekt. Durch die erhöhte Bioverfügbarkeit sind die entsprechenden notwendigen täglichen Dosen, insbesondere der Estradiol-Pflaster, niedriger als von oral appliziertem Estradiol. Gele und Cremes enthalten ähnliche Dosen wie orale Applikationsformen [157]. Da in der Haut und im darunterliegenden Fettgewebe ein gewisses Depot gebildet wird, ist der Anstieg der Plasmakonzentration zudem in der Regel flacher ausgeprägt als nach oraler Einnahme [158]. Die Applikationsstelle scheint auch Einfluss auf die Bioverfügbarkeit zu nehmen [159]. Generell wird empfohlen transdermale Pflaster auf die Hüfte, die obere Gesäßregion oder den Unterbauch aufzubringen, wohingegen Gele oder Sprays auf eine ausreichend große Hautfläche aufgetragen werden müssen und daher hier vorzugsweise Arme, Schultern oder Oberschenkel empfohlen werden.

Der relevanteste pharmakokinetische Unterschied der transdermalen Applikation im Vergleich zur oralen Applikation besteht darin, dass aufgrund des fehlenden First-Pass Mechanismus keine supraphysiologischen Konzentrationen von Estradiol in der Leber auftreten und somit die Induktion verschiedener hepatischer Proteine, wie Gerinnungsfaktoren, aber auch von Triglyzeride weitestgehend ausbleibt [160][161][162][163]. Weiterhin sind

nach transdermaler Applikation die Plasmakonzentration von Estradiol und Estron bzw. Estronsulfat im Gegensatz zu oralem Estradiol ähnlich hoch [157][164].

Vaginale Applikation von Estradiol

Zur vaginalen Applikation von Estradiol stehen Vaginalinserts, Gele und Vaginaltabletten zur täglichen und in der Regel zeitlich begrenzten Anwendung zur Verfügung. Deren Dosierungen belaufen sich auf 7,5 µg pro Tag (Vaginalinsert), 200 µg alle zwei Tage (Gel), 10 µg pro Tag (Vaginaltablette). Diese niedrig dosierten Systeme dienen zur Behandlung einer urogenitalen Atrophie und erreichen normalerweise keine dauerhaften systemisch relevanten Erhöhungen der Estradiolplasmakonzentrationen. Geringfügig erhöhte systemische Konzentrationen innerhalb weniger Stunden nach Applikation von Vaginalinserts wurden beobachtet [165].

4.1.2.2 Estriol

Endogenes Estriol entsteht aus Estradiol und Estron unter anderem durch CYP3A4 und ist in nicht schwangeren Frauen nur in sehr geringen Konzentrationen vorhanden. Es besitzt eine nur schwache estrogenische Wirkung, die etwa 10 % der des Estradiols entspricht.

In der MHT kommt bioidentisches Estriol seltener oral (Tabletten) und meist vaginal (Vaginalcreme, Vaginaltabletten, Vaginalzäpfchen) zum Einsatz.

Orales Estriol

Orales Estriol ist nur zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen von hysterektomierten Frauen bestimmt. Die Dosierung richtet sich nach dem Behandlungsgrund ist zur Linderung klimakterischer Beschwerden höher, als zur Behandlung der Urogenitalatrophie.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von oralem Estriol entsprechen in vielen Zügen denen von Estradiol. Es wird rasch und vollständig resorbiert, unterliegt ebenfalls einem ausgeprägten First Pass Mechanismus (Glucuronidierung, Sulfatierung) und hat eine orale Bioverfügbarkeit von etwa 1-2%. Eine Konversion in Estradiol oder Estron ist nicht möglich. Im Gegensatz zu Estradiol ist Estriol im Wesentlichen an Albumin und nicht an SHBG gebunden und weist einen höheren freien Anteil als Estradiol auf [166][167]. Es durchläuft ebenfalls den enterohepatischen Kreislauf und hat eine Halbwertszeit von 5-10 Stunden [168]. Estriol wird größtenteils in konjugierter Form über den Urin ausgeschieden. Aufgrund seines hepatischen Metabolismus muss mit ähnlichen Interaktionen wie bei Estradiol gerechnet werden.

Vaginales Estriol

Die Bioverfügbarkeit von vaginalem Estriol ist aufgrund des geringen vaginalen Metabolismus deutlich höher als von oralem Estriol, so dass 0,5 mg vaginales Estriol (empfohlen 1x tägliche Dosis in den ersten 4 Wochen, Erhaltungsdosis 2x wöchentlich 0,5 mg) ungefähr einer Gabe von 8 mg oralem Estriol entsprechen würde, jedoch sollte eine maximale Tagesdosis von 4 mg nicht überschritten werden (Empfehlung orale Dosierung: 1. Woche 3x1 mg täglich dann absteigend, urogenitale Atrophie 1x1 mg täglich). Entsprechend werden bei vaginaler Applikation ebenfalls systemisch relevante Konzentrationsspiegel erreicht, die jedoch starke interindividuelle Unterschiede aufweisen [169][170].

4.2 Gestagene

Die in der MHT zum Einsatz kommende Gestagene sind entweder das bioidentische Progesteron oder synthetische Gestagene, die oft zur Abgrenzung von den physiologischen Gestagenen auch als Progestine oder Progestane bezeichnet werden. Progestine besitzen in der Regel bessere pharmakokinetische Eigenschaften als Progesteron und unterscheiden sich teilweise in ihren zusätzlichen Wirkungen auf andere Steroidrezeptoren.

Unabhängig vom gewählten Gestagen ist ein Anwendungsziel die Verhinderung einer Endometriumshyperplasie bzw. eines Endometriumskarzinoms. Grundsätzlich müssen Gestagene in der MHT bei allen Patientinnen mit intaktem Uterus der Estradiol-Therapie zugesetzt werden. Dies kann kontinuierlich oder sequenziell erfolgen. Eine sequenzielle Gabe, unter Umständen auch eine Monotherapie wird vor allem in der Perimenopause und in der frühen Postmenopause empfohlen, da unter einer kontinuierlichen Gabe in diesen Jahren eine höhere Rate an Zwischenblutungen zu erwarten ist.

4.2.1 Pharmakodynamik der Gestagene

Progesteron und die Progestine binden an die Progesteronrezeptoren PRA und PRB, die wie die Estrogenrezeptoren zu den nukleären Rezeptoren gehören. PRB besitzt eine zusätzliche Aktivierungsdomäne, wodurch die funktionellen Unterschiede zwischen PRA (eher Gentranskription hemmend) und PRB (eher Gentranskription aktivierend) erklärt werden können [166]. Nach Ligandenbindung homo- oder heterodimerisieren PRA und PRB und translozieren in den Zellkern, wo sie die Gentranskription durch direkte DNA-Bindung und Interaktion mit einigen DNA-gebundenen Transkriptionsfaktoren modulieren [166][171]. Darüberhinausgehend binden Progesteron und die Progestine an die Androgen-, Glukokortikoid-, und Mineralokortikoidrezeptoren, woraus sich zusätzliche androgene, antiandrogene, glukokortikoide und antimineralokortikoide Effekte in den verschiedenen Geweben ergeben. Hierbei unterscheiden sich Progesteron und die Progestine in ihren Wirkungen und deren Ausmaß (Tabelle 4.1). Die nukleären Estrogenrezeptoren werden nicht gebunden [172]. Am Endometrium hemmt Progesteron u.a. durch eine Verminderung der ER α Expression die 17 β -Estradiol induzierte Proliferation [171].

Tabelle 4.1: Profil der steroidalsten Wirkungen der Gestagene

Verbindung	Progestogen	Androgen	Anti-androgen	Gluko-kortikoid	Antimineral-kortikoid
Progesteron	+	-	(+)	+	+
Medroxyprogesteron acetat	+	(+)	-	+	-

Chlormadinon acetat	+	-	+	+	-
Cyproteron acetat	+	-	+	+	
Dydrogesteron	+	-	-	-	-
Norethisteron	+	+	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	-	-	-
Dienogest	+	-	+	-	-
Drospirenon	+	-	+	-	+

4.2.2. Pharmakokinetik der Gestagene

Progesteron

Orales Progesteron wird ergänzend zu Estradiol als Monopräparat oder in Fixkombination mit Estradiol in der MHT eingesetzt. Trotz seiner speziellen Galenik (mikronisiert in Öl) ist die orale Bioverfügbarkeit von Progesteron mit unter 10% ähnlich gering wie die von Estradiol, zudem unterliegt sie hohen interindividuellen Schwankungen [173]. Publierte Halbwertszeiten und Spitzenspiegel von Progesteron sind zum Teil sehr unterschiedlich, nicht zuletzt wegen der anfälligen Detektionsmethode von Progesteron im Plasma [168]. Studien, die Progesteron mittels der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-Tandem-Massenspektrometrie detektiert haben, legen eine Halbwertszeit im Bereich von etwa 5 Stunden nahe. Diese ist somit auch deutlich kürzer als die von Estradiol [174]. Aufgrund seiner unvorteilhaften Pharmakokinetik liegen die üblichen Dosierungen mit 100 bis 300 mg Progesteron pro Tag deutlich höher als die entsprechenden Dosierungen der Progestine.

Orales Progesteron wird extensiv im Darm und in der Leber unter Beteiligung verschiedener Enzyme, inklusive CYP3A4, metabolisiert [168]. Der Metabolismus von Progesteron beeinträchtigt nicht nur dessen Bioverfügbarkeit und kann ähnlich wie bei Estradiol potentiell zu Interaktionen mit anderen Wirkstoffen führen, er ist auch zuständig für beobachtete Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit. Progesteron wird unter anderem in das Neurosteroid Allopregnanolon umgewandelt, welches als allosterischer Modulator des GABA_A Rezeptors fungiert [175].

Eine vaginale Applikation von Progesteron, die mit einem geringeren Anstieg von Allopregnanolon einherzugehen scheint [176], ist derzeit nur im Off-Label-Use möglich. Ob eine vaginale Applikation einen ähnlichen Schutz vor einer Endometriumshyperplasie wie eine orale Einnahme bietet, ist noch nicht final geklärt [177][178][179][180].

Unabhängig von der Applikationsform, zirkuliert das resorbierte Progesteron im Körper an Plasmaproteine gebunden. Etwa 80 % liegt dabei an Albumin und etwa 17% an das Cortisol-bindende Globulin (CBG) gebunden vor [166][168]. Eine relevante Bindung von Progesteron an SHBG und eine konsistente Beeinflussung der SHBG-Level wurde nicht beschrieben [168][181][182]. Der Hauptausscheidungsweg von Progesteron und seinen Metaboliten erfolgt über die Niere und die Galle [183][184]. Ein gewisser enterohepatischer Kreislauf bestimmter Metabolite kann angenommen werden [184][185].

Progestine

Progestine lassen sich anhand ihrer chemischen Struktur unterscheiden. Zu ihnen gehören *Progesteron-Derivate* (Medroxyprogesteron-Acetat, Chlormadinon-Acetat, Cyproteron-Acetat, Dydrogesteron), *19-Nortestosteron-Derivate* (Norethisteron(-Acetat), Levonorgestrel, Dienogest), sowie das *Spironolacton-Derivat* Drospirenon. Die meisten Progestine werden in Fixkombinationen mit Estradiol-hemihydrat oder Estradiolvalerat verabreicht. Nur Medroxyprogesteron acetat, Chlormadinon acetat und Dydrogesteron stehen für die MHT als orale Monopräparate zur Verfügung. Diese werden zusätzlich zu Estradiol zur kontinuierlichen oder sequenziellen Behandlung verabreicht. Norethisteron und Levonorgestrel sind mit Estradiol-hemihydrat auch als transdermale Pflaster erhältlich (siehe Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Gestageneinzelpreparate und Fixkombinationen mit Estradiol

Verbindung	Applikationsform	Einzelpräparat bzw. Fixkombination	Gestagen-Dosis pro Einheit	Anwendungsschema
Progesteron	Weichkapseln	Einzelpräparat	100, 200 mg	Kontinuierlich
	Weichkapseln	Estradiol-hemihydrat	100 mg	Kontinuierlich
Medroxyprogesteron-Acetat	Tabletten	Einzelpräparat	5 mg	Kontinuierlich, sequenziell
	Tabletten	Estradiolvalerat	2.5, 5 mg	Kontinuierlich
Chlormadinon-Acetat	Tabletten	Einzelpräparat	2 mg	Kontinuierlich, sequenziell
Cyproteron-Acetat	Filmtabletten	Estradiolvalerat	1 mg	Sequenziell
Dydrogesteron	Filmtabletten	Einzelpräparat	10 mg	Sequenziell
	Filmtabletten	Estradiol-hemihydrat	2.5, 5, 10 mg	Kontinuierlich, sequenziell
Norethisteron	Filmtabletten	Estradiol-hemihydrat	0.5, 1 mg	Kontinuierlich, sequenziell
	Pflaster	Estradiol-hemihydrat	95, 130 µg/Tag	Kontinuierlich 2x Woche

Levonorgestrel	Filmtabletten	Estradiol-hemihydrat	0.04 mg	Kontinuierlich
	Filmtabletten	Estradiolvalerat	0.15 mg	Sequentiell
	Pflaster	Estradiol-hemihydrat	7 µg/Tag	Kontinuierlich 1x Woche
Dienogest	Filmtabletten	Estradiolvalerat	2 mg	kontinuierlich
Drospirenon	Filmtablette	Estradiol-hemihydrat	2 mg	kontinuierlich

Progesterone weisen sämtlich orale Bioverfügbarkeiten auf, die weit über der von Progesteron liegen und besitzen auch deutlich längere Halbwertszeiten. Sie weisen ebenfalls hohe Plasmaproteinbindungen und einen mehr oder weniger ausgeprägten Metabolismus auf (siehe Tabelle 4.3). Die Besonderheiten der einzelnen Progesterone wird im Folgenden kurz beschrieben.

Medroxyprogesteron-Acetat

Medroxyprogesteron-Acetat steht als ergänzendes Monopräparat zusätzlich zu Estradiol für die kontinuierliche und sequenzielle Therapie und in Fixkombination mit Estradiolvalerat für die kontinuierliche Therapie zur Verfügung. Die orale Bioverfügbarkeit von Medroxyprogesteron-Acetat ist nahezu absolut und die Halbwertszeit ist mit etwa 30 Stunden relativ lang [186]. Seine Plasmaproteinbindung beschränkt sich auf Albumin und CYP3A4 spielt eine wesentliche Rolle in seiner Metabolisierung [187].

Chlormadinon-Acetat

Chlormadinon-Acetat steht nur ergänzend zu Estradiol als Monopräparat für die kontinuierliche und sequenzielle Therapie von MHT-Beschwerden zur Verfügung. Es weist eine vollständige orale Bioverfügbarkeit, eine sehr lange Halbwertszeit und eine sehr ausgeprägte Albuminbindung auf. Die beobachtete Verlängerung der Halbwertszeit nach mehrfacher Einnahme weist auf dessen Akkumulation unter anderem in Fettgewebe und Fortpflanzung-relevanten Geweben hin. Chlormadinon-Acetat wird extensiv metabolisiert und seine Metabolite durchlaufen zum Teil den enterohepatischen Kreislauf [188][189].

Cyproteron-Acetat

Cyproteron-Acetat steht für die sequentielle Therapie in Fixkombination mit Estradiolvalerat zur Verfügung. Seine pharmakokinetischen Parameter ähneln grundsätzlich denen von Chlormadinon-Acetat [188][190].

Dydrogesteron

Dydrogesteron steht als ergänzendes Monopräparat für die sequenzielle Therapie und in unterschiedlichen Dosierungen im Fixkombination mit Estradiol-hemihydrat für die kontinuierliche und sequenzielle Therapie zur Verfügung. Dydrogesteron weist wenig bis keine Wirkung an anderen Steroidrezeptoren auf [191]. Es besitzt von allen in der MHT eingesetzten Progesterinen die geringste Bioverfügbarkeit und wird zum größten Teil durch die Aldo-Keto Reduktase 1C (AKR1C) in den geringer aktiven Metabolit 20 α -Dihydrodydrogesteron (20 α -DHD) umgewandelt. 20 α -DHD besitzt eine längere Halbwertszeit als Dydrogesteron und wird hauptsächlich als Glukuronid konjugiert renal eliminiert [192]. Eine gewisse Beteiligung von CYP3A4 am Metabolismus von 20 α -DHD wurde nachgewiesen [193].

Norethisteron

Norethisteron steht in Fixkombination mit Estradiol-hemihydrat in oraler Form und als Pflaster zur Verfügung. Seine orale Bioverfügbarkeit mit etwa 64% und mittlere Halbwertszeit mit 8 Stunden liegen etwa im mittleren bzw. unteren Bereich der Progesterine [194][195][196]. Norethisteron wird wie die meisten Progesterine extensiv in der Leber, u.a. durch CYP3A4, metabolisiert [197]. Eine geringfügige Umwandlung von Norethisteron in Ethinylestradiol wurde beschrieben, welche in hohen Dosierungen die schwache estrogenen Aktivität zu erklären vermag [198][199]. Norethisteron weist zudem eine substantielle Bindung an SHBG auf [168][190][200].

Levonorgestrel

Levonorgestrel wird kombiniert mit Estradiol sowohl für die kontinuierliche oder sequentielle orale Einnahme als auch als kontinuierliches Pflaster angeboten. Levonorgestrel hat eine hohe orale Bioverfügbarkeit und eine relativ lange Halbwertszeit. Spitzenspiegel werden nach oraler Einnahme innerhalb weniger Stunden, nach transdermaler Applikation innerhalb weniger Tage erreicht. Im Gegensatz zu den meisten anderen Progesterinen zeigt Levonorgestrel neben einer Bindung an Albumin eine substantielle Bindung an SHBG [172]. CYP3A4 spielt im Metabolismus von Levonorgestrel wie bei den meisten Gestagenen eine große Rolle [201].

Dienogest

Dienogest steht als Fixkombination mit Estradiolvalerat für die kontinuierliche Therapie zur Verfügung. Es weist mit über 90% eine hohe orale Bioverfügbarkeit auf, besitzt jedoch mit ungefähr 10 Stunden eine vergleichsweise kürzere Halbwertszeit. Seine Plasmaproteinbindung ist auf Albumin beschränkt und sein freier Wirkstoffanteil ist mit etwa 10% relativ hoch [188][202][203].

Drospirenon

Drospirenon wird für die MHT ausschließlich in Kombination mit Estradiol-hemihydrat für die kontinuierliche Therapie als Filmtablette angeboten. Drospirenon ist als Derivat des Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist Spironolacton einzigartig unter den Progesterinen. Sein pharmakologisches Profil, insbesondere die antiandrogene und antimineralkortikoide Wirkung ähnelt dem des Progesterons [204][205]. Seine pharmakokinetischen Kernparameter sind in Tabelle 4.3 aufgeführt [206]. Interaktionen mit Cyp3A4-beinflussenden Wirkstoffen wurden nachgewiesen [207][208]. Aufgrund der antimineralkortikoid Wirkung von Drospirenon wurde eine potentielle Hyperkaliämie als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung

angenommen. Studien legen jedoch nahe, dass diese nicht ausgeprägter ist, als bei anderen Progestinen [209][210][211]. Bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptoragonisten wurde bislang keine darüber hinaus gehende Erhöhung des Risikos einer Hyperkaliämie beobachtet [209]. Ein systematischer Übersichtsartikel fand in der Mehrzahl der 42 untersuchten Studien eine Blutdruckverminderung, eine Erhöhung der Natriumkonzentration im Urin und kein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie bei einer Behandlung mit Drospirenon [212].

Tabelle 4.3: Pharmakokinetische Parameter der Gestagene

Verbindung	Bioverfügbarkeit	HWZ (Stunden)	Plasmaproteinbindung	Metabolismus	Elimination
Progesteron	Unter 10%	5 (?)	80% Albumin, 18% CBG	Extensiv Inkl. CYP3A4	Renal, biliär
Medroxyprogesteron-Acetat	100%	30	88% Albumin	Extensiv Inkl. CYP3A4	Renal, biliär
Chlormadinon-Acetat	100%	25-80	97-99% Albumin	Extensiv	Renal, biliär
Cyproteron-Acetat	86-100%	30-40	93% Albumin	Extensiv Inkl. CYP3A4	Renal, biliär
Dydrogesteron (20 α -DHD)	28%	5-8 (14-17)	>90% Protein-gebunden	Primär AKR1C, sekundär CYP3A4	Renal
Norethisteron	64%	8	61% Albumin, 38% SHBG	Extensiv Inkl. CYP3A4	Renal, biliär
Levonorgestrel	80-100%	26	50% Albumin, 47.5% SHBG	CYP3A4	Renal, biliär
Dienogest	>90%	9-10	90% Albumin	CYP3A4	Renal, biliär
Drospirenon	76-85%	25-33	95-97% Albumin	Extensiv Inkl. CYP3A4	Renal, biliär

4.3 Tibolon

Tibolon ist ein synthetisches Steroid, das selbst keine biologischen Effekte besitzt. Nach oraler Applikation (2,5 mg Tabletten) wird Tibolon durch die 3 α -Hydroxysteroiddehydrogenase und die 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase zu 3 α -Hydroxy-Tibolon bzw. 3 β -Hydroxy-Tibolon metabolisiert, die ebenfalls in ihrer sulfatierten, inaktiven Form vorliegen. Beide Metabolite binden mit geringer Affinität die Estrogenrezeptoren. Der weitere Metabolit, das Δ 4-Isomer, welcher entweder aus Tibolon oder 3 β -Hydroxy-Tibolon entsteht, bindet an Progesteron- und Androgenrezeptoren aber nicht an Estrogenrezeptoren. Die Konzentrationen der Tibolonmetabolite und der metabolisierenden Enzyme variieren in Abhängigkeit der Gewebstypen, sodass Tibolon zur Therapie klimakterischer und urogenitaler Beschwerden und zur Prophylaxe der Osteoporose eingesetzt werden kann. Am Endometrium sollen die progesteronartigen Effekte des Δ 4-Isomers überwiegen [213][214]. Eine Cochrane-Analyse ergab, dass Tibolon menopausale vasomotorische Beschwerden vermindert, aber nach Mamma-Karzinom ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von Brustkrebs und bei Frauen über 60 ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall aufweist [215].

4.4 Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonist Fezolinetant

Der Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonist Fezolinetant ist seit Dezember 2023 in der Europäischen Union zur Behandlung von mäßigen bis schweren vasomotorischen Symptomen während der Menopause zugelassen.

In den Wechseljahren werden die natürlichen Wärmeabgabemechanismen des Körpers wie Schwitzen und Gefäßerweiterung abnorm aktiviert, was zu Hitzewallungen führt. Diese Veränderungen stehen im Zusammenhang mit Störungen im Hypothalamus, dem Temperaturregulationszentrum des Gehirns. Sie sind auf hormonelle Schwankungen, insbesondere einen Estrogenmangel, zurückzuführen. Im Zentrum dieser Dysregulation stehen die sogenannten KNDy-Neurone (die die Hormone Kisspeptin, Neurokinin B und Dynorphin enthalten) im Arcuatuskern. Diese sind unter anderem für die Regulation der Wärmeabfuhrmechanismen zuständig. Ein Estrogenmangel führt demnach zu einer vermehrten Aktivität der KNDy-Neurone und somit zu einer erhöhten Ausschüttung von Neurokinin B, welches am NK3-Rezeptor seine Wirkung entfaltet.

Der nicht-hormonelle und selektive NK3-Antagonist Fezolinetant vermindert aufgrund seines zentralen Mechanismus daher vasomotorische Symptome, ohne relevant in die Estradiol, FSH oder SHBG-Regulationen einzugreifen. Eine Reduktion der Plasmaspiegel des luteinisierenden Hormons (LH) wurde beobachtet [216]. Die in klinischen Studien beobachtete Reduktion der Häufigkeit und Intensität der vasomotorischen Symptome in postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 40 und 65 Jahren betrug nach 12 Wochen über 50% über Placebo [106][107][217].

Obwohl Fezolinetant eine nicht-hormonelle Alternative zur Behandlung menopausaler, vasomotorischer Symptome darstellt, wird seine Anwendung zur Linderung solcher Beschwerden bei Patientinnen mit einer hormonabhängigen Krebserkrankung in der Anamnese aufgrund der fehlenden Studienlage nicht empfohlen. Eine Anwendung ist nur auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung möglich. Es existieren ebenfalls keine Studiendaten für die Kombination einer MHT mit Fezolinetant. Weitere Einschränkungen ergeben sich aus beobachteten arzneimittelbedingten Leberschädigungen (Drug-Induced Liver Injury, DILI) durch Fezolinetant (Rote-Hand-Brief vom 13.01.2025). Fezolinetant ist in Patientinnen mit Lebererkrankungen bzw. erhöhtem Risiko für Lebererkrankungen nicht indiziert. Bei Patientinnen ohne erhöhtes Risiko für Lebererkrankungen muss die Leberfunktion während der ersten drei Monate der Behandlung monatlich und anschließend nach klinischem Ermessen überprüft werden. Es existieren klare Abbruchkriterien (Erhöhung einer Transaminase auf $\geq 3 \times \text{ULN}$ mit Gesamtbilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ oder Symptome einer Leberschädigung; Erhöhung einer Transaminase auf $> 5 \times \text{ULN}$).

Fezolinetant ist derzeit nur in einer Dosierung von 45 mg, die einmal täglich eingenommen wird, zugelassen. Es besitzt eine ausreichende orale Bioverfügbarkeit und eine Halbwertszeit von etwa 9,5 Stunden. Der Wirkstoff wird vorwiegend durch CYP1A2 und in geringerem Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19 metabolisiert. Der Hauptmetabolit von Fezolinetant ist nur geringfügig aktiv. Die Elimination erfolgt überwiegend über die Niere. Aufgrund seiner Pharmakokinetik und der Gefahr einer DILI bestehen weitere Kontraindikationen bei gleichzeitiger Einnahme von CYP1A2-Inhibitoren sowie bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis weniger als 30 ml/min/1,73 m²) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR weniger als 15 ml/min/1,73 m²) (https://www.astellas.com/us/system/files/veozah_uspi.pdf).

Ein neuer NK1,3-Rezeptor-Antagonist, der 2025 in Europa zugelassen wurde, ist Elinzanetant. Dieser besitzt zusätzlich antagonistische Wirkungen am NK1-Rezeptor. Die zusätzliche Hemmung dieses Rezeptors wirkt sich positiv auf Schlafprobleme in den Wechseljahren aus. Klinische Studien zeigten für Elinzanetant ähnliche Verbesserungen vasomotorischer Symptome wie für Fezolinetant, hierbei wurden auch Patientinnen nach Mammakarzinom untersucht [112] (siehe auch Kap. 3.7)

Practice Statement

4.1

Bei unzureichender Wirkung oder Nebenwirkungen einer MHT sollten Interaktionen mit anderen Medikamenten der Anwenderin geprüft und beachtet werden.

Online-Abstimmung: Ja 95%

DRAFT

5. Genito-urinäres Syndrom der Menopause (GSM)

(Baur, Nassir, **Peschers**)

Das Genito-urinäre Syndrom der Menopause (GSM) umfasst Symptome, die als Folge des lokalen Hormonmangels in der Peri- und Postmenopause auftreten.

Die Klinik des GSM umfasst:

	Genitalbereich	Sexueller Bereich	Blase
Symptome:	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginale Trockenheit • Jucken/Brennen/Irritation • Schmerzen/Druckgefühl 	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspareunie • Verminderte Lubrifikation • Libidoverlust • Blutungen nach dem Sex 	<ul style="list-style-type: none"> • Dysurie • Drangsymptome • Harnkontinenz • Harnwegsinfekte • Pollakisurie • Nykturie
Befunde:	<ul style="list-style-type: none"> • Labienatrophie • Verminderung der Feuchtigkeit • Verlust der Rugae • Farbveränderung/Ausbleichung der Vulva/Vagina • Elastizitätsverlust • pH-Anstieg • atrophe Kolpitis • Introitusstenose • Haarverlust an der Vulva 		<ul style="list-style-type: none"> • Karunkel • Ischämie im Trigonum der Blase • Meatusstenose

DRAFT

Tabelle adaptiert aus Da Silva et al. 2021 [218]

Alle diese Symptome können die Folge des lokalen Hormonmangels sein. 50-70% aller postmenopausen Frauen sind zumindest teilweise davon betroffen.[218][219]

Genitale Beschwerden:

Nicht-medikamentöse Therapie:

Feuchtigkeitscremes und Ovula mit Hyaluronsäure können bei der Behandlung hilfreich sein. ([220][221]

Orale und vaginale Probiotika sind vielversprechend für die Wiederherstellung der vaginalen Flora in der Perimenopause, Menopause und Postmenopause. Die Frage, ob eine alleinige Probiotikazufuhr ohne Estrogengabe für die Behandlung der menopausa bedingten vaginalen Dysbiose geeignet ist, muss jedoch in weiteren Studien geklärt werden. [222]

Systemische MHT

Die systemische Hormonersatztherapie mit Estrogen und/oder Progesteron kann einen positiven Effekt auf Symptome der vulvovaginalen Atrophie haben. Allerdings ist die Therapie zur alleinigen Behandlung der VVA nicht zugelassen. [223]

Lokale Estrogene

Die Gabe von lokalen Estrogenen ist eine bewährte Therapie zur Behandlung von genitalen Symptomen des GSM. Estrogene können als Estriol oder als Estradiol vaginal appliziert werden. Estriol wird als Creme (0,5 mg/g oder 1 mg/g), als Vaginalovula (0,5 mg oder 0,03 mg) und als Vaginaltabletten in Kombination mit Lactobakterien (0,03 mg) angeboten. Estradiol steht als Creme (0,01%) und als Vaginaltablette (10 µg) zu Verfügung.

Dagegen ist die Estrogenmenge im Vaginalring (2 mg, Abgabe 0,75 µg/24 h) systemisch wirksam und nicht niedrigdosiert.

Die Behandlung sollte bevorzugt mit Estriol erfolgen, weil Estriol einen weniger starken Einfluss auf die Endometriumproliferation hat als Estradiol. Die lokale Estradiolgabe kann zu relevanten systemisch wirksamen Estradiolspiegeln führen. Es gibt keine Studien, die eine Überlegenheit der verschiedenen Applikationsformen oder unterschiedlicher Dosierungen belegen.

Obwohl die lokale Hormontherapie mit Estrogenen seit langem mit gutem klinischen Erfolg angewendet wird, ist die Evidenz relativ schlecht. Die Cochrane Review zur lokalen Hormontherapie bei vulvovaginaler Atrophie kommt zum Schluss, dass es „low quality“ Evidenz gibt, dass die lokale Hormontherapie der Placebogabe überlegen ist. Die Interpretation der englischsprachigen Literatur ist zusätzlich erschwert, weil oftmals nur von „lokaler Estrogentherapie“ die Rede ist und nicht zwischen Estriol und Estradiol unterschieden wird. [224]

Lasertherapie

Zur vaginalen Lasertherapie zur Behandlung von Symptomen des GSM liegt mittlerweile eine Vielzahl von Studien vor. Allerdings gibt es nur wenige prospektiv randomisierte Studien, die sich außerdem in der Art des verwendeten Lasers (CO₂- versus Er:YAG-Laser), der Anzahl und der Frequenz der Behandlungen und der Nachbeobachtungsdauer unterscheiden. Ein Review an über 100 Studien, davon 15 RCTs, verglich Laser bei GSM in 6 RCTs, bei vulvovaginaler Atrophie in 4 RCTs und bei Harninkontinenz in 2 RCTs. Unabhängig von der Indikation fand sich in den kontrollierten Studien kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen, die mit CO₂- oder Er:YAG-Lasertherapie behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrolle (Sham-Laser oder lokale Hormontherapie). [225]

Zudem ist unklar, wie oft die Behandlung wiederholt werden muss, um den Effekt zu erhalten. Es besteht weiterhin eine Warnung der FDA, vaginale Laserbehandlungen anzuwenden. Sowohl die FDA als auch die International Continence Society (ICS) und die International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) raten in ihrer gemeinsamen Empfehlung von der Anwendung der vaginalen Lasertherapie außerhalb von Studien ab. [226] Mortensen et al. kamen 2022 zum Schluss, dass der postulierte Effekt der Therapie mit der Qualität der durchgeführten Studien schwindet. [225]

Konsentierter Empfehlung

5.1

Eine lokale Estrogentherapie sollte Patientinnen mit Symptomen einer vulvovaginalen Atrophie angeboten werden. Estriol hat nach klinischer Einschätzung einen weniger starken Einfluss auf die Endometriumproliferation als Estradiol.

Online-Abstimmung: Ja 95%

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit Symptomen einer vulvovaginalen Atrophie

Intervention: lokale Östrogentherapie

Vergleichsintervention: Placebo oder keine Behandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Systematische Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit vaginaler Östrogenprodukte zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer GSM zeigten eine Überlegenheit der lokalen Östrogentherapie im Vergleich zu Placebo hinsichtlich subjektive Verbesserung der Symptome und objektive Verbesserungen des Vaginalepithels, bei der Senkung des pH-Werts und der Erhöhung der vaginalen Lactobacillus.	12 Studien	Die Evidenz war im Allgemeinen von schlechter bis mäßiger Qualität.

Schwach

5.2 (Leitlinienadaptation, NICE 2024)

Bei Frauen, die nicht für eine lokale Estrogenbehandlung in Frage kommen, kann eine Behandlung der vulvovaginalen Atrophie mit Ospemifen hilfreich sein.

Abstimmung: Ja 100%

Praktische Informationen

Ospemifen ist in der Bundesrepublik Deutschland zugelassen, aber nicht auf dem Markt verfügbar.

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit Symptomen einer vulvovaginalen Atrophie (mäßige bis starke vaginale Trockenheit)

Intervention: Ospemifen

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention Placebo	Intervention Ospemifen	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
Prozentsatz der Parabasalzellen	Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 631 Patienten und 1 Studien. ¹ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	-1,9 (Mittelwert) Differenz:	-23,7 (Mittelwert) MD -21,8 kleiner CI 95%	
Prozentsatz der Superficialzellen	Höher ist besser Basierend auf Daten von 631 Patienten und 1 Studien. ² (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	0,6 (Mittelwert) Differenz:	7,8 (Mittelwert) MD 7,2 Größer CI 95%	
Vaginaler pH-Wert	Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 631 Patienten und 1 Studien. ³ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	0,29 (Mittelwert) Differenz:	-1,01 (Mittelwert) MD 0,38 kleiner CI 95%	
Vaginale Trockenheit	Gemessen mit: VVA Questionnaire Skala: 0 — 20 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 631 Patienten und 1 Studien. ⁴ (randomisierte kontrollierte Studien)	0,91 (Mittelwert) Differenz:	-1,29 (Mittelwert) MD 0,38 kleiner CI 95%	

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention Placebo	Intervention Ospemifen	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
	Beobachtungszeit: 12 Wochen.			
Vaginale Trockenheit	Gemessen mit: VVA Questionnaire Skala: 0 — 20 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 314 Patienten und 1 Studien. ⁵ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	-1,1 (Mittelwert) Differenz:	-1,3 (Mittelwert) MD 0,2 kleiner CI 95%	
Dyspareunie- Schweregrad	Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 631 Patienten und 1 Studien. ⁶ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	-1,2 (Mittelwert) Differenz:	-1,6 (Mittelwert) MD 0,4 kleiner CI 95%	
Vaginaler Maturationsindex	Höher ist besser Basierend auf Daten von 631 Patienten und 1 Studien. ⁷ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	1,3 (Mittelwert) Differenz:	16,2 (Mittelwert) MD 14,9 Größer CI 95%	
Sexualfunktion	Gemessen mit: FSFI (Female Sexual Function Index) Skala: 2 — 36 Höher ist besser Basierend auf Daten von 631 Patienten und 1 Studien. ⁸ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	4,1 (Mittelwert) Differenz:	5,7 (Mittelwert) MD 1,6 Größer CI 95%	

1, 2, 3, 4, 6, 7, 8. **Referenzen:** [510],

5. **Referenzen:** [562],

Referenzen

510. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, Waldbaum AS, Sussman SA, Altomare C, et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 2019;26(6):611-621 [Pubmed Journal](#)

562. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78(2):91-8 [Pubmed Journal](#)

Schwach

5.3 (Leitlinienadaptation, NICE 2024)

Die intravaginale Applikation von DHEA kann Patientinnen, die keine lokale Estriolgabe wünschen, angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%**Klinische Frage/ PICO****Population:** Frauen mit mittleren bis schweren Symptomen einer vulvovaginalen Atrophie**Intervention:** intravaginales Dehydroepiandrosteron**Vergleichsintervention:** Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention Placebo	Intervention intravaginales DHEA	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)		
Prozentsatz der Parabasalzellen	Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 482 Patienten und 1 Studien. ¹ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	Differenz:	DHEA			
Prozentsatz der Superfizialzellen	Höher ist besser Basierend auf Daten von 482 Patienten und 1 Studien. ² (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.				Differenz:	MD -27,7 kleiner CI 95%
Vaginaler pH-Wert	Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 482 Patienten und 1 Studien. ³ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.				Differenz:	MD 8,44 Größer CI 95%
Vaginale Trockenheit	Höher ist besser Basierend auf Daten von 482 Patienten und 1 Studien. ⁴ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.				Differenz:	MD 0,66 kleiner CI 95%
		Differenz:	MD 0,27 Größer CI 95%			

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention Placebo	Intervention intravaginales DHEA	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
Schmerzen beim Geschlechtsverkehr	Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 482 Patienten und 1 Studien. ⁵ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen.	Differenz: MD 0,36 kleiner CI 95%		

- 1, 2. **Referenzen:** [534], [563],
 3. **Referenzen:** [563],
 4, 5. [534]. **Vergleichsintervention:** [534]. **Referenzen:** [563],

Referenzen

534. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause (New York, N.Y.)* 2018;25(11):1339-1353 [Pubmed](#) [Journal](#)

563. Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2019;22(1):65-72 [Pubmed](#) [Journal](#)

DRAFT

Schwache Empfehlung gegen

5.4

Eine vaginale Lasertherapie zur Behandlung der vulvovaginalen Atrophie soll aufgrund der widersprüchlichen Evidenz nicht Routine-mäßig angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit GSM

Intervention: Lasertherapie (CO2 oder Er:YAG)

Vergleichsintervention: Sham-Behandlung oder Estrogen-Therapie

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
In der Hälfte der Studien (incl RCT) wurde kein Effekt der Lasertherapie gefunden (unabhängig davon, ob CO2 oder ErbYAG Laser). Nur ein RCT hatte ein Follow up von mehr als 6 Monaten.	36 Studien 4220 Teilnehmer	Zusammenfassend wurde mit Zunahme der Studienqualität ein abnehmender Effekt der Laserbehandlung gezeigt.

Schwach

Statement 5.5

Eine menopausale Hormontherapie (MHT, oral, transdermal, vaginal) kann die Vaginalflora während der Menopause und in der Postmenopause wiederherstellen.

Online-Abstimmung: Ja 90%

Stark

5.6 (Leitlinien-Adaptation, AWMF 015-091, 2022, und aus Vorversion 2020)

Eine vaginale Estriolgabe bei postmenopausalen Frauen mit Harninkontinenz (insbesondere mit Symptomen der überaktiven Blase) soll angeboten werden. Die Anwendung sollte längerfristig erfolgen, soweit keine Kontraindikationen vorliegen.

Online-Abstimmung: 96% Ja

Klinische Frage/ PICO

Population: postmenopausalen Frauen mit Harninkontinenz

Intervention: vaginale Estriolgabe

Vergleichsintervention: Placebo

DRAFT

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Vaginales Estriol verbessert den Harndrang, die Harnfrequenz und die Dranginkontinenz bei Frauen mit überaktiver Blase.	5 Studien 441 Teilnehmer	Die Evidenz war im Allgemeinen von schlechter bis mäßiger Qualität.

Stark

5.7 (Leitlinien-Adaptation, AWMF 043-044, 2024, und Vorversion 2020)

Bei rezidivierender unkomplizierter Zystitis der Frau in der Postmenopause ohne sonstige Begleiterkrankung sollte eine Gabe von vaginalen Estriol vor Beginn einer Langzeit-Antibiotikatherapie angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Klinische Frage/ PICO

Population: Postmenopausale Frauen mit rezidivierender unkomplizierter Zystitis

Intervention: vaginale Estriolgabe

Vergleichsintervention: Placebo

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
4 Metaanalysen zeigen einen Trend zur Prävention rezidivierender Harnwegsinfektionen durch die lokale Östrogenisierung. Dabei war lokales Östrogen gegenüber Placebo überlegen		Hoch

Referenzen

524. Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery* 2016;22(2):63-9 [Pubmed Journal](#)

533. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU international* 2022;130 Suppl 3(Suppl 3):11-22 [Pubmed Journal](#)

564. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI). 2024. [Webseite](#)

DRAFT

6. Kardiovaskuläre Erkrankungen - einschließlich Thrombosen

(Baum, Bäßler, Hamm, Merkel, **Windler**)

Hormontherapie in der Perimenopause ist bezüglich kardio- und cerebrovaskulären sowie thrombogenen Nutzen und Risiken nicht systematisch untersucht. Die Therapie postmenopausaler Hitzewallungen mit oralen strogenen (Estradiol oder konjugierte Estrogene), bei Frauen mit erhaltener Gebärmutter einschließlich eines Gestagens, kann zu vaskulären Ereignissen führen. Dosisabhängig ist ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und daraus resultierenden Lungenembolien überzeugend gezeigt. Während die WHI-Studien auch für Schlaganfälle ein erhöhtes Risiko zeigten, wurden für Herzinsuffizienz und bei jüngeren Frauen bis 60 Jahre auch für Herzinfarkt oder Angina pectoris keine Risikoerhöhungen publiziert [100][227][228][229][230].

Die Estrogen-abhängigen Herz-Kreislauf-Risiken steigen mit dem Alter, dem Körpergewicht und mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Prädiabetes und Diabetes) bzw. Thrombophilie und ganz besonders nach einem stattgehabten kardiovaskulären oder thrombembolischen Ereignis, die als Kontraindikationen gelten. Tibolon ist als estrogenähnliche Hormontherapie mit einem erhöhten cerebrovaskulären Risiko verbunden [215][231][232][233].

Inwieweit der Beginn einer Estrogentherapie in der frühen Postmenopause weniger risikobehaftet ist als in höherem Alter, ist nicht sicher geklärt [234][235][236][237]. Transdermal appliziert (Pflaster, Gel, Spray) scheinen die Risiken von Estradiol weniger ausgeprägt und bei Dosen bis 50 µg pro Tag nicht mehr messbar [238][239].

Unterschiede von Gestagenen in Kombination mit Estrogenen sind bezüglich kardio- und cerebrovaskulärer sowie thrombogener Nutzen und Risiken wissenschaftlich nicht hinreichend geprüft. Mikronisiertes Progesteron scheint in einer kombinierten MHT eine neutrale Wirkung auf das Gefäßsystem zu haben. Laut Kohortenstudien erhöhte mikronisiertes Progesteron in Kombination mit Estradiol nicht das Risiko für venöse und arterielle Thrombembolien im Gegensatz zu Norpregnan-Derivaten (19-Norprogesteron-Derivate) und insbesondere Medroxyprogesteronacetat [230]. Daher ist die Wahl des Gestagens sowohl bei oraler als auch transdermaler MHT bezüglich des Risikos für venöse Thrombosen, Lungenembolien und Schlaganfällen von Bedeutung, wobei gewünschte Zusatznutzen die Wahl des Gestagens beeinflussen können [240][241][242][243][162].

Neurokinin-Rezeptor-Antagonisten bieten aufgrund ihres Estrogen-unabhängigen Wirkmechanismus keinen Anhalt für Einflussnahme auf kardio- und cerebrovaskuläre sowie thrombogene Risiken und bedürfen nicht der Kombination mit einem Gestagen [244][245][246][46]. Die zahlenmäßig und zeitlich begrenzte Studienerfahrung erfordert jedoch fortdauernde Vigilanz und Abwägung von Nutzen gegenüber möglichen seltenen oder langfristig auftretenden Risiken.

Hormontherapie in der Perimenopause ist bezüglich kardio- und cerebrovaskulären sowie thrombogenen Nutzen und Risiken nicht systematisch untersucht.

Stark

6.1 (Leitlinien-Adaptation aus Vorversion 2020)

Vor einer Estrogentherapie sollen die kardio- und cerebrovaskulären Risikofaktoren (zum Beispiel Rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Adipositas) individuell abgeklärt und ggf. behandelt werden.

Abstimmung: Ja 94%

Konsentiierte Empfehlung

6.2 (Leitlinien-Adaptation NICE 2024)

Anamnestische Hinweise für ein erhöhtes Thromboserisiko und stattgehabte Thromboseereignisse sollen bei einer menopausalen Hormontherapie berücksichtigt werden.

Abstimmung: Ja 100%

Stark

6.3 (Leitlinien-Adaptation aus Vorversion 2020 und NICE 2024)

Frauen sollen darüber informiert werden, dass das Risiko für eine Thromboembolie und für einen Schlaganfall unter orale Estrogentherapie deutlich höher ist als unter transdermaler Applikation. Das Risiko ist dosisabhängig und in der frühen Postmenopause vermutlich niedriger als späten Postmenopause.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

6.4 (Leitlinien-Adaptation NICE 2024)

Sowohl orale wie auch transdermale Estrogentherapien sind zur kardiovaskulären Primärprävention ungeeignet und nach einer Thromboembolie oder einem kardiovaskulären Ereignis kontraindiziert.

Abstimmung: Ja 81%

Schwach

6.5

Tibolon soll bei erhöhtem Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse nicht zur Therapie postmenopausaler Hitzewallungen und estrogenabhängiger Beschwerden empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen in der Peri- oder Postmenopause

Intervention: Tibolon

Vergleichsintervention: kein Tibolon

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention kein Tibolon	Intervention Tibolon	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
Schlaganfall	Odds ratio 1,74 (CI 95% 0,99 — 3,04) Basierend auf Daten von 7.930 Patienten und 4 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 2,8 Jahre.	5 pro 1000 Differenz:	8 pro 1000 3 mehr pro 1000 (CI 95% 0 weniger — 10 mehr)	Niedrig erhebliche Schädigungssignale, betätigt auch durch Beobachtungsstudien, vorzeitiger Abbruch der größten Studie wegen Sicherheitsbedenken (erhöhtes Schlaganfallrisiko)

Konsentierter Empfehlung

6.6

Zur Kombination von Estrogenen mit einem Gestagen sind aufgrund klinischer Erfahrung mikronisiertes Progesteron oder Dydrogesteron bezüglich vaskulärer Risiken geeignet, wobei gegenüber keiner MHT ein möglicherweise erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko bei Anwendung >5 Jahre oder ein anderer gewünschter Zusatznutzen berücksichtigt werden sollen (siehe 10.2.2).

Abstimmung: Ja 100%

DRAFT

7. Osteoporose in der Peri- und Postmenopause und Interventionsmöglichkeiten

(Baum, Hadji, Ott, Thomasius)

Ab dem Alter von 50 Jahren ist bei dem Auftreten verschiedenster Risikofaktoren eine Basisdiagnostik empfohlen (SIGN/DVO-Leitlinie Osteoporose). Ab diesem Alter ist es sinnvoll darauf zu achten, ob Risikofaktoren für ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegen. Das Grundfrakturrisiko einer Frau ist ab dem 50. Lebensjahr in folgender Graphik dargestellt:

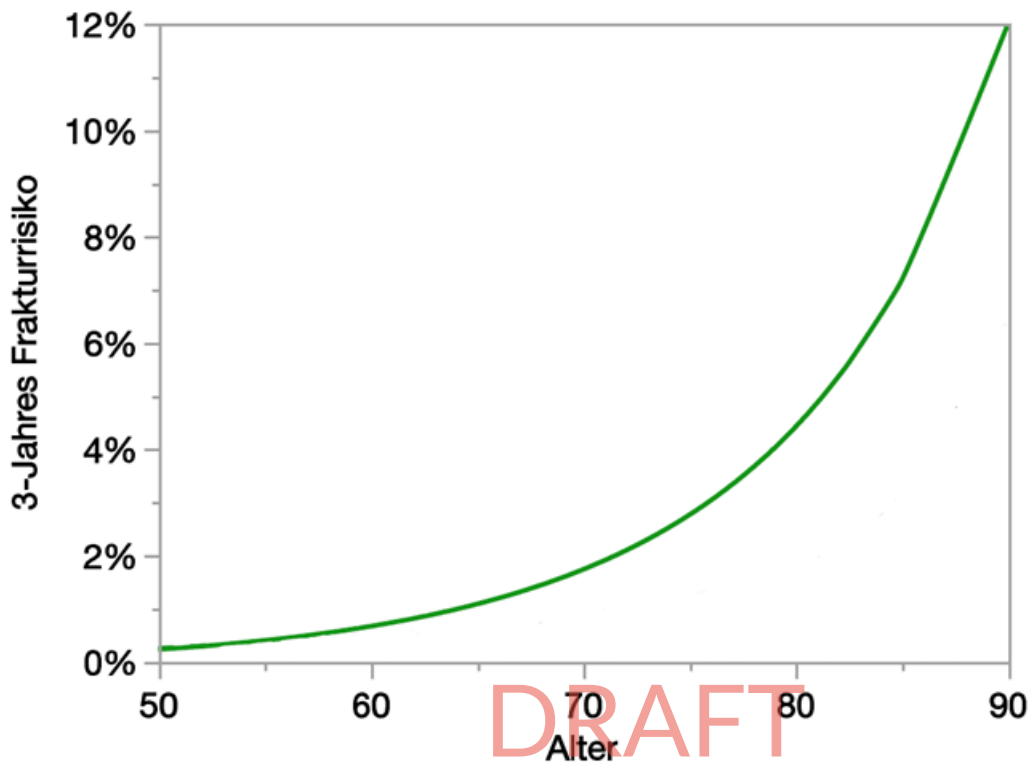


Abb. 7.1: 3-Jahres Frakturrisiko für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen in einer deutschen Population ohne Fraktur-Risikofaktoren (nach Glüer, C. C., Engelke, K., Thomasius, F. (2023). Das Konzept des DVO-Frakturrisikorechners. *Osteologie*, 32(02), 123-132; [247] und in der DVO-LEITLINIE 2023, Seite 2 [248])

Dieses absolute Frakturrisiko, das nur durch Alter und Geschlecht gegeben ist, wird bei Vorliegen von Risikofaktoren durch Multiplikation der Risiken modifiziert. Folgende Risikofaktoren, nach Stärke sortiert, sind in den Leitlinien des DVO für postmenopausale Frauen (und Männer) evaluiert worden, die Risikoangabe erfolgt für die Altersgruppe 50 Jahre: (DVO-LEITLINIE 2023, Auszüge der Tabelle 1 auf den Seite 3 und 4 [248]):

Tab. 7.1: Risikofaktoren und Einfluss von Medikamenten auf das Frakturrisiko

Klinische Risikofaktoren und Medikamente

Prednisolonäquivalent ab 7,5 mg/Tag, neu im letzten Jahr (1-Jahres RR)	5,4
Prednisolonäquivalent > 7,5 mg/Tag > 3 Monate	4,3
Rheumatoide Arthritis	2,7
Diabetes mellitus Typ I	2,5
Prednisolonäquivalent 2,5 – 7,5 mg/Tag >3 Monate	2,3
Primärer Hyperparathyreoidismus	2,2
MGUS (monokl. Gammopathie unkl. Signifikanz)	2,1
Multiple Sklerose	2,0
Body Mass Index BMI $\leq 15 \text{ kg/m}^2$	2,0
Erheblicher Alkoholkonsum (ab 50 g/Tag)	1,9
>1 Sturz im letzten Jahr (1-Jahres RR)	1,9
Axiale Spondyloarthritis	1,7
Immobilität (angewiesen sein auf eine Gehhilfe)	1,7
1 Sturz im letzten Jahr	1,6
Diabetes mellitus Typ II, seit > 10 Jahre	1,6
Body Mass Index BMI 15 - 18,5 kg/m^2	1,6
Rauchen (aktuell >10 Zigaretten/Tag) oder M. Alzheimer/Demenz	1,5
M. Parkinson	1,5
Chronische Herzinsuffizienz	1,5
Niereninsuffizienz CKD 3a, 3b, 4	1,5
Prednisolonäquivalent bis 2,5 mg/Tag >3 Monate	1,4
Schlaganfall	1,4
Protonenpumpenhemmer > 3 Monate	1,4
Chronische Obstruktive Lungenerkrankung	1,3
Body Mass Index BMI 18,5 - < 20 kg/m^2	1,3
Chronische Hyponatriämie	1,3
Depression/Antidepressiva	1,3
Opiode	1,3
Mutter oder Vater mit Hüftfraktur	1,2
Epilepsie	1,2
TSH 0,1-0,45 mU/l	1,2
TSH < 0,1 mU/l	1,2
Diabetes mellitus Typ II, seit 5-10 Jahren	1,1

DRAFT

Die stattgehabten Frakturen erhöhen das Frakturrisiko zusätzlich (DVO-LEITLINIE 2023, Auszüge der Tabelle 1 auf den Seite 3 und 4 [248])

Tab. 7.2: Risiko durch Vorfrakturen

Frakturen

Wirbelfraktur(en) im letzten Jahr	3,0
Wirbelfraktur(en) > 12 Monate Zeitabstand	
1 osteoporotischer Wirbelbruch	2,0
2 osteoporotische Wirbelbrüche	3,0
3 oder mehr osteoporotische Wirbelbrüche	5,4
Wirbelbruch Schweregrad max Grad 1 Genant	2,0
Wirbelbruch Schweregrad max Grad 2 Genant	3,0
Wirbelbruch Schweregrad max Grad 3 Genant	5,3
Hüftfraktur im letzten Jahr (1-Jahres RR)	3,8
Hüftfraktur > 12 Monate Zeitabstand	2,4
Humerusfraktur	1,7
Handgelenksfraktur	1,5
Beckenfraktur	1,5

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2024 evaluierte den Zusammenhang zwischen vasomotorischen Beschwerden und dem Frakturrisiko bzw. der Knochenmineraldichte. In die qualitative wurden 20 und in die quantitative Analyse 12 Studien eingeschlossen ($n=49.659$ Frauen). Es wurde kein Unterschied bei den Frakturen zwischen Frauen mit und ohne vasomotorischen Beschwerden festgestellt ($n=5$, OR 1,04, 95% CI 0,93–1,16, I² 16%). Vasomotorische Beschwerden waren jedoch mit einer niedrigen Knochenmineraldichte assoziiert ($n=5$, OR 1,54, 95% CI 1,42–1,67, I² 0%), dies am Messort Lendenwirbelsäule (mittlere Differenz, MD -0,019 g/cm^2 , 95% KI -0,03 bis -0,008, I² 85,2%) offensichtlich, nicht aber an der Hüfte (mittlere Differenz, MD -0,010 g/cm^2 , 95% KI -0,021 bis 0,001, I² 78,2%). Diese Ergebnisse waren unabhängig vom Schweregrad der vasomotorischen Beschwerden, dem Alter und dem Studiendesign. Als sich die Analyse auf Studien beschränkte, welche die Anwendung einer Hormontherapie in den Wechseljahren ausschlossen, blieb der Zusammenhang mit BMD signifikant [249]. Interventionen zur Verminderung des Knochendichte-Abfalls während

der Perimenopause sind weniger untersucht als postmenopausale Interventionen, in der Perimenopause besteht insbesondere für Bisphosphonate Evidenz [250][251], in der Postmenopause für MHT. Die spezifischen Osteoporose-Therapien senken das Fraktur-Risiko um durchschnittlich 30-40%.

Relevanz einer Antidepressiven Therapie als Risikofaktor für Frakturen

In einer Metaanalyse von 4 Studien wurde ein erhöhtes Frakturrisiko durch die Verschreibung von Antidepressiva (Hazard Ratio 1,62, 95% CI: 1,15-2,28) gefunden, im Besonderen bei der Verschreibung von SSRIs (Hazard Ratio 1,36, 95% CI: 1,20-1,55). In diese Analyse wurden allerdings nicht nur postmenopausale Frauen eingeschlossen, sondern Frauen im Alter von 40 Jahren oder älter. Bezüglich des Mechanismus wird ein negativer Effekt von SSRIs auf die Knochenmineraldichte diskutiert. Zusätzlich könnten auch neurologische Nebenwirkungen wie Schwindel von Antidepressiva verantwortlich sein, die zu einem erhöhten Sturzrisiko führen [252]. Relevant ist auch die Beobachtung, dass Antidepressiva auch ohne zugrundeliegende Depression in der Gruppe der perimenopausalen Frauen das Frakturrisiko zu erhöhen scheinen [253].

MHT und Frakturrisiko/Knochendichte

Eine Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2019 mit 107 prospektiv randomisierten Studien zeigte, dass der Einsatz einer kombinierten Estrogen-Gestagentherapie zu einer signifikanten Risikoreduktion von Hüftfrakturen um 28% (RR 0.72, CI 0.53-0.98), von non-vertebralen Frakturen um 22% (RR 0.78, CI 0.68-0.89) und von vertebralem Frakturen um 35% (RR 0.65, CI 0.46-0.92) im Vergleich zu Placebo führt (Evidence Level 1a) [254]. Die relative Reduktion des Risikos betrifft sowohl Frauen mit hohem als auch niedrigem Risiko für eine Fraktur [255] [256].

Die genannte Netzwerk-Metaanalyse zeigte, dass die MHT zur Prävention von Hüftfrakturen und non-vertebralen Frakturen sich in ihrer Wirksamkeit nicht unterschied zu Abaloparatid, Romosozumab, PTH 1-84, Lasofoxifen und Calcitonin. Im Hinblick auf das Risiko vertebraler Frakturen wurde kein Unterschied gefunden zu Abaloparatid, Romosozumab, PTH 1-84, Strontiumranelat, Tibolon und Calcitonin [254].

Eine rezente große Fall-Kontroll-Studie zeigt, dass nach einer Anwendung einer MHT für weniger als 5 Jahre das Frakturrisiko nach dem Absetzen innerhalb mehrerer Jahre auf Werte von Nicht-Anwenderinnen steigt, während Frauen, die eine MHT mehr als 10 Jahre angewandt haben, einen längerfristigen protektiven Effekt haben [257].

Art des Estrogens und Applikationsweg

In einer großen Datenbankenanalyse an 138.737 postmenopausalen Frauen zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Frakturrisiko durch die Art des Estrogens (konjugierte equine Estrogen versus Estradiol) bzw. durch die Art der Estrogenanwendung (Estradiol: oral versus transdermal) [258]. Eine rezenter Metaanalyse mit 33.426 Frauen und 2.516 Frakturfällen (28 Studien) kam zu demselben Ergebnis, dass equine Estrogene und Estradiol ähnlich wirksam waren [259].

Wahl des Gestagens

In einer großen Datenbankenanalyse an 138.737 postmenopausalen Frauen zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf das Frakturrisiko durch die Art des Gestagens. Anwendung fanden Medroxyprogesteronacetat, Norethisteron, Levonorgestrel und Norgestrel [258].

Daten zur ultraniedrig dosierten transdermalen Estrogengabe mit einer täglichen Dosis von 0,014 mg Estradiol/Tag ohne parallele Gestagengabe zeigen einen positiven Effekt auf die Surrogatparameter Knochendichte und Knochenumbauparameter über 2 Jahre [260].

Eine Metaanalyse von randomisiert kontrollierten Studien aus dem Jahr 2017 konnte zeigen, dass Estrogen kombiniert mit dem Osteoblasten-wirksamen Gestagen Medroxyprogesteronacetat (MPA) einen signifikant größeren jährlichen prozentualen Knochendichte-Zuwachs in der Wirbelsäule bewirkte als die gleiche Dosis einer estrogenalleinigen MHT (Evidenz-Level 1)[261].

Bezüglich der zusätzlichen Wirkung des Gestagens bzw. der Wahl des Gestagens besteht noch weiterer Forschungsbedarf, da Daten zum Frakturrisiko fehlen.

Tibolon

Die beiden großen RCTs zu Tibolon versus Placebo zeigten, dass Tibolon sowohl das Risiko für vertebrale als auch periphere Frakturen bei Frauen ohne und mit einer prävalenten Fraktur senkt. Der Effekt ist vergleichbar dem von oralen Bisphosphonaten [231] [262].

Auf den Patientenfragebogen der DVO-Leitlinie wird verwiesen: <https://leitlinien.dv-osteologie.org/wp-content/uploads/2024/04/Patienten-Risikofaktor-Fragebogen-fuer-Frauen-und-Maenner.pdf>

Isoflavone

Relevant für die Beurteilung der aktuellen Datenlage zur Wirkung der Isoflavone sind Daten zur unterschiedlichen Auswirkungen von Isoflavonen auf die Knochendichte mit der Interventionsdauer, der Herkunft (kaukasisch, asiatisch), der Zeit nach der Menopause, der Form der Nahrungsergänzungsmittel (insbesondere Genistein) und der Dosis der Isoflavone, so eine Metaanalyse randomisierter Studien. Die Mehrzahl der zitierten Studien stammt aus dem asiatischen Raum, was bei der Beurteilung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

In einer Metaanalyse von 63 prospektiv randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass Isoflavone die Knochenmineraldichte in postmenopausalen Frauen signifikant erhöhte und zwar an der Lendenwirbelsäule (Mittlere Differenz, MD = 0,0175 g/cm²; 95% CI, 0,0088 - 0,0263, *p* < 0. 0001), am Oberschenkelhals (MD = 0,0172 g/cm²; 95% CI, 0,0046 - 0,0298, *p* = 0,0073) und am distalen Radius (MD = 0,0138 g/cm²; 95% CI, 0,0077 - 0,0198, *p* < 0,0001). Entsprechend einer Subgruppenanalyse konnte eine Steigerung der Knochenmineraldichte dann erzielt werden, wenn die Dauer der Isoflavontherapie ≥12 Monate betrug und die Therapie mindestens 50 mg/Tag Genistein enthielt [263].

Die Datenlage zum Frakturrisiko unter Isoflavontherapie ist nicht ausreichend. In einer Studie an 24.403 postmenopausalen Frauen aus Shanghai wurde gezeigt, dass das relative Risiko für Frakturen bei zunehmender Menge an Sojaproteineinnahme pro Tag sank. Das relative Risiko in Bezug auf die Quintilen der Sojaproteineinnahme war 1,00, 0,72 (95% Konfidenzintervall: 0,62-0,83), 0,69 (95% Konfidenzintervall: 0,59-0,80), 0,64 (95% Konfidenzintervall: 0,55-0,76) und 0,63 (95% Konfidenzintervall: 0,53-0,76; $p < 0,001$) [264]. In einer Longitudinalstudie an 48.584 postmenopausalen Frauen, auch aus Shanghai, konnte bei einem medianen Follow-up von etwa 10 Jahren gezeigt werden, dass bei Frauen mit Frakturen in der Vorgeschichte eine hohe Soja-Isoflavonzufuhr mit einem geringeren Risiko für osteoporotische Frakturen verbunden war. Die Hazard Ratio betrug 0,72 (95% Konfidenzintervall: 0,55-0,93; $p = 0,002$) für die höchste ($>42,0$ mg/d) gegenüber dem niedrigsten Quartil der Sojaeinnahme ($<18,7$ mg/d). Diese Assoziation war bei Frauen, die erst seit kurzem in der Menopause waren, (<10 Jahre), deutlicher. Auch für Daidzein, Genistein und Glycitein konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden [265]. Eine ältere Metaanalyse, die drei randomisierte placebokontrollierte Studien beinhaltete, zeigte eine nicht signifikante Reduktion vertebraler Frakturen unter Isoflavontherapie (Odds Ratio 0,435, 95% Konfidenzintervall: 0,117-1,625) [266].

Stark

Statement 7.1 (Leitlinien-Adaptation, NICE 2017)

Sowohl in der menopausalen Transition als auch während der Postmenopause verringert sich die Knochendichte, vor allem der Lendenwirbelsäule.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

7.2

Wenn eine menopausale Hormontherapie (MHT) in Standarddosierung diskutiert wird, sollten Frauen zum Zusatznutzen der Prävention osteoporotischer Frakturen aufgeklärt werden. Gleiches gilt für Tibolon.

Abstimmung: Ja 100%

Stark

Statement 7.3

Die besten Daten zur Verhinderung des Knochendichteabfalls während der Peri-/ und Postmenopause und zur Verhinderung von Frakturen auch bei Frauen ohne erhöhtes Frakturrisiko (primäre Prävention) bestehen für systemisch wirkende Estrogene und Gestagene. Dieser Effekt hält auch nach Absetzen der Therapie über einige Zeit an.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Konsentierete Empfehlung

7.4

Wenn eine Therapie mit nicht-hormonellen Substanzen zur Linderung klimakterischer Beschwerden diskutiert wird, sollten Frauen zum fehlenden Nachweis eines Zusatznutzens zur Prävention osteoporotischer Frakturen informiert werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

8. Nicht-hormonelle und hormonelle Interventionen in Peri- und Postmenopause und Demenz

(v. Armin, Jaurisch-Hancke, Krüger)

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) erstellte im Zuge der Aktualisierung der Guideline zur Menopause (NG23) im Jahr 2024 einen umfassenden Evidenzbericht zur Frage "Welche Auswirkungen hat eine MHT auf die die Entwicklung einer Demenz?". Darin wurden 7 Studien berücksichtigt - 6 Beobachtungsstudien mit niedriger oder sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz sowie 1 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz. Die Studien verglichen eine reine Estrogen-MHT oder eine Estrogen-plus-Gestagen-MHT (sequentiell kombiniert, kontinuierlich kombiniert oder beliebig kombiniert) mit keiner MHT oder mit Placebo. Aus dem Evidenzbericht leitete das NICE ab, dass die vorliegende Evidenz die Indikation Demenzprävention für die MHT nicht unterstützt. [81] [267]

Die Übertragbarkeit des NICE-Evidenzberichts auf den regionalen Geltungsbereich der Leitlinie wurde erfolgreich geprüft und durch die folgenden Ergebnisse weiterer Publikationen zur Begründung der Empfehlung ergänzt:

- Eine Studie zeigte, dass Estradiol-Therapie allein das Demenz-Risiko sogar erhöhte. [268]
- In einem Review der existierenden Guidelines wird dieses kritisch diskutiert. [269]
- Scheyer et al. fassen die aktuelle Studienlage zur Thematik zusammen und kommen im Gegensatz zu oben dargestellten Studien zu dem Schluss, dass es ein ca. 5-jähriges Window of opportunity gibt, in dem HT präventiv für Alzheimer Degeneration eingesetzt werden kann. [270]
- Thurston et al. fanden einen Zusammenhang zwischen VMS und der Entwicklung von Alzheimer Biomarkern. Der Kausalzusammenhang kann nicht belegt werden. [271]
- Harrington et al. zeigen in einem ausführlichen Review der komplexen hormonellen Einflüsse auf die weibliche Hirnfunktion, dass abnehmende E und P-Level sehr wohl einen Einfluss auf die Entstehung von Alzheimer Demenz haben können. Insbesondere der Zusammenhang mit Schlafstörungen und dem fehlenden Abbau von Proteinen über das glymphatische System könne hier eine relevante Rolle spielen. [272]
- Die S3-Leitlinie Demenzen weist darauf hin, dass eine Metaanalyse eine Negativempfehlung zur Hormonersatztherapie im Rahmen einer Demenzprävention gibt. [273] [274]

Stark Empfehlung gegen

8.1 (Leitlinien-Adaptation, NICE 2024)

Eine kombinierte oder reine Estrogen-MHT wird Frauen in der Peri-/Postmenopause zum Zweck der Demenzprävention nicht empfohlen.

Konsens 100%

Rationale

Zur Datenlage für MHT bei postmenopausalen Frauen wird

auf die Evidenztabelle des NICE-Guideline-Evidenzberichts Dementia (Seite

104-113, Appendix F) verwiesen.

[https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/](https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/g-dementia-pdf-487915383060)

[evidence/g-dementia-pdf-487915383060](https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/g-dementia-pdf-487915383060) [KD1] [KD2]

Zur MHT bei perimenopausalen Frauen findet sich zu diesem Thema keine Evidenz.

[KD1]In den Hintergrundtext

[KD2]Demenzprävention auf S3-LL Demenz verweisen in Hintergrundtext

Klinische Frage/ PICO

Population: Postmenopausale Frauen ab 65 Jahren

Intervention: MHT mit Estrogen und Gestagen

Vergleichsintervention: Placebo oder keine MHT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Kombinierte MHT	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Demenz 7 Kritisch	Relatives Risiko 1,97 (CI 95% 1,16 — 3,33) Basierend auf Daten von 4.532 Patienten und 1 Studien. ¹ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 Jahre.	9 pro 1000 Differenz:	18 pro 1000 9 mehr pro 1000	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichende Präzision ²	Das Demenzrisiko kann sich durch eine kombinierte MHT erhöhen, wenn sie im Alter von 65 Jahren oder darüber begonnen wird
Tod durch Alzheimer-Demenz 7 Kritisch	Hazard ratio 0,93 (CI 95% 0,77 — 1,12) Basierend auf Daten von 16.608 Patienten und 1 Studien. ³ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 18 Jahre.	3 pro 100 Differenz:	3 pro 100 0 weniger pro 100 (CI 95% 1 weniger — 0 weniger)	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ⁴	Kombinierte MHT probably have little or no difference on Tod durch Alzheimer- Demenz

1. **Referenzen:** [554],
2. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** 95%KI überdeckt 1 MID.
3. **Referenzen:** [558],
4. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** 95%-KI überdeckt 1 MID. **Publikationsbias: keine.**

DRAFT

Referenzen

267. NICE. National Institute for Health and Care Excellence: Evidence Review Menopause (update) [G] Dementia. 2024. [Webseite](#)

554. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289(20):2651-62 [Pubmed](#)

558. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA 2017;318(10):927-938 [Pubmed Journal](#)

Klinische Frage/ PICO

Population: Postmenopausale Frauen ab 65 Jahren

Intervention: MHT mit Estrogen-Monotherapie

Vergleichsintervention: Placebo oder keine MHT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Estrogen- Monotherapie	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Demenz 7 Kritisch	Relatives Risiko 1,49 (CI 95% 0,84 — 2,66) Basierend auf Daten von 2.947 Patienten und 1 Studien. ¹ (randomisierte	13 pro 1000 Differenz:	19 pro 1000 6 mehr pro 1000	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichende Präzision ²	Es ist unwahrscheinlich, dass sich das Demenzrisiko bei einer reinen Estrogen-MHT erhöht.

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Estrogen- Monotherapie	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
	kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 5 Jahre.				
Tod durch Alzheimer-Demenz 7 Kritisch	Hazard ratio 0,74 (CI 95% 0,59 — 0,93) Basierend auf Daten von 10.739 Patienten und 1 Studien. ³ (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 18 Jahre.	3 pro 100 Differenz:	2 pro 100 1 weniger pro 100 (CI 95% 1 weniger — 0 weniger)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem unzureichende präzision ⁴	Estrogen-Monotherapie probably improves slightly Tod durch Alzheimer- Demenz

1. **Referenzen:** [553],

2. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** 95%KI überdeckt 1 MID.

3. **Referenzen:** [558],

4. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** 95%-KI überdeckt 1 MID. **Publikationsbias: keine.**

Referenzen

267. NICE. National Institute for Health and Care Excellence: Evidence Review Menopause (update) [G] Dementia. 2024. [Webseite](#)

553. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004;291(24):2947-58 [Pubmed](#)

558. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA 2017;318(10):927-938 [Pubmed](#) [Journal](#)

9. Stimmungsschwankungen und Depression

(S. Krüger, RS Göldner, G. Weckmann)

1. Hormontherapie (HT)

Fragestellung

Die Fragestellung lautet, ob es Evidenz bezüglich der Effekte einer Behandlung mit Estradiol (ET), Progesteron (PT) oder einer Kombination der beiden (HT) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- /Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen gibt.

Kritische Endpunkte

Als kritische Endpunkte werden definiert: depressive Symptome, Angst, Schlafstörungen

Wichtige Endpunkte

Als wichtige Endpunkte werden betrachtet: vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche),

Ergebnisse

Obwohl die Therapie mit Estradiol (ET) zur Behandlung der perimenopausalen Depression nicht zugelassen ist, gibt es Hinweise dafür, dass sie bei perimenopausalen Frauen antidepressive Wirkungen hat und sich vor allem positiv auf den Schlaf auswirkt. Progesteronsubstitution hingegen scheint eher keine positiven Wirkungen auf die Schlafqualität, dafür aber anxiolytische Wirkungen zu haben.

So untersuchten Morsinkhoff et al. [275] in einem rezenten Review mit 13 Studien von insgesamt 2895 den Effekt von Estradiol und Progesteron auf zwei kritische Endpunkte: Schlaf und Depression. Dabei ging es nicht explizit um die Peri- oder Postmenopause, sondern allgemein um Studien, die als primären Endpunkt die Wirksamkeit von Geschlechtshormone auf Schlaf und Stimmung untersuchten.

Sie identifizierten 2 Studien, in denen eine ET Schlaf und Depressivität bei perimenopausalen Frauen verbesserte [276][277]. In diesen Studien wurde der verbesserte Schlaf auch auf eine Linderung nächtlicher vasomotorischer Symptome zurückgeführt. Hollander et al. [278] und Li et al. [279] konnten zeigen, dass niedrige Estradiol-Level zu anhaltenden Schlafstörungen führten, während Kische et al [280] fanden, dass Estradiol in zu hohen Dosierungen Tagesmüdigkeit erhöhte.

Darüber hinaus fanden Morssinkhof et al [275] in 2 Studien, dass hohe Dosen Progesteron anxiolytische Effekte bei Frauen aufweisen und über eine Aktivierung des GABA-Systems auch non-REM Schlaf verkürzen und REM-Schlaf Dauer verlängern können, was zwar zu einer Verbesserung von Angstsymptomatik, aber zu einem als nicht als erholsam empfundenem Schlaf führte.

Coborn et al. [51] konnten perimenopausal niedrige Progesteronlevel mit häufigem nächtlichen Erwachen in Zusammenhang bringen.

Daten zur Therapie depressiver Symptomatik oder Stimmungsschwankungen mit Estradiol und Progesteron (EPT) sind spärlich und nicht eindeutig [281].

Zur Frage der Prävention depressiver Symptome durch eine HT liegen ebenfalls nur wenige Daten vor, allerdings konnten Gordon et al. [282] in einer rezenten randomisierten Studie an 172 gesunden Frauen zwischen 45 und 60 Jahren zeigen, dass eine sequenziell-kombinierte EPT mit transdermaleme Estradiol und mikronisiertem Progesteron über 12 Monate gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion des Auftretens depressiver Symptome (gemessen mit Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D)-Score >16) führte (17% versus 32%).

Schlussfolgerungen

Zusammengefasst ist festzuhalten, dass weder eine ET, noch eine PT, oder eine Kombination beider Hormone für die Behandlung von Depressivität und damit assoziierter Symptomen, bzw. für die Therapie von Schlafstörungen zugelassen sind. Es gibt aber Hinweise darauf, dass eine ET die Schlafqualität verbessern und eine PT sich positiv auf Angstsymptomatik auswirken kann.

Die HT kann bei diagnostizierter Depression unterstützend hilfreich sein, wobei hier die Studienlage spärlich ist und die Ergebnisse variieren.

2. Psychopharmakotherapie der peri- und postmenopausalen Depression und von Stimmungsschwankungen

Fragestellung

Die Fragestellung lautet, ob es Evidenz bezüglich der Effekte einer Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSNRIs) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- /Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen gibt.

Population

Die hier betrachtete Population umfasst symptomatische Frauen in der Peri- /Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen. Sofern möglich, werden Frauen in der Peri- und Postmenopause getrennt dargestellt.

Substanzen

Untersuchte Substanzen sind unter den SSRI Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Escitalopram, Citalopram, Sertralin und unter den SNRI Desvenlafaxin, Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin.

Kritische Endpunkte

Als kritische Endpunkte werden definiert: gesundheitsbezogene Lebensqualität, depressive Symptome, Angst, Schlafstörungen, unerwünschte Ereignisse unter der Therapie

Wichtige Endpunkte

Als wichtige Endpunkte werden betrachtet: vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche), Palpitationen, Burn-out-Syndrom.

Bei mehr als 7 Endpunkten sind kritische Endpunkte den wichtigen Endpunkten vorzuziehen.

Ergebnisse SSRI und SNRI

Mittlerweile gibt es ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Frage der Prävalenz depressiver Symptome in der (Peri)menopause [283]. Diese Publikation beinhaltet 55 Studien mit einer Probandinnenzahl von 76.817.

Die Autoren kamen bei gepoolter Prävalenz unter Anwendung eines random effects Models zu dem Schluss, dass die Prävalenz einer depressiven Episode 35.6 % (95 % CI: 32.0-39.2 %), beträgt, dass sich davon 33.9 % (95 % CI: 27.8-40.0 %) in der Perimenopause und 34.9 % (95 % CI: 30.7-39.1 %) in der Postmenopause befinden.

Sie schlussfolgern, dass Depressionen in der Peri- und Postmenopause unterdiagnostiziert und unterbehandelt seien.

Entsprechend gibt es unverändert keine expliziten Wirksamkeitsstudien bzgl. einer antidepressiven Behandlung in der Peri- und Postmenopause.

Verschiedene Studien untersuchten allerdings 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 anderer Studien nicht bestätigt (NICE 2025).

In einer placebokontrollierten Studie zu Desvenlafaxin (n=426) hatten Menopausenstatus und die Dauer seit der Menopause keinen Einfluss auf die Effektivität der Behandlung [284]. 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 [285].

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 [286]. SSRI und SNRI mit kurzer Wirklatenz zeigten sich allerdings als effektive Therapeutika in der Behandlung vasomotorischer Beschwerden, was kritisch anzumerken ist, weil eine der häufigen Nebenwirkungen verstärktes Schwitzen ist.

In den revidierten NICE-Guidelines wird deswegen auf die allgemeine Depressions-Leitlinie verwiesen [81] (NICE 2025, ggf kritische Durchsicht durch Fachpersonal).

3. Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Fragestellung

Untersucht wurden die Effekte von KVT im Vergleich zu TAU oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen.

Kritische Endpunkte

Als kritische Endpunkte wurden Depression, Schlaf, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Angst definiert.

Wichtige Endpunkte

Als wichtige Endpunkte wurden vasomotorische Beschwerden wie Schwitzen und Schweißausbrüche sowie Fatigue benannt. Weitere Endpunkte waren unerwünschte Ereignisse unter der KVT und Palpitationen.

Ergebnisse

Von den 14 identifizierten Studien waren in 12 verwertbare Daten zu 4 kritischen und 2 wichtigen Endpunkten enthalten. Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und Palpitationen lagen keine verwertbaren Daten vor [26].

Für den kritischen Endpunkt Lebensqualität wurden 2 RCTs identifiziert [287][288]. Bezogen auf die subjektive Beeinträchtigung im täglichen Leben durch typische Symptome des Klimakteriums zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einer KVT gegenüber der jeweiligen Vergleichsgruppe zum Interventionsende. Dieser Vorteil zeigte sich sowohl bei Frauen in der Postmenopause als auch in der Studienpopulation, die nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnte.

Für den kritischen Endpunkt depressive Symptome wurden 6 RCTs identifiziert [289][290][291][292][293][294]. Bezogen auf die Schwere der Depression zeigten sich über alle Phasen des Klimakteriums hinweg statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit einer KVT gegenüber den jeweiligen

Vergleichsgruppen zum Interventionsende und 6 Monate nach Interventionsende. Die jeweilige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ist für 4 der 5 Ergebnisse moderat. Lediglich für die Ergebnisse zu Frauen in der Postmenopause 6 Monate nach Interventionsende wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit niedrig beurteilt.

Für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen wurden 5 RCTs identifiziert [295][291][296][297][294]. Bezogen auf die subjektive Schlafqualität zeigten sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz über alle Phasen des Klimakteriums hinweg statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit einer KVT gegenüber den jeweiligen Vergleichsgruppen zum Interventionsende. Zudem zeigte sich ebenfalls bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit einer KVT gegenüber der Vergleichsgruppe 4 Monate nach Interventionsende in der Studienpopulation, die nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnte.

Für den kritischen Endpunkt Angst wurde 1 RCT identifiziert [294]. Bezogen auf die Schwere der Angstzustände bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zeigte sich in der Studienpopulation, die nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnte, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit einer KVT und der Behandlung in der Vergleichsgruppe zum Interventionsende.

Für den wichtigen Endpunkt Fatigue wurde 1 RCT identifiziert [298]. Bezogen auf die Schwere der Fatigue zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit einer KVT gegenüber der Vergleichsgruppe 6 Monate nach Interventionsende bei Frauen in der Postmenopause. Allerdings lag in derselben Studie bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied zum Interventionsende vor.

Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) wurden 3 RCTs identifiziert [298][299][300]. Bezogen auf die Anzahl der Hitzewallungen zeigten sich bei sehr niedriger bis moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz über alle Phasen des Klimakteriums hinweg keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer Behandlung mit einer KVT und den jeweiligen Vergleichsgruppen zum Interventionsende und 5–6 Monate nach Interventionsende.

Anmerkungen zu den Ergebnissen

In den eingeschlossenen Studien kamen verschiedene Vergleichsgruppen sowie verschiedene Formen der KVT zum Einsatz, neben Einzel- und Gruppensitzungen wurden auch internetbasierte und Selbsthilfe-Therapien angewendet. In der Studie Khoshbooi 2021 wurde die KVT explizit kulturell adaptiert. Es ist möglich, dass ähnliche Anpassungen (ggf. in abgeschwächter Form) in anderen Studien vorlagen, aber nicht explizit benannt wurden. Zudem stammen die berücksichtigten Studien aus verschiedenen Ländern und Kulturkreisen Europas, Asiens, Afrikas und Nordamerikas. Kulturelle Unterschiede könnten sowohl bei der Durchführung und Akzeptanz der Behandlung als auch bei der Erfassung der Endpunkte (z. B. depressive Symptome) einen Einfluss haben. Dies ist bei der Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse ist zu beachten, dass ein Teil der Studien explizit Frauen mit spezifischen Beschwerden wie Schlafstörungen [295][291][298][296][301][297] oder Depressionen [289][291][293][302][294][290] einschloss.

Entsprechend lag der Fokus der jeweiligen KVT auch auf der Therapie dieser Beschwerden. Zudem geht aus den Angaben in der Mehrheit dieser Studien nicht hervor, ob die vorliegenden Beschwerden eine Folge des Klimakteriums darstellen oder unabhängig davon bestehen. Lediglich für die Studien von Abdelaziz 2022 [295] und Kalmbach 2019 [298] ist in den Einschlusskriterien definiert, dass die Beschwerden erstmals in der Peri- und / oder Postmenopause auftraten oder sich in dieser Zeit verschlechterten.

In 3 Studien [298][302][294][303][299][304] wurde ein geringer Anteil (2 % bis 15 %) der eingeschlossenen Teilnehmerinnen während des Studienzeitraums mit einer Hormonersatztherapie behandelt.

In Aye 2004 [293] war der Anteil pro Studienarm unklar, in 3 weiteren Studien [289][296][301][297] gab es keine Angaben zum Anteil der Teilnehmerinnen, die eine Hormonersatztherapie erhielten.

In 3 Studien [300][290][287] war das Vorliegen von Symptomen der Perimenopause zwar kein Einschlusskriterium, allerdings konnte über die vorliegenden Daten zu Baseline abgeleitet werden, dass die eingeschlossenen Frauen entsprechend symptomatisch waren.

Schlussfolgerungen

Studien zur KVT bei der genannten Indikation zeigen eine moderate bis niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz. KVT zeigt keine signifikanten Vorteile gegenüber nicht menopausalen Frauen oder alternativer Behandlungen in der Therapie von Depressionen und Angst, der Verbesserung der Lebensqualität, oder der von vasomotorischen Symptomen.

Bezogen auf Schlafstörungen gab es zwar einen Vorteil gegenüber den Vergleichsgruppen sowohl zu Therapiebeginn als auch zum Therapieende hin, die moderate bis niedrige Vertrauenswürdigkeit der Ergebnisse relativiert die Aussagekraft aber auch hier.

In Bezug auf Fatigue konnte ein Vorteil der KVT gegenüber anderen Methoden 6 Monate nach Interventionsende nachgewiesen werden, was für eine länger anhaltende Wirkung der KVT in der Behandlung dieses Symptoms spricht.

4. Cimicifuga

Zu Cimicifuga gibt es trotz des serotonergen Wirkmechanismus nur eine Metaanalyse, die 35 Studien und insgesamt 13 096 behandelte Frauen mit affektiver Symptomatik in der Peri-Postmenopause beinhaltet [305]. Hier zeigte sich Cimifuga dosisabhängig überlegen gegenüber Placebo in der Therapie leichter bis moderater affektiver Symptome. Der Effekt wurde durch die Kombination mit Johanniskraut potenziert. Dennoch kann Cimifuga zum ggw Zeitpunkt aufgrund der geringen Evidenzlage nicht empfohlen werden.

5. Gabapentin und Pregabalin

Weder Gabapentin und Pregabalin sind laut Fach- und Gebrauchsinformation sowie Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie in Deutschland [306] für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden zugelassen. Pregabalin hat die Zulassung für die Therapie der Generalisierten Angststörung, Gabapentin ist auch in psychiatrischen Kontexten nicht zugelassen, wird aber gelegentlich off label bei depressiven Störungen oder chronischen Schmerzsyndromen eingesetzt.

3 der 9 in der PICO Analyse [45] identifizierten RCTs untersuchten Frauen in der Postmenopause [307][308][309][310]. 6 RCTs untersuchten Frauen, die nicht eindeutig der Studienpopulation Peri- oder Postmenopause zugeordnet werden konnten [311][312][313][314][315][316][317][318]. Es konnte keine Studie identifiziert werden, die Frauen in der Perimenopause untersucht hätte.

In den berücksichtigten Studien wurde Gabapentin sowohl mit sofortiger als auch mit verzögerter Freigabe sowie in unterschiedlichen Dosierungen und Anwendungsdauern verwendet. Die Dosierung in den Studien lag zwischen 900 mg und 3000 mg pro Tag und die Anwendungsdauer zwischen 4 Wochen und 6 Monaten.

Für Metaanalysen wurden teilweise unterschiedliche Dosierungen oder Zeitpunkte zusammengefasst. Es sind keine mittel- bis langfristige Aussagen möglich, da die Studiendauer max. 24 Wochen betrug. Die Operationalisierung Anzahl an Personen mit Suizidgedanken bildet nur einen Teilaspekt des kritischen Endpunkts depressive Symptome ab. Statistisch signifikante Vorteile zeigten sich bei einer Behandlung von Frauen in der Postmenopause mit Gabapentin gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Bezug auf den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. in Bezug auf den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden.

Demgegenüber steht ein statistisch signifikanter Nachteil für Frauen über alle Phasen des Klimakteriums in Bezug auf den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, operationalisiert als Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. In mehreren Studien war eine Reduktion der Symptome (Anzahl der moderaten und schweren Hitzewallungen) sowohl in der Interventions- als auch Vergleichsgruppe sichtbar.

Zu Pregabalin finden sich keine Studien in Bezug auf den Einsatz perimenopausaler Depressionen oder Angsterkrankungen.

6. Isoflavone

In der PICO-Analyse [35] konnten in Bezug auf depressive Symptome 2 RCTs identifiziert werden.

Bezogen auf die Schwere der Depression zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung mit Placebo 6 Monate nach Behandlungsbeginn bei Frauen in der Perimenopause (1 RCT [319]).

Für Frauen in der Postmenopause (1 RCT [320]) zeigte sich 4 Monate nach Behandlungsbeginn bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Für den Endpunkt Angst wurde 1 RCT identifiziert [319].

Bezogen auf die Schwere der Angstzustände zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Perimenopause ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Placebo-Behandlung 6 Monate nach Behandlungsbeginn.

Für den Endpunkt Schlafstörungen wurde 1 RCT identifiziert [321][322][323]. Bezogen auf die Schwere der Schlafstörungen zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Postmenopause ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung mit Placebo 3 Monate nach Behandlungsbeginn.

Für den Endpunkt 'unerwünschte Ereignisse' wurden über alle Endpunkte hinweg 15 RCTs identifiziert [320][324][325][326][327][328][329][330][331][332][333][334][335][336][337][338][339][340][341][342][343].

Bezogen auf Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich 3 bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn bei moderater bis niedriger Evidenz sowohl bei Frauen in der Postmenopause als auch bei Frauen in der Peri- / Postmenopause keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Die berücksichtigten Studien stammen aus verschiedenen Ländern und Kulturkreisen weltweit. Kulturelle Unterschiede könnten bei der Erfassung der Endpunkte (z. B. depressive Symptome) einen Einfluss haben. Zudem unterscheidet sich zwischen den Ländern die übliche Ernährungsweise, die je nach Region unterschiedliche Nährstoffe (z. B. auch höhere Isoflavonmengen) enthalten kann, die wiederum einen Einfluss auf die Endpunktausprägung haben könnten. Dies ist beim Vergleich von Studien aus unterschiedlichen Regionen und bei der Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen.

Konsentierter Empfehlung

9.1 Menopausale Hormontherapie

Bei depressiver Symptomatik, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Perimenopause steht und deren Anzahl und Schwere nicht die diagnostischen Kriterien einer Depressiven Störung (ICD10 F32 (Depressive Episode)/F33 (Rezidivierende depressive Störung)) erfüllt, kann die Gabe einer menopausale Hormontherapie erwogen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substanzieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Hormontherapie

Bei depressiver Symptomatik, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Perimenopause steht und deren Anzahl und Schwere nicht die diagnostischen Kriterien einer Depressiven Störung (ICD10 F32/F33) erfüllt, kann die Gabe einer MHT erwogen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Klinische Frage/ PICO

DRAFT

Population: Frauen in der Perimenopause oder frühen Postmenopause - ohne diagnostizierte Depression zu Studienbeginn

Intervention: Transdermales Estradiol/mikronisiertes Progesteron

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention Placebo	Intervention kombinierte MHT	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
Auftreten depressiver Symptome (CES-D-Score ≥ 16)	Odds ratio 2,5 (CI 95% 1,1 — 5,7) Basierend auf Daten von 172 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Monate.	32 pro 100 Differenz:	17 pro 100 15 weniger pro 100 CI 95%	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹
CES-D-Score	Gemessen mit: Center for Epidemiological Studies–Depression Scale (CES-D) Skala: 0 — 60 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 172 Patienten und 1 Studien. ² (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Monate.	5,7 (Mittelwert) Differenz:	4 (Mittelwert) MD 1,7 kleiner CI 95%	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem unzureichende präzision ³

1, 3. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Wenige Teilnehmer(<100) /(100-300), Daten von nur einer Studie.

2. **Referenzen:** [282],

Referenzen

282. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. JAMA psychiatry 2018;75(2):149-157 [Pubmed Journal](#)

Konsentierter Empfehlung

9.2

Bei vorbekannter Generalisierter Angststörung mit Wiederauftreten / Aggravation in der Perimenopause kann Pregabalin in der dafür zugelassenen Indikation empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Stark Empfehlung gegen

9.3

Pregabalin und Gabapentin sollen für Frauen mit erstmals in der **Perimenopause** aufgetretener **depressiver Symptomatik nicht** empfohlen werden, da es keine ausreichende Datenlage (und keine Zulassung) in dieser Indikation gibt.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: POMS – Tension – Anxiety Subskala Skala: 0 — 4 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,7 kleiner (CI 95% -4,4 kleiner — 1 Größer)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	We are uncertain whether Gabapentin improves Angst.
Schlafstörungen	Gemessen mit: PSQI –	Differenz:	MD -1,63 kleiner	Moderat	Gabapentin probably have

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
6 Wichtig	Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).		(CI 95% -3,37 kleiner — 0,12 Größer)	Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	little or no difference on Schlafstörungen

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

2. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

DRAFT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 1,96 (CI 95% 1,35 — 2,84) Basierend auf Daten von 2.140 Patienten und 8 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn.	4 pro 100 Differenz:	8 pro 100 4 mehr pro 100 (CI 95% 1 mehr — 7 mehr)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ¹	Gabapentin probably worsens abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung war in 2 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung in 5 Studien unklar. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Depressive Symptome - Personen mit Suizidgedanken (Columbia Suicide Rating Scale) 7 Kritisch	Odds ratio 0,98 (CI 95% 0,06 — 15,79) Basierend auf Daten von 595 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Nachbeobachtungszeitraum (28 Wochen seit Baseline).	0 pro 100 Differenz:	0 pro 100 0 weniger pro 100 (CI 95% 0 weniger — 0 weniger)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von sehr schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	We are uncertain whether Gabapentin improves depressive Symptome - Personen mit Suizidgedanken (columbia suicide rating scale).
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: POMS – Tension – Anxiety Subskala Skala: 0 — 4 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,7 kleiner (CI 95% -4,4 kleiner — 1 Größer)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	We are uncertain whether Gabapentin improves Angst.
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl moderat-schwerer Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 1.684 Patienten und 3 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen nach Behandlungsbeginn.	Differenz:	MD 0,95 kleiner (CI 95% -1,45 kleiner — 0,46 kleiner)	Niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für Bias ³	Gabapentin may improve slightly vasomotorische Beschwerden (VMS)
Schlafstörungen 6 Wichtig	Gemessen mit: PSQI – Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,63 kleiner (CI 95% -3,37 kleiner — 0,12 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ⁴	Gabapentin probably have little or no difference on Schlafstörungen

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Die Anzahl an Personen mit Suizidgedanken bildet nur einen Teilaspekt des Endpunkts ab.. **Unzureichende Präzision: sehr schwerwiegend.** Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden. **Publikationsbias: keine.**

2. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g

überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

3. **Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Bei 2 Studien waren die Randomisierung unklar. Bei allen Studien war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

4. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Stark Empfehlung gegen

9.4

Pregabalin und Gabapentin sollen für Frauen mit erstmals in der **Perimenopause** aufgetretener **Angstsymptomatik** (wenn nicht alle Kriterien der generalisierten Angststörung erfüllt sind) **nicht** empfohlen werden, da es keine ausreichende Datenlage (und keine Zulassung) in dieser Indikation gibt.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

DRAFT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 1,71 (CI 95% 0,6 — 4,86) Basierend auf Daten von 247 Patienten und 2 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn.	3 pro 100 Differenz:	5 pro 100 2 mehr pro 100 (CI 95% 1 weniger — 11 mehr)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem unzureichende Präzision. ¹	Gabapentin probably increase slightly Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: POMS – Tension – Anxiety Subskala Skala: 0 — 4 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,7 kleiner (CI 95% -4,4 kleiner — 1 Größer)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	We are uncertain whether Gabapentin improves Angst.
Schlafstörungen 6 Wichtig	Gemessen mit: PSQI – Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,63 kleiner (CI 95% -3,37 kleiner — 0,12 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	Gabapentin probably have little or no difference on Schlafstörungen

DRAFT

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

2. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 1,96 (CI 95% 1,35 — 2,84) Basierend auf Daten von 2.140 Patienten und 8 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 – 24	4 pro 100 Differenz:	8 pro 100 4 mehr pro 100 (CI 95% 1 mehr — 7 mehr)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ¹	Gabapentin probably worsens abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
	Wochen nach Behandlungsbeginn.				

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung war in 2 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung in 5 Studien unklar.
Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.

Stark Empfehlung gegen

9.5

Pregabalin und Gabapentin sollen für Frauen mit erstmals in der **Perimenopause** aufgetretenen **Schlafstörungen nicht** empfohlen werden, da es keine ausreichende Datenlage (und keine Zulassung) in dieser Indikation gibt.

Zur Behandlung von VMS und hinsichtlich des Effekts auf Lebensqualität für beide Substanzen wird auf Kapitel 2 verwiesen.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 1,71 (CI 95% 0,6 — 4,86) Basierend auf Daten von 247 Patienten und 2 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn.	3 pro 100 Differenz:	5 pro 100 2 mehr pro 100 (CI 95% 1 weniger — 11 mehr)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem unzureichende Präzision. ¹	Gabapentin probably increase slightly Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: POMS – Tension – Anxiety Subskala Skala: 0 — 4 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,7 kleiner (CI 95% -4,4 kleiner — 1 Größer)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	We are uncertain whether Gabapentin improves Angst.
Schlafstörungen 6 Wichtig	Gemessen mit: PSQI – Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,63 kleiner (CI 95% -3,37 kleiner — 0,12 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	Gabapentin probably have little or no difference on Schlafstörungen

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine.** **Indirektheit: schwerwiegend.** Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**
2. **Inkonsistenz: keine.** **Indirektheit: keine.** **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO**Population:** Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen**Intervention:** Gabapentin**Vergleichsintervention:** Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Odds ratio 1,96 (CI 95% 1,35 — 2,84) Basierend auf Daten von 2.140 Patienten und 8	4 pro 100 Differenz:	8 pro 100 4 mehr pro 100	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ¹	Gabapentin probably worsens abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
7 Kritisch	Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 – 24 Wochen nach Behandlungsbeginn.		(CI 95% 1 mehr — 7 mehr)		

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung war in 2 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung in 5 Studien unklar.
Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.

Stark Empfehlung gegen

9.6

Gabapentin soll in Bezug auf erstmals in der **Peri- oder Postmenopause** (menopausale Phase undifferenziert) aufgetretener **depressiver Symptomatik nicht** empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: POMS – Tension – Anxiety Subskala Skala: 0 — 4 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,7 kleiner (CI 95% -4,4 kleiner — 1 Größer)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	We are uncertain whether Gabapentin improves Angst.
Schlafstörungen 6 Wichtig	Gemessen mit: PSQI – Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59	Differenz:	MD -1,63 kleiner (CI 95% -3,37 kleiner — 0,12 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	Gabapentin probably have little or no difference on Schlafstörungen

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
	Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).				

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

2. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden..

Publikationsbias: keine.

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Gabapentin

Vergleichsintervention: Placebo

DRAFT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
<p>Depressive Symptome - Personen mit Suizidgedanken (Columbia Suicide Rating Scale)</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Odds ratio 0,98 (CI 95% 0,06 — 15,79) Basierend auf Daten von 595 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Nachbeobachtungszeitraum (28 Wochen seit Baseline).</p>	<p>0 pro 100 Differenz:</p>	<p>0 pro 100 0 weniger pro 100 (CI 95% 0 weniger — 0 weniger)</p>	<p>Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von sehr schwerwiegender unzureichender Präzision¹</p>	<p>We are uncertain whether Gabapentin improves depressive Symptome - Personen mit Suizidgedanken (columbia suicide rating scale).</p>
<p>Angst</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Gemessen mit: POMS – Tension – Anxiety Subskala Skala: 0 — 4 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).</p>	<p>Differenz:</p>	<p>MD -1,7 kleiner (CI 95% -4,4 kleiner — 1 Größer)</p>	<p>Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision²</p>	<p>We are uncertain whether Gabapentin improves Angst.</p>

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Vasomotorische Beschwerden (VMS) 6 Wichtig	Gemessen mit: Anzahl moderat-schwerer Hitzewallungen pro Tag Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 1.684 Patienten und 3 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 12 Wochen nach Behandlungsbeginn.	Differenz:	MD 0,95 kleiner (CI 95% -1,45 kleiner — 0,46 kleiner)	Niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für Bias ³	Gabapentin may improve slightly vasomotorische Beschwerden (VMS)
Schlafstörungen 6 Wichtig	Gemessen mit: PSQI – Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,63 kleiner (CI 95% -3,37 kleiner — 0,12 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ⁴	Gabapentin probably have little or no difference on Schlafstörungen

DRAFT

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Die Anzahl an Personen mit Suizidgedanken bildet nur einen Teilaspekt des Endpunkts ab.. **Unzureichende Präzision: sehr schwerwiegend.** Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. **Publikationsbias: keine.**

2. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

3. **Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Bei 2 Studien waren die Randomisierung unklar. Bei allen Studien war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. Die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

4. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Stark Empfehlung gegen

9.7

Gabapentin soll in Bezug auf erstmals in der **Peri- oder Postmenopause** (menopausale Phase undifferenziert) aufgetretener **Angstsymptomatik nicht** empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Klinische Frage/ PICO**Population:** Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen**Intervention:** Gabapentin**Vergleichsintervention:** Placebo

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: POMS – Tension – Anxiety Subskala Skala: 0 — 4 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,7 kleiner (CI 95% -4,4 kleiner — 1 Größer)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	We are uncertain whether Gabapentin improves Angst.
Schlafstörungen 6 Wichtig	Gemessen mit: PSQI – Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,63 kleiner (CI 95% -3,37 kleiner — 0,12 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	Gabapentin probably have little or no difference on Schlafstörungen

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfindervention noch Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

2. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfindervention noch Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden..

Publikationsbias: keine.

Stark Empfehlung gegen

9.8

Gabapentin soll in Bezug auf erstmals in der **Peri- oder Postmenopause** (menopausale Phase undifferenziert) aufgetretenen **Schlafstörungen nicht** empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%**Empfehlungsgrad A**

Klinische Frage/ PICO**Population:** Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen**Intervention:** Gabapentin**Vergleichsintervention:** Placebo

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Gabapentin	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: POMS – Tension – Anxiety Subskala Skala: 0 — 4 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,7 kleiner (CI 95% -4,4 kleiner — 1 Größer)	Sehr niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	We are uncertain whether Gabapentin improves Angst.
Schlafstörungen 6 Wichtig	Gemessen mit: PSQI – Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 59 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende (12 Wochen).	Differenz:	MD -1,63 kleiner (CI 95% -3,37 kleiner — 0,12 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	Gabapentin probably have little or no difference on Schlafstörungen

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das einzelne Subitem des POMS bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfindervention noch Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

2. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfindervention noch Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Schwach

9.9**Post**menopausalen Frauen kann eine KVT zur Behandlung **depressiver Symptome** angeboten werden.**Abstimmung: Ja 100%****Empfehlungsgrad 0****Rationale**

Eine Verbesserung der Symptome um 6,2% wurde berichtet, allerdings mit schwerwiegenden Studienlimitationen.

Klinische Frage/ PICO**Population:** Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen**Intervention:** Kognitive Verhaltenstherapie**Vergleichsintervention:** Treatment as usual oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkeit t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Depressive Symptome 7 Kritisch	Gemessen mit: BDI-II- Gesamtscore Skala: 0 — 63 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 85 Patienten und 2 Studien.	Differenz:	MD -3,91 kleiner (CI 95% -5,24 kleiner — -2,57 kleiner)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender Inkonsistenz ¹	KVT may have little or no difference on depressive symptome (6,2% Verbesserung)
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: PSQI Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 213 Patienten und 3 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		Differenz:	MD -4,03 kleiner (CI 95% -4,57 kleiner — -3,49 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ²

DRAFT

- 1. Risiko für Bias: schwerwiegend.** Heterogenität: $Q = 37.63$; $df = 4$; $p < 0.001$ Ein gepoolter Effekt ist bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar.. **Inkonsistenz: schwerwiegend. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
- 2. Risiko für Bias: schwerwiegend.** Heterogenität: $Q = 73.8$; $df = 2$; $p < 0.001$ Ein gepoolter Effekt ist bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar.. **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Die bedeutsame Heterogenität in der Metaanalyse führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da alle Studien einen Vorteil für die Prüflnterventionsgruppe berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehens eines Vorteils bezieht.. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwach

9.10Perimenopausalen Frauen kann eine KVT zur Behandlung depressiver Symptome angeboten werden.**Abstimmung: Ja 100%****Empfehlungsgrad 0****Rationale**

Eine Verbesserung der Symptome wurde berichtet, allerdings mit schwerwiegenden Studienlimitationen.

Klinische Frage/ PICO**Population:** Symptomatische Frauen in der Perimenopause ohne onkologische Erkrankungen**Intervention:** Kognitive Verhaltenstherapie**Vergleichsintervention:** Treatment as usual oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Depressive Symptome 7 Kritisch	Gemessen mit: BDI-II- Gesamtscore Skala: 0 — 63 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 64 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)	Differenz:	MD -21,56 kleiner (CI 95% -25,08 kleiner — -18,04 kleiner)	Moderat Aufgrund vom schwerwiegendem Risiko of Bias. ¹	KVT probably improves slightly depressive symptome

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwach

9.11

Frauen kann in **allen menopausalen Phasen (undifferenziert)** eine KVT zur Behandlung **depressiver Symptome** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

DRAFT

Rationale

Es wurde eine (geringfügige) Verbesserung der Symptome berichtet, allerdings mit schwerwiegenden Studienlimitationen.

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Kognitive Verhaltenstherapie

Vergleichsintervention: Treatment as usual oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Depressive Symptome 7 Kritisch	Gemessen mit: Depressioni – Gesamtscore (BDI, BDI-II und CES-D.) Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 343 Patienten und 5 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)	Differenz:	MD -6,05 kleiner (CI 95% -11,96 kleiner — 0,13 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ¹	KVT probably improves depressive Symptome
Schlafstörungen	Gemessen mit: PSQI	Differenz:	MD -4 kleiner	Moderat	KVT probably improves

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n TAU	Intervention KVT	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
7 Kritisch	Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 372 Patienten und 5 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)		(CI 95% -7,04 kleiner — 0,95 kleiner)	Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias. ²	Schlafstörungen

1. Risiko für Bias: schwerwiegend. Die Randomisierung war in 3 Studien und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 3 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Die bedeutsame Heterogenität in der Metaanalyse führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da alle Studien einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehens eines Vorteils bezieht. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

2. Risiko für Bias: schwerwiegend. Heterogenität: $Q = 73.8$; $df = 2$; $p < 0.001$ Ein gepoolter Effekt ist bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar. **Inkonsistenz: schwerwiegend.** Die bedeutsame Heterogenität in der Metaanalyse führt nicht zu einer Abwertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, da alle Studien einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehens eines Vorteils bezieht. **Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Statement: 9.12

Zur KVT für die Behandlung einer **Angstsymptomatik** bei symptomatischen **peri- oder postmenopausalen Frauen** (undifferenziert) kann keine Empfehlung ausgesprochen werden, da der Effekt nach der vorliegenden Evidenz unzureichend untersucht ist.

Abstimmung: Ja 100%

Rationale

Der Effekt ist nach der vorliegenden Evidenz unzureichend untersucht.

Forschungsbedarf

Aufgrund der unzureichend untersuchten Evidenz besteht Forschungsbedarf.

Stark

9.13 (Leitlinien-Adaptation, NVL Unipolare Depression 2022)

Bei Betroffenen, bei denen die ICD-Diagnosen F32 (Depressive Episode) oder F33 (Rezidivierende depressive Störung) bereits anamnestisch gestellt wurden, sollten für ein optimales Management neben obigen Empfehlungen auch die "Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression" zur Anwendung kommen.

Abstimmung: Ja 100%

Forschungsbedarf

SSRI und SNRI sind nicht zur Therapie erstmals perimenopausal aufgetretener depressiver Symptome zugelassen. Es gibt keine Studien zu Duloxetin, Milnacipran, Agomelatin oder Bupropion, TZA oder MAOI in dieser Indikation.

Schwach

9.14

Postmenopausalen Frauen mit depressiven Symptomen, die **die Kriterien einer depressiven Episode nicht erfüllen**, können SSRI und SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) angeboten werden.

Für perimenopausale Frauen liegen diesbezügliche **keine** Studien vor.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0**Praktische Informationen**

Bei ausreichender Dosierung dauert es Aetiologie-abhängig 2-4 Wochen, bis mit einem Wirkungseintritt der SSRI und SNRI zu rechnen ist.

Rationale

Es wurde eine Verbesserung der Symptomatik berichtet, allerdings mit sehr schwerwiegenden Studienlimitationen.

[IQWiG: sehr schwerwiegendes Risiko von Bias]

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause, ohne Mindestschwere depressiver Symptome und ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin)

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

DRAFT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Depressive Symptome ¹ 7 Kritisch	Gemessen mit: BDI Skala: 0 — 63 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 94 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: nterventionsende: 9 Monate [später Zeitpunkt].	Differenz:	MD -3,68 kleiner (CI 95% -6,58 kleiner — 0,77 kleiner)	Niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für Bias ²	SSRI oder SSNRI may improve slightly depressive Symptome
Angst ³ 7 Kritisch	Gemessen mit: BAI-II Skala: 0 — 63 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 160 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende: 1,5 Monate [früher Zeitpunkt].	Differenz:	MD 0,32 kleiner (CI 95% -1,67 kleiner — 1,02 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ⁴	SSRI oder SSNRI probably have little or no difference on Angst

1. Depressive Symptome bei Frauen in der Postmenopause ohne Mindestschwere depressiver Symptome zu Studienbeginn

2. **Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war deutlich verletzt und damit nicht adäquat. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

3. Angst bei Frauen in der Postmenopause ohne Mindestschwere depressiver Symptome
 4. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwache Empfehlung gegen

9.15

Postmenopausalen Frauen, die die Kriterien einer depressiven Episode **nicht** erfüllen, sollten zur Behandlung einer **Angstsymptomatik** SSRI und SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) **nicht** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad B

Rationale

Nach der vorliegenden Evidenz verbessern SSRI und SSNRI die Angstsymptomatik wahrscheinlich **nicht**.

Klinische Frage/ PICO

- Population:** Symptomatische Frauen in der Postmenopause, ohne Mindestschwere depressiver Symptome und ohne onkologische Erkrankungen
Intervention: SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin)
Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

DRAFT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
<p>Depressive Symptome ¹</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Gemessen mit: BDI Skala: 0 — 63 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 94 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: nterventionsende: 9 Monate [später Zeitpunkt].</p>	Differenz:	<p>MD -3,68 kleiner (CI 95% -6,58 kleiner — 0,77 kleiner)</p>	<p>Niedrig Aufgrund von sehr schwerwiegendem Risiko für Bias ²</p>	<p>SSRI oder SSNRI may improve slightly depressive Symptome</p>
<p>Angst ³</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Gemessen mit: BAI-II Skala: 0 — 63 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 160 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende: 1,5 Monate [früher Zeitpunkt].</p>				

1. Depressive Symptome bei Frauen in der Postmenopause ohne Mindestschwere depressiver Symptome zu Studienbeginn
 2. **Risiko für Bias: sehr schwerwiegend.** Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war

deutlich verletzt und damit nicht adäquat. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
 3. Angst bei Frauen in der Postmenopause ohne Mindestschwere depressiver Symptome
 4. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Stark

9.16 (Leitlinien-Adaptation, NVL Unipolare Depression 2022)

Perimenopausalen Frauen, die die **Kriterien einer depressiven Episode** erfüllen, sollten gemäß den Kriterien der "Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression" SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Rationale

Es wurde eine Verbesserung der Symptomatik berichtet.

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Perimenopause mit Mindestschwere depressiver Symptome (MADRS-Score \geq 25, MADRS-Score \geq 22, HAM-D-Score \geq 16) und ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin)

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

DRAFT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Depressive Symptome 7 Kritisch	Gemessen mit: HAM-D Skala: 0 — 51 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 256 Patienten und 2 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt].	Differenz:	MD -3,35 kleiner (CI 95% -5,04 kleiner — -1,67 kleiner)	Hoch	SSRI oder SSNRI improves depressive Symptome

Stark

9.17 (Leitlinien-Adaptation, NVL Unipolare Depression 2022)

Postmenopausalen Frauen, die die Kriterien einer depressiven Episode erfüllen, sollten gemäß den Kriterien der "Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression" SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Rationale

Es wurde eine Verbesserung der Symptomatik berichtet

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause mit Mindestschwere depressiver Symptome (MADRS-Score \geq 25, MADRS-Score \geq 22, HAM-D-Score \geq 16) und ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin)

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Depressive Symptome 7 Kritisch	Gemessen mit: HAM-D Skala: 0 — 51 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 251 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt].	Differenz:	MD -3,27 kleiner (CI 95% -5,07 kleiner — -1,47 kleiner)	Hoch	SSRI oder SSNRI improves depressive Symptome

DRAFT

Schwach

9.18

Peri- oder postmenopausalen Frauen (menopausale Phase undifferenziert), die die Kriterien einer depressiven Episode erfüllen, können auch zur Behandlung einer begleitenden Angstsymptomatik SSRI und SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin) angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0**Rationale**

Es wurde eine geringfügige Verbesserung der Angstsymptomatik berichtet, allerdings mit schwerwiegenden Studienlimitationen. [IQWiG: schwerwiegendes Risiko von Bias].

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in Peri-/Postmenopause mit Mindestschwere depressiver Symptome (MADRS-Score \geq 22) und ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: SSRI oder SSNRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Desvenlafaxin, Venlafaxin)

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention SSRI oder SSNRI	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: HAM-A Skala: 0 — 56 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 239 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 2 Monate [früher Zeitpunkt].	Differenz:	MD -2,73 kleiner (CI 95% -4,22 kleiner — -1,24 kleiner)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ¹	SSRI oder SSNRI probably improves slightly Angst

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Schwache Empfehlung gegen

9.19

Cimicifuga sollte aufgrund der geringen Evidenzlage **nicht** zur Behandlung von Stimmungsschwankungen und Depression bei peri- oder postmenopausalen Frauen empfohlen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad B

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Cimicifuga racemosa

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Cimicifuga	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 0 (CI 95% 0 — 0) Basierend auf Daten von 48 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende [6 Monate].		CI 95%	Es traten keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe auf.	There were too few who experinced the abbruch wegen unerwünschter ereignisse, to determine whether cimicifuga made a difference
Depressive Symptome	Gemessen mit: MENQOL – psychosoziale Domäne	Differenz:	MD 0,3 Größer (CI 95% 0,67 Größer	Sehr niedrig Aufgrund von	We are uncertain whether cimicifuga improves

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Cimicifuga	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
7 Kritisch	Skala: 0 — 8 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 42 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende [6 Monate].		— 1,27 Größer)	schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit ¹	depressive Symptome
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: PSQI – Gesamtscore Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 42 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende [6 Monate].	Differenz:	MD -1,6 kleiner (CI 95% -3,44 kleiner — 0,24 Größer)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, Aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	Cimicifuga may have little or no difference on Schlafstörungen

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung waren unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Die psychosoziale Domäne des MENQOL beinhaltet neben depressiven Symptomen auch weitere Symptome.. **Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüflintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

2. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung waren unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüflintervention noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Peri-/Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Cimicifuga racemosa

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Cimicifuga	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio Basierend auf Daten von 48 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: Interventionsende [3		CI 95%	Es traten keine Ereignisse in der Prüflinterventions- und Vergleichsgruppe auf.	There were too few schwerwiegende unerwünschter Ereignisse (none), to determine whether Cimicifuga made a difference.

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Cimicifuga	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
	Monate]onate].				

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Cimicifuga racemosa

Vergleichsintervention: Placebo

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Cimicifuga	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
<p>Depressive Symptome</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Gemessen mit: Depressive Symptomef – Gesamtscore (MENQOL und 1 Item des KMI)</p> <p>Niedriger ist besser</p> <p>Basierend auf Daten von 153 Patienten und 2 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien)</p> <p>Beobachtungszeit: Interventionsende [3–6 Monate].</p>		<p>0,14 Größer (CI 95% 0,46 kleiner — 0,18 Größer)</p>	<p>Niedrig</p> <p>Aufgrund von schwerwiegendem Risiko of Bias, aufgrund von schwerwiegender Indirektheit ¹</p>	<p>Cimicifuga may have little or no difference on depressive Symptome.</p>

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung war in 1 Studie unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar und das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: schwerwiegend.** Das 1 Item des KMI bildet die Komplexität des Endpunkts nicht vollständig ab und die psychosoziale Domäne der MENQOL beinhaltet neben depressiven Symptomen auch weitere Symptome.. **Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

9.20

Die Studienlage erlaubt aufgrund der geringen Evidenz keine abschließende Empfehlung zum Einsatz von Isoflavonen für peri- und postmenopausalen Frauen bei **Schlafstörungen**.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 0,94 (CI 95% 0,55 — 1,6) Basierend auf Daten von 760 Patienten und 6 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn.		CI 95%	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ¹	Isoflavone probably have little or no difference on Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Depressive Symptome 7 Kritisch	Gemessen mit: CES-D – Gesamtscore Skala: 0 — 60 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 79 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 Monate nach Behandlungsbeginn..	Differenz:	MD -1,2 kleiner (CI 95% -2,97 kleiner — -1,2 kleiner)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	Isoflavone may have little or no difference on depressive Symptome
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: VAS Skala: 0 — 100 Höher ist besser Basierend auf Daten von 109 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3 Monate nach Behandlungsbeginn.	Differenz:	MD 63,7 Größer (CI 95% 52,94 Größer — 74,46 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ³	Isoflavone probably improves slightly Schlafstörungen

- 1. Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Gruppenzuteilung waren unklar. Eine Studie war nicht verblindet und die Berichterstattung war in einer Studie nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
- 2. Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Verblindung waren unklar.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**
- 3. Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Gruppenzuteilung waren unklar.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Perimenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Depressive Symptome 7 Kritisch	Gemessen mit: PHQ-9 Skala: 0 — 27 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 150 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn.	Differenz:	MD 0,77 kleiner (CI 95% 0,94 kleiner — 0,61 kleiner)	Hoch	Isoflavone improves depressive Symptome
Angst 7 Kritisch	Gemessen mit: GAD-7 Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 1 Patienten und 150 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn.				

DRAFT

Klinische Frage/ PICO**Population:** Symptomatische Frauen in allen Phasen der Menopause ohne onkologische Erkrankungen**Intervention:** Isoflavone**Vergleichsintervention:** Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 1,22 (CI 95% 0,66 — 2,25) Basierend auf Daten von 1.784 Patienten und 14 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn.	2 pro 100 Differenz:	2 pro 100 0 weniger pro 100 (CI 95% 1 weniger — 2 mehr)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ¹	Isoflavone probably have little or no difference on Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Die Randomisierung und Gruppenzuteilung waren in 6 Studien unklar. 2 Studien waren nicht verblindet und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**

Schwach

9.21.1

Perimenopausalen Frauen können Isoflavone zur Behandlung **depressiver Symptome** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Rationale

Es wurden kleine Verbesserungen der Symptomatik berichtet.

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Perimenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
<p>Depressive Symptome</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Gemessen mit: PHQ-9 Skala: 0 — 27 Niedriger ist besser</p> <p>Basierend auf Daten von 150 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn.</p>	<p style="font-size: 2em; color: #e85c33;">DRAFT</p> <p>Differenz: MD 0,77 kleiner (CI 95% 0,94 kleiner — 0,61 kleiner)</p>		<p>Hoch</p>	<p>Isoflavone improves depressive Symptome</p>
<p>Angst</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Gemessen mit: GAD-7 Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser</p> <p>Basierend auf Daten von 1 Patienten und 150 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn.</p>	<p>Differenz: MD 0,79 kleiner (CI 95% 0,94 kleiner — 0,64 kleiner)</p>		<p>Hoch</p>	<p>Isoflavone improves Angst.</p>

Schwach

9.21.2

Perimenopausalen Frauen können Isoflavone zur Behandlung einer **Angstsymptomatik** angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Rationale

Es wurden kleine Verbesserungen der Symptomatik berichtet.

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Perimenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitrahmen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
<p>Depressive Symptome</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Gemessen mit: PHQ-9 Skala: 0 — 27 Niedriger ist besser</p> <p>Basierend auf Daten von 150 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn.</p>	<p style="font-size: 2em; color: red; font-weight: bold;">DRAFT</p> <p>Differenz: MD 0,77 kleiner (CI 95% 0,94 kleiner — 0,61 kleiner)</p>		<p>Hoch</p>	<p>Isoflavone improves depressive Symptome</p>
<p>Angst</p> <p>7 Kritisch</p>	<p>Gemessen mit: GAD-7 Skala: 0 — 21 Niedriger ist besser</p> <p>Basierend auf Daten von 1 Patienten und 150 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 6 Monate nach Behandlungsbeginn.</p>	<p>Differenz: MD 0,79 kleiner (CI 95% 0,94 kleiner — 0,64 kleiner)</p>		<p>Hoch</p>	<p>Isoflavone improves Angst.</p>

Stark Empfehlung gegen

9.22

Postmenopausalen Frauen sollten Isoflavone **nicht** zur Behandlung depressiver Symptome angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad B

Rationale

Es wurden kleine Verbesserungen der Symptomatik berichtet, allerdings mit schwerwiegenden Studienlimitationen.

Klinische Frage/ PICO

Population: Symptomatische Frauen in der Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen

Intervention: Isoflavone

Vergleichsintervention: Placebo oder keine zusätzliche Behandlung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung			
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse 7 Kritisch	Odds ratio 0,94 (CI 95% 0,55 — 1,6) Basierend auf Daten von 760 Patienten und 6 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn.	DRAFT	CI 95%	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ¹	Isoflavone probably have little or no difference on Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse			
Depressive Symptome 7 Kritisch	Gemessen mit: CES-D – Gesamtscore Skala: 0 — 60 Niedriger ist besser Basierend auf Daten von 79 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 4 Monate nach Behandlungsbeginn..					Differenz: MD -1,2 kleiner (CI 95% -2,97 kleiner — -1,2 kleiner)	Niedrig Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias, aufgrund von schwerwiegender unzureichender Präzision ²	Isoflavone may have little or no difference on depressive Symptome
Schlafstörungen 7 Kritisch	Gemessen mit: VAS Skala: 0 — 100 Höher ist besser Basierend auf Daten von 109 Patienten und 1 Studien. (randomisierte kontrollierte Studien) Beobachtungszeit: 3					Differenz: MD 63,7 Größer (CI 95% 52,94 Größer — 74,46 Größer)	Moderat Aufgrund von schwerwiegendem Risiko für Bias ³	Isoflavone probably improves slightly Schlafstörungen

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsinterventio n Placebo	Intervention Isoflavone	Vertrauenswürdigkei t der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)	Zusammenfassung
	Monate nach Behandlungsbeginn.				

1. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Gruppenzuteilung waren unklar. Eine Studie war nicht verblindet und die Berichterstattung war in einer Studie nicht ergebnisunabhängig. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**
2. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Verblindung waren unklar.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: schwerwiegend.** Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfindervention noch Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden.. **Publikationsbias: keine.**
3. **Risiko für Bias: schwerwiegend.** Randomisierung und Gruppenzuteilung waren unklar.. **Inkonsistenz: keine. Indirektheit: keine. Unzureichende Präzision: keine. Publikationsbias: keine.**

DRAFT

10. Peri- und Postmenopause, Menopausale Hormontherapie (MHT) und Krebsrisiko

(Klar, Ortman, Seifert-Klauss)

10.1 Peri- und Postmenopause und Krebsrisiko

Die Aktualisierung des vorliegenden Kapitels hat viele Empfehlungen der Vorversion dieser Leitlinie von 2020 als weiterhin gültig ergeben. Geringfügig verändert wurden die Aussagen zu Brustkrebsrisiko durch MHT (Empfehlung 10.1 und Empfehlung 10.2), Ovarialkarzinom (Statement 10.8) und zu kolorektalem Karzinom (Empfehlung 10.10). Unverändert übernommen (Leitlinien-Adoption) wurden die Empfehlungen zu Endometriumkarzinom (Empfehlungen 10.5 bis 10.7).

10.1.1 Basisrisiko für Mammakarzinom in der Peri- und Postmenopause

Die menopausale Transition ist eine kritische Phase, in der das Brustkrebsrisiko durch multiple, altersunabhängige Mechanismen beeinflusst wird. Beschrieben ist eine akute Risikoreduktion unmittelbar nach der Menopause durch Estrogenabfall und eine langfristige Risikosteigerung durch späte Menopause.

Eine Meta-Analyse von 118.964 Brustkrebspatientinnen aus 117 epidemiologischen Studien zeigte einen altersunabhängigen Risikoabfall unmittelbar nach der Menopause. Bei Frauen im Alter von 45-54 Jahren hatten prämenopausale Frauen ein 43% höheres Brustkrebsrisiko als postmenopausale Frauen identischen Alters (RR 1,43; 95% KI 1,33-1,52; $p < 0,001$).¹⁴ Da die postmenopausalen Frauen ihre Menopause durchschnittlich nur 4,6 Jahre zuvor durchlaufen hatten, zeigt dies einen raschen Risikoabfall unabhängig vom Alter an. [344]

Jedes Jahr einer späteren Menopause war mit einem 2,9%igen Anstieg des Brustkrebsrisikos assoziiert (RR 1,029; 95% KI 1,025-1,032; $p < 0,0001$). Dieser Effekt war unabhängig von Alter, Ethnie, reproduktiver Anamnese, Rauchen, Alkoholkonsum und hormoneller Kontrazeption. [344]

Sowohl die akute Risikoänderung bei der Menopause als auch der Effekt des Menopausen-Alters waren signifikant stärker für estrogenrezeptorpositive Karzinome als für estrogenrezeptornegative ($p < 0,01$). Bei Frauen im Alter von 45-54 Jahren zeigte sich ein Abfall des Anteils estrogenrezeptorpositiver Tumoren zum Zeitpunkt der Menopause. Alle menopausalen Assoziationen waren stärker für lobuläre als für duktale Tumoren ($p < 0,006$ für jeden Vergleich). Der Anteil lobulärer Tumoren zeigte ebenfalls einen Abfall zum Zeitpunkt der Menopause, unabhängig vom chronologischen Alter. [344]

Daten des Robert Koch-Instituts zur Mammakarzinom-Inzidenz der Jahre 2018 bis 2022 in den Altersgruppen um die Menopause bestätigen den Befund der epidemiologischen Studien.

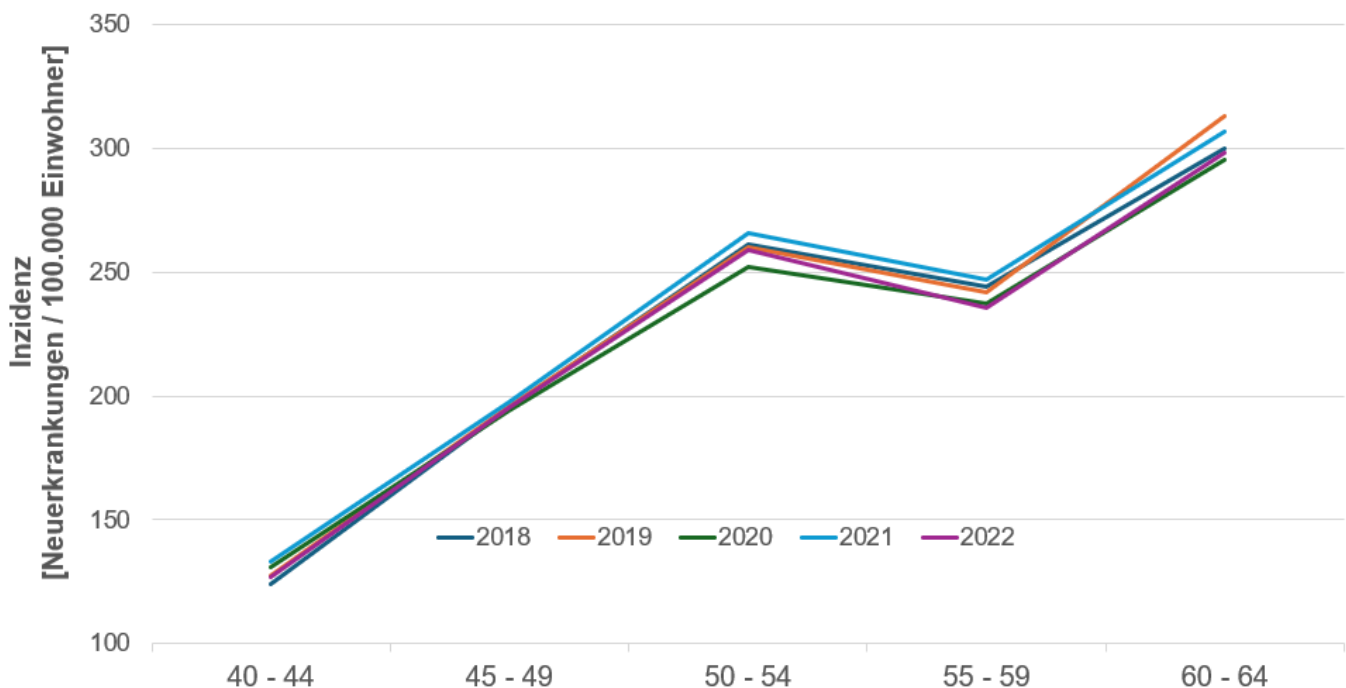


Abb. 1: **Mammakarzinom-Inzidenz in Deutschland (2018 bis 2022)** nach Altersgruppen zwischen 40 und 64 Jahren. Neuerkrankungen/100.000 Einwohner. [345]

Ferner gibt es Tumortyp-spezifische Effekte, die stärker für estrogenrezeptorpositive und lobuläre Tumoren sind und epigenetische Mechanismen mit beschleunigter Brustalterung während reproduktiver Jahre.

BMI-abhängige Modifikationen der Effekte der Menopause können u.a. durch periphere Estrogenproduktion entstehen, postmenopausale Gewichtszunahme ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms.

Eine epigenetische Studie zur Brustalterung bei 192 gesunden Frauen zeigte, dass frühere Menarche mit beschleunigter epigenetischer Alterung des Brustgewebes assoziiert war. Prämenopausale Frauen zeigten 5,9 Jahre höhere epigenetische Brustalterung verglichen mit postmenopausalen Frauen ($\beta = 5,9$, $p < 0,0001$), was auf menopause-spezifische Mechanismen unabhängig vom chronologischen Alter hindeutet. [346]

Adipositas schwächte konsistent die Assoziationen zwischen Menopause und Brustkrebsrisiko ab. Bei postmenopausalen Frauen steigen zirkulierende Estradiol-Konzentrationen mit zunehmendem BMI. Der Risiko-Abfall nach der Menopause erfolgt rascher bei schlanken als bei übergewichtigen/adipösen Frauen ($p < 0,0001$), was wahrscheinlich Unterschiede in Estradiol-Konzentrationen zwischen Frauen widerspiegelt. [344] In der epigenetischen Studie war Adipositas signifikant mit altersbereinigter Beschleunigung in mehreren epigenetischen Uhren assoziiert. Bei postmenopausalen Frauen stammt Estrogen aus peripherer Aromatisierung von Androgenen im Unterhautfettgewebe, und höherer BMI trägt substantiell zur Estrogenexposition bei. [346]

10.1.2 Basisrisiko für Endometriumkarzinom in der Peri- und Postmenopause

Späte Menopause und die Zeit seit der letzten Menstruation können unabhängig vom chronologischen Alter das Risiko für ein Endometriumkarzinom erhöhen. Das Risiko für ein Endometriumkarzinom steigt mit höherem Menopausealter deutlich an. [347] Die umfassendste Meta-Analyse von 18 Studien mit 957.242 Teilnehmerinnen und 4.781 Endometriumkarzinom-Fällen zeigte eine starke, Risikoerhöhung bei höherem Menopausealter. Frauen mit später Menopause (höchste vs. niedrigste Altersgruppe) hatten ein 89% erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinom (RR 1,89; 95% KI 1,58-2,26; $p < 0,021$). [348]

Die Dosis-Wirkungs-Analyse zeigte eine nichtlineare Beziehung mit einem kritischen Schwellenwert bei 46,5 Jahren. Das Risiko wurde statistisch signifikant, wenn das Menopause-Alter 46,5 Jahre überschritt. Für jedes weitere Jahr späterer Menopause stieg das Risiko progressiv an: 47 Jahre: RR 1,04 (95% KI 1,03-1,06), 50 Jahre: RR 1,17 (95% KI 1,14-1,20), 54 Jahre: RR 1,57 (95% KI 1,45-1,71), 57 Jahre: RR 2,08 (95% KI 1,80-2,39). [348]

Eine Studie mit 92 Endometriumkarzinom-Patientinnen verwendete erstmals die exakte Zeit seit der letzten Menstruation als prognostischen Faktor in Cox-Regressionsmodellen. Die Zeit seit der letzten Menstruation erwies sich als unabhängiger ungünstiger Prognosefaktor (HR 1,151; 95% KI 1,003-1,329; $p = 0,0478$). Die Hazard Ratios zeigten eine progressive Risikoerhöhung: 5 Jahre nach Menopause: HR 2,02, 10 Jahre nach Menopause: HR 4,08, 15 Jahre nach Menopause: HR 8,24. [349]

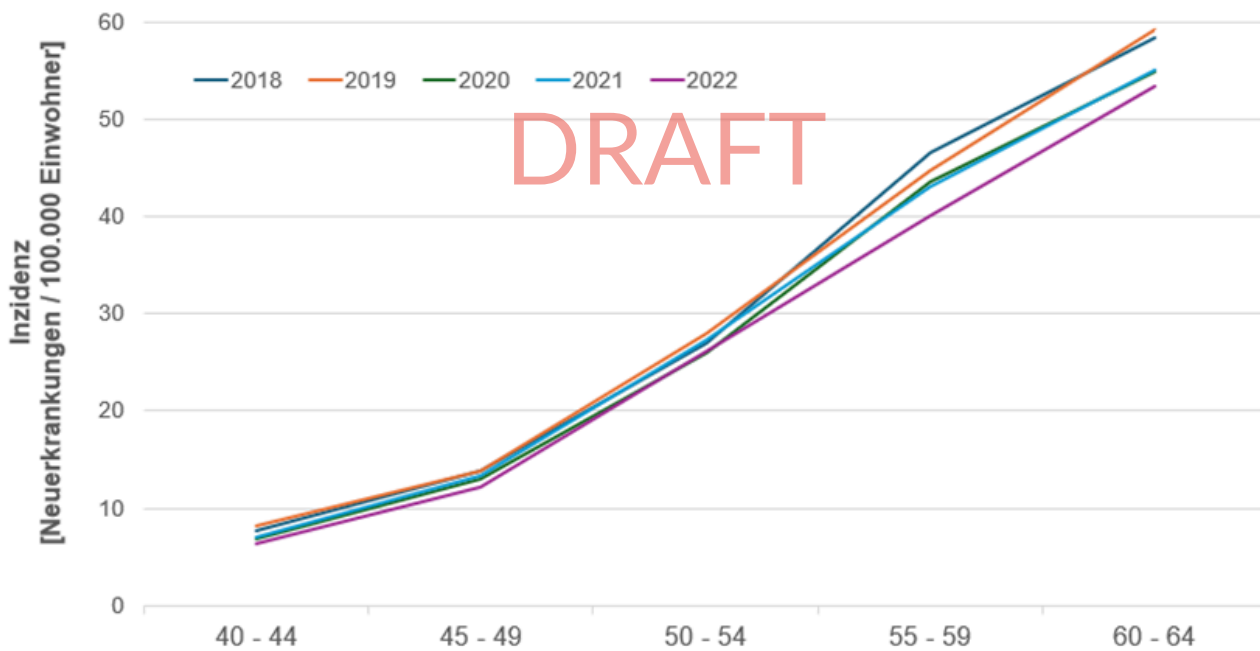


Abb. 2: Endometriumkarzinom-Inzidenz in Deutschland (2018 bis 2022) nach Altersgruppen zwischen 40 und 64 Jahren. Neuerkrankungen/100.000 Einwohner. [345]

10.2 MHT und Krebsrisiko

10.2.1 MHT und Brustkrebs-Risiko

Die Art der MHT und die Anwendungsdauer sind entscheidende Faktoren für die Erhöhung des Brustkrebsrisikos. Eine Risikoerhöhung durch eine kombinierte MHT ist belegt, die mit der Anwendungsdauer zunimmt. Für die reine systemische Estrogentherapie sind die Ergebnisse weniger eindeutig, und hängen auch vom Alter ab, in dem die ET begonnen wurde [350].

So zeigte eine kürzliche bevölkerungsbasierte Registerstudie an 1,3 Millionen Frauen in Norwegen eine Risikoerhöhung für Brustkrebs sowohl bei Anwenderinnen von oraler Monotherapie mit Estradiol (HR 1,36; CI: 1,22 – 1,50) wie auch bei transdermaler Mono-Estradioltherapie (HR 1,48; CI 1,28 – 1,71). Im Unterschied zu anderen großen Studien waren hier Frauen ab 45 Jahren eingeschlossen worden. In der Altersphase zwischen 45 und 50 Jahren steigt das Basis-Brustkrebsrisiko, während es sich in der überwiegend postmenopausalen Altersphase von 50 zu 55 Jahren etwas verringert (s. Abb.1).

Auch der Gestagentyp beeinflusst das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms, wobei natürliches Progesteron und Dydrogesteron günstiger erscheinen als synthetische Gestagene. Eine vaginale Lokalthherapie gegen GSM (genito-urinäres Syndrom der Menopause) mit sehr niedrigen Konzentrationen von Estradiol (max. 10 µg) oder Estriol (bis 0,5 mg) ist nebenwirkungsarm, und verursacht postmenopausal kaum erhöhte Serumspiegel

(im postmenopausalen Normbereich für Estradiol) [351]. In der norwegischen Register-Studie war unter >750.000 Anwenderinnen von vaginalem Estriol oder Estradiol die Brustkrebsrisiko nicht erhöht.[350].

Für systemische MHT ist jedoch eine geringe Risiko-Erhöhung belegt: eine Meta-Analyse der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, die Daten von 58 Studien mit über 100.000 Brustkrebspatientinnen auswertete, zeigte eine signifikante Risikoerhöhung für kombinierte MHT: Bei 1-4 Jahren Anwendung betrug das relative Risiko (RR) 1,60 (95% KI: 1,52-1,69), bei einer Anwendung von 5-14 Jahren betrug das RR 2,08 (95% KI: 2,02-2,15). [352] Das absolute Brustkrebsrisiko betrug ohne kombinierte MHT 6,3% und mit kombinierter MHT 8,3 % (d.h. 1 von 50 Frauen entwickelte einen zusätzlichen Brustkrebs bei 5-jähriger Anwendungsdauer). Bei der sequenzielle kombinierte MHT (5 Jahre Anwendung) betrug die absolute Risikoerhöhung: 1,4% oder 1 zusätzlicher Fall pro 70 Frauen. [352]

Eine koreanische Kohortenstudie mit über 4,5 Millionen postmenopausalen Frauen bestätigte die obigen Ergebnisse mit einer Hazard Ratio von 1,25 (95% KI: 1,22-1,29) für MHT-Anwenderinnen im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen. [353] Eine britische nested case-control Studie mit 98.611 Brustkrebspatientinnen und 457.498 Kontrollen zeigte für langfristige kombinierte MHT (≥5 Jahre) eine adjustierte Odds Ratio von 1,79 (95% KI: 1,73-1,85).[354]

Für reine Estrogentherapie zeigt sich die Evidenz weniger einheitlich: die Meta-Analyse der Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer aus dem Jahr 2019 fand eine moderate Risikoerhöhung mit RR 1,33 (95% KI: 1,28-1,37) bei 5-14 Jahren Anwendung. In absoluten Zahlen beträgt bei Estrogenmonotherapie das Risiko 1 von 200 Frauen. [352] Andere Ergebnisse lieferte jedoch die randomisierte kontrollierte Women's Health Initiative (WHI)-Studie: In der 20-Jahres-Nachbeobachtung zeigte sich nach reiner Estrogen-MHT eine statistisch signifikante Risikoreduktion mit HR 0,78 (95% KI: 0,65-0,93). Relevant für die Diskrepanzen sind der Risiko-mindernde Effekt von bds. Ovariectomie (dies betraf 40% in der WHI-Studie an hysterektomierten Frauen) und das Alter (von 50-54 zu 55-59 niedrigeres Basis-Risiko, s. Tabelle 1) [355] [350].

Eine Risiko-Erhöhung für systematische Estrogen-Mono-Therapie zeigten hingegen danach zwei Kohorten-Studien: in der European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) - Studie an 133.744 Frauen war nach 8,6 Jahren Follow-up das Risiko für Brustkrebs mit RR 1,42 unter Estrogen-Mono gegenüber keiner MHT erhöht, wobei nach kombinierter MHT das RR 1,77 nochmals höher lag. Kontinuierlich kombinierte Regime zeigten gegenüber sequentieller (zyklischer) Gabe mit 1,43 RR ein höheres Risiko [356]. In der noch größeren und längeren norwegischen Studie an 1.275.783 Frauen ab 45 Jahren ab dem Jahr 2004, die über einen Median von 12,7 Jahren nachverfolgt wurden, zeigte auch transdermale Estrogen-Anwendung bei 50.777 Frauen ein mit 1,48 RR erhöhtes Risiko für Mammakarzinom, wobei die mediane Anwendung transdermaler MHT um zwei Jahre betrug (bis zu max. 11 und 14 Jahre). Vaginale, niedrigdosierte Estradiol- oder Estriol-Therapie (bis 0,5 mg) war bei 744.895 Anwenderinnen nicht mit einer Risiko-Erhöhung assoziiert.[350]

Wichtige Unterschiede existieren zwischen verschiedenen Gestagentypen. Die oben zitierte britische Fall-Kontroll-Studie zeigt für Norethisteron das höchste Risiko mit OR 1,88 (95% KI: 1,79-1,99) und für Dydrogesteron das niedrigste Risiko mit einer OR von 1,24 (95% KI: 1,03-1,48). [354] Die französische E3N-Kohortenstudie fand keine Risikoerhöhung für Estrogen in Kombination mit natürlichem Progesteron (RR 1,0). [357]

Zwei große Studien zeigen eine klare Abhängigkeit des Risikos von der Expositionsdauer: Unter 5 Jahren: geringes bis moderates Risiko, ab 5 Jahre deutlich erhöhtes Risiko und ab 10 Jahren weiter steigendes Risiko. [352][353]

10.2.1.1 MHT und Rezidiv-Risiko bei Brustkrebspatientinnen

Eine systemische MHT bei Brustkrebsüberlebenden erhöht das Risiko für ein Rezidiv, insbesondere bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren. Das Risiko ist etwa 1,5-fach erhöht, bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren 1,8-fach. Eine topische/vaginale Estrogentherapie scheint hingegen sicher zu sein. Eine neue Studie, die Auswirkungen von 288 Begleit-Medikamenten an 233.368 Brustkrebs-Patientinnen in Frankreich nach einem Follow-up von 54 Monaten untersuchte, fand Estriol als protektiven Faktor [358].

Die derzeit größte Meta-Analyse zu MHT nach Brustkrebs an vier randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 4.050 Brustkrebsüberlebenden zeigte eine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos durch eine MHT: Das Gesamtrisiko wurde mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,46 (95% KI: 1,12-1,91; p=0,006) beschrieben, bei hormonrezeptor-positiven Tumoren HR 1,8 (95% KI: 1,15-2,82; p=0,010), bei hormonrezeptor-negativen Tumoren: HR 1,19 (95% KI: 0,80-1,77; p=0,390).[359] Die HABITS-Studie (Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer—Is It Safe), eine randomisierten Studie zu diesem Thema wurde vorzeitig abgebrochen aufgrund eines deutlich erhöhten Rezidivrisikos. Nach im Median 4 Jahren Follow-up zeigten sich eine HR von 2,4 (95% KI: 1,3-4,2) für neue Brustkrebsereignisse und eine kumulative 5-Jahres-Inzidenz von 22,2% in der MHT-Gruppe vs. 8,0% in der Kontrollgruppe. [360] Die Stockholm-Studie zeigte zunächst nach 4,1 Jahren Follow-up keine signifikante Risikoerhöhung (HR 0,82; 95% KI: 0,35-1,9).[361] Bei der 10-Jahres-Nachbeobachtung ergab sich jedoch eine HR 1,3 (95% KI: 0,9-1,9) für neue Brustkrebsereignisse, wobei kontralaterale Mammakarzinome signifikant häufiger auftraten (HR 3,6; 95% KI: 1,2-10,9; p=0,013). [362]

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2024 untersuchte in zwölf Studien die Wirkung von MHT oder Tibolon bei Brustkrebsüberlebenden basierend auf Hormonrezeptorstatus. Die Studie klassifizierte die Empfehlungen nach Risikokategorien: Für die kombinierte MHT wurden hormonrezeptor-positive Tumoren mit Kategorie 3B-3C (Risiken überwiegen die Vorteile) klassifiziert, hormonrezeptor-negative Tumoren mit Kategorie 2B-2C (Vorteile können die Risiken überwiegen). [363] Eine aktuelle Review-Arbeit fand nur acht prospektive Studien und eine Diskrepanz zwischen randomisierten und Beobachtungsstudien, wobei randomisierte Studien ein erhöhtes Rezidivrisiko zeigten. [364]

Für vaginale Estrogentherapie zeigt eine große retrospektive US-Registerstudie von Verordnungsdaten 2023 keine erhöhten Rezidivraten bei 412 Frauen nach Mammakarzinom, die über 5 Jahre mindestens 3 Verordnungen für vaginale Estrogen-Therapie erhalten hatten. Das relative Risiko für Rezidiv-Mastektomie, Chemotherapie oder Bestrahlung war bei Anwenderinnen vaginaler Estrogene nicht erhöht (RR 1,06-1,16; alle nicht signifikant). [365]

Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS) unter adjuvanter endokriner Therapie bei Mammakarzinom

Die Nebenwirkungen von adjuvanten endokrinen Therapien unterscheiden sich, sowohl aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen, wie auch wegen ihres Einsatzes teilweise in unterschiedlichen Lebensphasen.

Unter Tamoxifen werden Hitzewallungen (vasomotorische Beschwerden), Thrombosen und Blutungsstörungen öfter berichtet, wohl auch, weil diese Therapie bei prä- und perimenopausalen Patientinnen angewandt werden kann. Unter Aromatase-Inhibitoren (AI) werden als Nebenwirkungen mehr Muskel- und Gelenkschmerzen, Schleimhaut-Trockenheit und Dyspareunie berichtet. [117]AI vermindern im Fettgewebe postmenopausaler Frauen die Bildung von Estrogenen aus Androgenen durch das Enzym Aromatase. Bei noch nicht postmenopausalen Frauen hingegen können AI zu einer Stimulation der Ovarien mit erhöhten Estradiolspiegeln führen. Unter Selektive Estrogen-Rezeptor-Degrader (SERDs) wie Fulvestrant intramuskulär und neuerdings Elacestrant (oral) kommt es in ca. 11% der Fälle zu Hitzewallungen.

Da menopausale Hormontherapie nach Brustkrebs wegen des Risiko-Erhöpfung für eine Rezidiv nicht empfohlen wird (prospektive Subgruppen-Analysen für Triple negative und Her2-neu positive Mammakarzinome fehlen), kommen vornehmlich nicht-hormonelle Ansätze für Patientinnen in Frage (s. hierzu für perimenopausale Patientinnen Kapitel 2.1 bis 2.3, 2.6. und für postmenopausale Patientinnen 3.1 bis 3.5 und Tabelle 3.1). Bei erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und dem Versagen nicht hormonaler Alternativen kann eine MHT nach Aufklärung über die Risiken jedoch erwogen werden (vgl. E 10.1 und 10.2). Für vaginale Lokaltherapie ist das Risiko geringer, daher kann diese Therapie im Vergleich zu systemischer MHT etwas großzügiger angeboten werden.[365] (s. auch E 10.3)

Möglicherweise sind zwei nicht-steroidale Neurokinin-3 (bzw. 1-3)-Rezeptor-Antagonisten hier zukünftige Optionen (siehe auch Kapitel 3.7), wobei Studien, bzw. Sub-Analysen für speziell die an Brustkrebs erkrankten Patientinnen noch nicht publiziert wurden. (Statement 2.16, E 3.6)

Zusammenfassung: Eine MHT kann das Risiko für ein Rezidiv nach behandeltem Mammakarzinom steigern.

10.2.1.2 MHT und Krebsrisiko bei BRCA1/2-Mutationsträgerinnen

Eine MHT bei Mutationsträgerinnen von Risikovarianten der Brustkrebsgene BRCA 1 oder 2 erhöht nach Risiko-reduzierender Salpingo-Oophorektomie (RRSO) das Risiko für Brustkrebs nicht stärker als bei nicht von den pathogenen Varianten (pV) betroffenen Frauen. Eine Übersicht über die Studienlage gibt Tabelle 10.1.

Tabelle 10.1.: Risiken bei Trägerinnen von pathogenen Varianten für BRCA1/2 ohne und mit Brustkrebserkrankung, ohne und mit RRSO

Situation der Patientin	Studienlage zur MHT	Einschätzung Krebsrisiko und MHT	Literatur	Korrespondierende Empfehlung
Brustkrebsrisiko				
BRCA1/2-pV-Trägerinnen mit RRSO ohne Brustkrebs	Prospektive Kohortenstudien mit 139 bis 872 Patientinnen (wenige Pat. mit MHT)	Die Studien fanden keine Risikoerhöhung für Brustkrebs DRAFT	Kotsopoulos et al. 2018; Huber et al. 2021	Empfehlung 11.11. Frauen mit POI soll eine Hormontherapie bis zum Erreichen des durchschnittl. natürlichen Menopausealters empfohlen werden, sofern keine Kontra-Indikationen vorliegen.
	Retrospektive Kohortenstudie mit 306 Pat. nach RRSO (davon 150 mit MHT) und 16 vs. 20, insgesamt 36 Brustkrebsfällen (7,3 J)	<ul style="list-style-type: none"> ≤45 Jahre bei RRSO: kein erhöhtes Brustkrebsrisiko durch MHT >45 Jahre bei RRSO: erhöhtes Brustkrebsrisiko durch MHT Bewertung: 36 Brustkrebsfälle und eine retrospektive Studie sind für eine Risikoabschätzung nicht ausreichend	Michaelson-Cohen et al. 2021	Empfehlung 11.11. (s.o.)
BRCA1-pV-Trägerinnen ohne RRSO ohne Krebserkrankung	Eine Fallkontrollstudie mit 864 BRCA1 -Trägerinnen (75% ohne RRSO), keine BRCA2-Trägerinnen	Keine Assoziation zwischen MHT und Brustkrebsrisiko (OR 0,80; 95%-KI: 0,55-1,16) Limitierte Studienlage: Risikoerhöhung kann nicht ausgeschlossen werden.	Kotsopoulos 2016	Empfehlung 10.1 Frauen, die eine MHT erwägen, sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine MHT zu einer geringen Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen kann
Risiko für Brustkrebsrezidiv				
Prämenopausale BRCA1/2-pV-Trägerinnen Z. n. Brustkrebs mit RRSO	Rezidivrisiko: Keine Studiendaten verfügbar	Vermutlich analog Frauen mit sporadischem Brustkrebs	keine	Empfehlung 10.2.: Eine <u>systemische</u> MHT soll bei Frauen nach einem Mammakarzinom nicht durchgeführt werden. Im Einzelfall kann sie ... erwogen werden

Situation der Patientin	Studienlage zur MHT	Einschätzung Krebsrisiko und MHT	Literatur	Korrespondierende Empfehlung
BRCA1/2-pV-Trägerinnen Z. n. Brustkrebs ohne RRSO	Rezidivrisiko: Keine Studiendaten verfügbar	Vermutlich analog Frauen mit sporadischem Brustkrebs	keine	Empfehlung 10.2 (s.o.)
Risiko für Ovarialkarzinom				
BRCA1/2-pV-Trägerinnen ohne RRSO ohne Krebserkrankung	Eine Fallkontrollstudie (537 Patientinnen)	Kein Anstieg des Ovarialkarzinomrisikos (OR 0,93; 95%-KI: 0,56-1,56)	Huber et al. 2021	Statement 10.8. Pro 1.000 MHT-Anwenderinnen wurde über 5 Jahre ein zusätzliches Ovarialkarzinom errechnet
	Eine retrospektive Kohortenstudie in Frauen mit BRCA 1 (n=718) und BRCA 2 (n=331), insgesamt 105 mit MHT	Anstieg des Ovarialkarzinomrisikos bei BRCA1-Trägerinnen (OR 1,66; 95% CI 0.89–3.08) und BRCA2-Trägerinnen (OR 3,04; 95% CI 1.19–7.8; P < 0.001)	Perri et al., 2015 in: Huber et al. 2021	Statement 10.8. (s.o.) <i>(in der besonderen Population der BRCA-2-Trägerinnen könnte das Risiko 3:1.000 über 5 Jahre erreichen)</i>
Risiko für Ovarialkarzinomrezidiv				
BRCA1/2-pV-Trägerinnen Z. n. Ovarialkarzinom	Rezidivrisiko: Keine Studiendaten verfügbar	Vermutlich analog zu Frauen mit sporadischem Ovarialkarzinom	keine	Empfehlung 10.9. Eine MHT kann Frauen nach Behandlung eines nicht-endometrioiden Ovarialkarzinoms nach entsprechender Aufklärung angeboten werden.

DRAFT

Abkürzungen: MHT menopausale Hormontherapie; POI (prämatüre Ovarial-Insuffizienz); pV: pathogene Variante; RRSO: Risiko-reduzierenden Salpingo-Oophorektomie

Für Frauen mit BRCA 2 ohne Risiko-reduzierende Salpingo-Oophorektomie (RRSO) fand eine retrospektive Studie ein mit MHT erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinom, was umgerechnet einem Absolut-Risiko von 3 Fällen unter 1.000 Anwenderinnen über 5 Jahre entspräche (siehe Statement S10.8 und Tabelle 10.1). Prospektive Studien - mit allerdings kleinen Fallzahlen für mit MHT behandelte Trägerinnen von pathogenen Brustkrebs-Varianten – fanden keinen Anstieg des Ovarialkarzinomrisikos, und auch eine Fall-Kontroll-Studie an BRCA 1- Trägerinnen ohne RRSO fand keine Assoziation zwischen MHT und Brustkrebsrisiko (OR 0,80; 95%-KI: 0,55-1,16). (s. Tabelle 10.1; Kotsopoulos 2016). [366][367][368][369]

Ein systematisches Review aus dem Jahr 2020 schloss verschiedene Beobachtungsstudien zur Anwendung einer MHT und Inzidenzen von Mammakarzinomen bei BRCA-Mutationsträgerinnen ein und kam zu dem Schluss, dass aufgrund der heterogenen Ergebnisse eine Sicherheit der MHT nicht geschlussfolgert werden kann. [369]

Für andere Krebsarten wie Kolorektal-, Nieren-, Schilddrüsen- oder Hautkrebs bestehen keine Hinweise auf ein signifikant erhöhtes Risiko durch MHT bei BRCA-Mutationsträgerinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Diese Aussage basiert allerdings auf sehr limitierten und größtenteils retrospektiven Daten; randomisierte oder große prospektive Studien fehlen bisher fast vollständig. Auch internationale Empfehlungen und systematische Reviews kommen zum Schluss, dass MHT für diese Tumorentitäten bei BRCA-Trägerinnen kein relevantes Zusatzrisiko bedeutet. [366][367][368] Für Frauen mit anderen hereditären Tumorsyndromen (z. B. Lynch-Syndrom/MLH1/MSH2/PMS2/EPCAM, TP53, PTEN) liegen nur sehr eingeschränkte, teils widersprüchliche Daten zur MHT-bedingten Risikoerhöhung vor. Nach wenigen Fallserien oder Übersichtsarbeiten scheint das Gesamt-Krebsrisiko durch MHT nicht signifikant beeinflusst zu werden, Vorsicht und individualisierte Beratung sind dennoch sinnvoll. [366][367] **Es gibt keine Daten zu Trägerinnen einer pV in den Genen des Lynch-Syndroms nach RRSO.**

10.2.2 MHT und Endometriumkarzinom-Risiko

Eine Estrogen-Mono-MHT kann das Risiko für ein Endometriumkarzinom erhöhen, wobei das Ausmaß des Risikos entscheidend von der Art der verwendeten Präparate und der Dauer der Anwendung abhängt. Bei Frauen mit intaktem Uterus erhöht eine Estrogenmonotherapie das Endometriumkarzinom-Risiko. Eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie reduziert das Risiko auf das Niveau von Nichtanwenderinnen oder darunter. Eine kontinuierliche Gestagengabe ist protektiver als zyklische Gabe.

Eine Estrogen-Mono-MHT (unopposed estrogen) erhöht das Endometriumkarzinom-Risiko deutlich: Eine große schwedische Fall-Kontroll-Studie mit 709 Endometriumkarzinom-Patientinnen und 3.368 Kontrollen zeigte, dass die Behandlung mit Estrogenen allein mit einem markanten dosis- und zeitabhängigen Anstieg des relativen Risikos für Endometriumkarzinom assoziiert war. Bei ≥ 5 Jahren Behandlung betrug die Odds Ratio (OR) 6,2 für Estradiol (95% Konfidenzintervall [KI] = 3,1-12,6) und 6,6 für konjugierte Estrogene (95% KI = 3,6-12,0). [370] Auch die Million Women Study mit 716.738

postmenopausalen Frauen fand bei Verwendung von reiner Estrogentherapie ein erhöhtes Endometriumkarzinom-Risiko (relatives Risiko 1,45 [95% KI 1,02-2,06]; $p=0,04$). [371]

Die Zugabe von Gestagenen zu Estrogenen reduziert das Endometriumkarzinom-Risiko. Die Women's Health Initiative (WHI) randomisierte kontrollierte Studie mit 16.608 postmenopausalen Frauen zeigte, dass kontinuierliche kombinierte Estrogen-plus-Gestagen-Therapie die Endometriumkarzinom-Inzidenz um 35% reduzierte. Nach einer medianen Interventionszeit von 5,6 Jahren und 13 Jahren kumulativem Follow-up traten weniger Endometriumkarzinome in der kombinierten Hormontherapie-Gruppe auf im Vergleich zur Placebo-Gruppe (66 vs. 95 Fälle, jährliche Inzidenz 0,06% vs. 0,10%; Hazard Ratio [HR] = 0,65, 95% KI = 0,48 bis 0,89, $P = 0,007$). [372]

Das Risiko variiert je nach Art der Gestagengabe. In der schwedischen Studie war die kontinuierliche Gestagengabe zusammen mit Estrogenen mit einem reduzierten Risiko assoziiert (OR = 0,2; 95% KI = 0,1-0,8 für ≥ 5 Jahre Anwendung). [370] Die zyklische Anwendung von Gestagenen (<16 Tage pro Zyklus) war weniger protektiv und zeigte weiterhin ein erhöhtes Risiko (OR = 2,9; 95% KI = 1,8-4,6 für ≥ 5 Jahre Anwendung bei 10 Tagen pro Zyklus). [370] Die Million Women Study bestätigte diese Befunde: Kontinuierliche kombinierte Therapie reduzierte das Risiko (relatives Risiko 0,71 [95% KI 0,56-0,90]; $p=0,005$), während zyklische kombinierte Therapie das Risiko nicht signifikant veränderte (1,05 [95% KI 0,91-1,22]; $p=0,5$). [371]

Zusammenfassung:

1. Eine alleinige MHT mit Estrogenen ohne Gestagenschutz ist bei nicht hysterektomierten Frauen ein Risikofaktor für das Auftreten eines Endometriumkarzinoms. Der Effekt ist von der Dauer und Dosis der Anwendung abhängig
2. Bei einer kontinuierlich kombinierten MHT mit konjugierten equinen Estrogenen und Medroxyprogesteronacetat als Gestagen mit durchschnittlich 5,6 Jahren Anwendungsdauer wurde eine Reduktion des Endometriumkarzinomrisikos beobachtet. Auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom wird verwiesen. [68]
3. Eine kontinuierlich-kombinierte MHT mit <5 Jahren Anwendungsdauer kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.
4. Die Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer kontinuierlich-kombinierten MHT kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwendung > 5 Jahre hinaus im Vergleich zu einer MHT mit anderen Progestinen erhöhen. Unter der Verwendung von Progesteron oder Dydrogesteron im Rahmen einer - kombinierten Hormonersatztherapie ist bei der Anwendung von mehr als 5 Jahren eine Erhöhung des Risikos der Entstehung eines Endometriumkarzinoms im Vergleich zu keiner Estrogen-Anwendung beobachtet worden (siehe Empfehlung 3.4 der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom). [68]
5. Die sequentiell-kombinierte MHT kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms im Vergleich zu einer kontinuierlich-kombinierten MHT erhöhen. Der Effekt ist von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung abhängig. Die sequenziell-kombinierte Hormonersatztherapie kann das Risiko der Entstehung eines Endometriumkarzinoms im Vergleich zu keiner Estrogen-Anwendung erhöhen. Der Effekt ist von der Dauer, Art und Dosis der Gestagenanwendung abhängig (siehe Empfehlung 3.5 der S3-Leitlinie Endometriumkarzinom). [68]
6. Die sequentiell-kombinierte MHT mit einer Anwendungsdauer unter 5 Jahren und unter Verwendung eines synthetischen Gestagens kann hinsichtlich des Endometriumkarzinomrisikos als sicher angesehen werden.

10.2.2.1 MHT bei Endometriumkarzinom-Patientinnen und Rezidiv-Risiko

Eine kurzfristige Anwendung einer MHT bei symptomatischen Endometriumkarzinom-Überlebenden, insbesondere bei Frühstadien kann diskutiert werden.

Die wichtigste prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde von der Gynecologic Oncology Group (GOG-137) durchgeführt. 1.236 Frauen mit Stadium I oder II Endometriumkarzinom wurden nach der Operation randomisiert einer Estrogensatztherapie (618 Patientinnen) oder Placebo (618 Patientinnen) zugeteilt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35,7 Monaten erlitten 14 Patientinnen (2,3%) in der MHT-Gruppe ein Rezidiv, verglichen mit 12 Patientinnen (1,9%) in der Placebogruppe, der Unterschied war nicht signifikant. [373]

Die Meta-Analyse von Londero et al. analysierte 1.801 Endometriumkarzinom-Überlebende unter MHT und 6.015 Kontrollen (1 RCT, 7 Beobachtungsstudien) ein. Die gepoolte Odds Ratio aller eingeschlossenen Studien betrug 0,63 (95% KI 0,48-0,83). [374]

Eine frühere Meta-Analyse von Shim et al. untersuchte eine randomisierte kontrollierte Studie und fünf Beobachtungsstudien mit 896 MHT-Anwenderinnen und 1.079 Kontrollen. Bei den MHT-Anwenderinnen traten 19 Rezidive auf (2,1%), während es bei den Kontrollen 64 Rezidive (5,9%) waren. Die Meta-Analyse ergab keine signifikante Erhöhung des Rezidivrisikos bei MHT-Anwendung (OR: 0,53; 95% KI: 0,30-0,96). [375]

Eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie kann protektive Effekte haben. In der Meta-Analyse von Londero et al. war die kombinierte MHT mit der stärksten Risikoreduktion assoziiert, während eine zyklische Gabe weniger häufig zu Rezidiven führte als die kontinuierliche Gabe.⁴⁷ Eine reine Estrogentherapie zeigte in den meisten Studien keine erhöhte Rezidivrate. In der GOG-137-Studie wurde ausschließlich Estrogenmonotherapie verwendet, ohne erhöhtes Rezidivrisiko zu zeigen. [373]

Afroamerikanische Frauen können eine Ausnahme darstellen. In der Meta-Analyse von Londero et al. hatten afroamerikanische Frauen unter kontinuierlicher Estrogentherapie eine signifikant erhöhte Rezidivrate (HR = 7,58; 95% KI 1,96-29,31). Die Autoren erklären dies mit genetischen Polymorphismen in der Estrogensynthese und -metabolismus zurückzuführen sein. [374]

Eine Übersichtsarbeit empfiehlt, dass bei Endometriumkarzinom im Frühstadium ohne Residualtumor eine MHT nicht kontraindiziert ist, sollte aber bei niedriggradigem endometrialem Stromasarkom vermieden werden. [376] Eine andere systematische Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass eine MHT bei den meisten gynäkologischen Karzinom-Überlebenden nicht kontraindiziert ist, da die verfügbare Evidenz oft Sicherheit oder sogar Nutzen zeigt. Bei Endometriumkarzinom sei eine MHT nur bei hochgradigen, fortgeschrittenen Stadien kontraindiziert. [377]

Eine große nationale retrospektive Kohortenstudie mit 5.667 Endometriumkarzinom-Patientinnen aus dem Jahr 2019 in Korea zeigte, dass eine MHT das Rezidivrisiko nicht erhöht (HR = 0,81; 95% KI 0,31-2,10). Tatsächlich wurde eine reduzierte Rezidivrate bei MHT-Anwenderinnen beobachtet (HR = 0,62; 95% KI 0,46-0,83 in der univariaten Analyse). [378] ((Eine prospektive Fall-Kontroll-Studie untersuchte die sofortige postoperative MHT-Einleitung (4-8 Wochen nach Operation) bei 50 Endometriumkarzinom-Patientinnen. Weder die Patientinnen, die MHT erhielten, noch diejenigen, die die Therapie abbrachen, hatten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 49 bzw. 53 Monaten ein Rezidiv. [379]))

Zusammenfassung: Das Risiko einer MHT nach behandeltem Endometriumkarzinom ist nicht ausreichend untersucht.

10.2.3 MHT und Ovarialkarzinom-Risiko

Eine MHT erhöht das Risiko für ein Ovarialkarzinom, wobei das absolute Risiko gering ist und das Ausmaß der Risikoerhöhung von der Art der Therapie und der Anwendungsdauer abhängt.

Die bislang größte Meta-Analyse von Xiang et al. analysierte 21 Kohortenstudien (15.313 Fälle, 4.564.785 Teilnehmerinnen) und 30 Fall-Kontroll-Studien (18.738 Fälle, 57.747 Kontrollen). Die gepoolten relativen Risiken für Ovarialkarzinom bei MHT-Anwenderinnen betragen 1,20 (95% Konfidenzintervall [KI] 1,01-1,44) in Kohortenstudien und 1,13 (95% KI 1,04-1,22) in Fall-Kontroll-Studien. Bemerkenswert ist jedoch, dass nach Einschränkung auf neuere Studien die signifikanten Ergebnisse in Kohortenstudien nach 2010 und in Fall-Kontroll-Studien nach 2006 verschwanden. Eine Kurzzeitanwendung (<5 Jahre) ist mit keinem erhöhten Risiko assoziiert [380]. Eine Estrogenmonotherapie ist mit dem höchsten Risiko assoziiert. Eine kombinierte kontinuierliche Therapie zeigt eine geringere oder keine Risikoerhöhung. [380]

Eine frühere Meta-Analyse von 36 Studien mit 4.229.061 Teilnehmerinnen zeigte ein gepooltes relatives Risiko von 1,29 (95% VI 1,19-1,40) für menopausale MHT. Die Risikoerhöhung variierte nach histologischen Subtypen und war nur für seröse (RR 1,50 [1,35-1,68]) und endometrioiden Tumoren (RR 1,48 [1,13-1,94]) signifikant erhöht. [381]

Eine systematische Übersichtsarbeit von 14 Studien ergab, dass die Anwendung von Estrogenmonotherapie das Ovarialkarzinom-Risiko um 22% pro 5 Jahre Anwendung erhöht (RR 5 = 1,22, 95% VI 1,18-1,27, $p < 0,0001$) mit einem klaren dosis-abhängigen Zusammenhang. [382]

Die Million Women Study mit 948.576 postmenopausalen Frauen bestätigte diese Befunde: Aktuelle MHT-Anwenderinnen hatten ein relatives Risiko von 1,20 (95% VI 1,09-1,32) für Ovarialkarzinom-Inzidenz und 1,23 (95% VI 1,09-1,38) für Ovarialkarzinom-bedingte Mortalität. [383]

Die Evidenz für kombinierte Therapie ist weniger eindeutig: Eine gepoolte Analyse von fünf Fall-Kontroll-Studien mit 1.509 Ovarialkarzinom-Fällen und 2.295 Kontrollen zeigte, dass die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie nicht mit einem erhöhten Ovarialkarzinom-Risiko assoziiert war (OR = 0,85, 95% VI 0,72-1,0). Interessanterweise wurde für muzinöse Ovarialkarzinome sogar eine Risikoreduktion beobachtet (OR = 0,40, 95% VI 0,18-0,91).⁵⁸ In der Meta-Analyse von Pearce et al. war die Risikoerhöhung bei kombinierter Therapie statistisch signifikant geringer als bei Estrogenmonotherapie (RR5 = 1,10, 95% VI 1,04-1,16, $p = 0,001$ vs. $p = 0,004$ für den Vergleich zwischen den Therapieformen). [382]

Eine randomisierte kontrollierte Studie mit 27 347 postmenopausalen Frauen zeigte nach 20 Jahren Follow-up unterschiedliche Ergebnisse je nach Therapieart: Bei hysterektomierten Frauen führten konjugierte equine Estrogene alleine zu einer signifikant erhöhten Ovarialkarzinom-Inzidenz und -Mortalität. [384] Bei Frauen mit Uterus führten konjugierte equine Estrogene plus Medroxyprogesteronacetat weder zu einer erhöhten Ovarialkarzinom-Inzidenz noch zu einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu Placebo. [384]

Die 2024er Meta-Analyse zeigte, dass das Gesamtrisiko bei MHT-Anwendung <5 Jahre nicht erhöht war. Das Risiko stieg jedoch etwas bei längerer Anwendung: >5 Jahre: RR = 1,39 (95% VI 1,20-1,62), >10 Jahre: RR = 1,52 (95% KI 1,31-1,77). Die Risikoerhöhung variierte nach histologischen Subtypen: Seröse Karzinome: RR = 1,57 (95% VI 1,43-1,72), endometrioiden Karzinome: RR = 1,44 (95% VI 1,00-2,06) in Kohortenstudien, muzinöse und klarzellige Karzinome: Keine signifikante Risikoerhöhung. [380]

Die Million Women Study berechnete standardisierte Inzidenzraten: 2,6 pro 1.000 bei aktuellen MHT-Anwenderinnen vs. 2,2 pro 1.000 bei Nichtanwenderinnen, zusätzliche Fälle: Ein zusätzliches Ovarialkarzinom pro 2.500 MHT-Anwenderinnen über 5 Jahre, Mortalitätsraten: 1,6 pro 1.000 bei MHT-Anwenderinnen vs. 1,3 pro 1.000 bei Nichtanwenderinnen und zusätzliche Todesfälle: Ein zusätzlicher Ovarialkarzinom-bedingter Todesfall pro 3.300 MHT-Anwenderinnen über 5 Jahre. [383]

Ein Befund der 2024er Meta-Analyse war, dass das Ovarialkarzinom-Risiko bei MHT über die Zeit abgenommen hat. Bei Studien nach 2010 (Kohortenstudien) bzw. nach 2006 (Fall-Kontroll-Studien) verschwanden die signifikanten Risikoerhöhungen. Dies deutet darauf hin, dass Fortschritte in der Medikation und Anpassungen der Verabreichungsmethoden das Risiko potenziell reduziert haben. [380] Eine kontinuierliche kombinierte Therapie (tägliche Gabe von Estrogen und Gestagen) weist ein vergleichbares Risiko wie die sequenzielle Therapie auf. [380]

10.2.3.1 MHT bei Ovarialkarzinom-Patientinnen und Rezidiv-Risiko

Eine MHT bei Patientinnen nach serösem oder muzinösem Ovarialkarzinom erhöht nicht das Risiko für ein Rezidiv. Die meisten Studien fanden ein verbessertes Gesamtüberleben, eine verringerte Rezidivrate und verbesserte Lebensqualität von Ovarialkarzinom-Patientinnen unter MHT.

Eine Meta-Analyse von Achimas-Cadariu et al. aus dem Jahr 2023 analysierte 11 Studien mit 4.191 Ovarialkarzinom-Patientinnen. Die Ergebnisse zeigten deutliche Überlebensvorteile für MHT-Anwenderinnen: Die gepoolte Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben war 0,66 (95% KI 0,57-0,76, $p < 0,001$) zugunsten der MHT-Gruppe, dies entspricht einer 34%igen Reduktion des Sterberisikos. [385] Das progressionsfreie Überleben hatte eine gepoolte HR von 0,73 (95% KI 0,57-0,95, $p = 0,02$) zugunsten der MHT-Gruppe, was einer 27%igen Reduktion des Rezidivrisikos entspricht.⁶⁰ Ein Cochrane-review aus dem Jahr 2020 analysierte drei randomisierte kontrollierte Studien mit 350 Frauen. Eine MHT führte zu einem signifikant verbessertem Gesamtüberleben (HR 0,71, 95% KI 0,54-0,93) und zeigte keinen nachteiligen Effekt auf das progressionsfreie Überleben. [386]

Die größte prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde vom Institute of Cancer Research durchgeführt (Adjuvant Hormone Therapy (AHT) Trial). 150 Frauen mit epithelalem Ovarialkarzinom aller Stadien wurden randomisiert in eine MHT-Gruppe (75 Patientinnen) oder Kontrollgruppe (75 Patientinnen). Nach 19 Jahren medianer Nachbeobachtung zeigte sich ein Gesamtüberlebensvorteil mit einer HR 0,63 (95% VI 0,44-0,90, $p = 0,011$) zugunsten der MHT-Gruppe. Das rezidivfreie Überleben hatte eine HR 0,67 (95% VI 0,47-0,97, $p = 0,032$) zugunsten der MHT-Gruppe. Die absolute Überlebensdifferenz betrug im Median 2,8 Jahre länger medianes Überleben in der MHT-Gruppe. [387]

Eine frühere randomisierte kontrollierte Studie mit 130 Frauen zeigte ähnliche Ergebnisse mit dem Ausbleiben von erhöhten Rezidivrate in der MHT-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben betrug 44 Monate in der MHT-Gruppe versus 34 Monate in der Kontrollgruppe. [388]

Generell werden high-grade seröse Ovarialkarzinome nicht als primär estrogenabhängig betrachtet. In den randomisierten kontrollierten Studien zeigten sich keine erhöhten Rezidivraten, weshalb MHT bei diesen häufigsten Subtypen als sicher gilt.⁶⁰ Allerdings wird bei low-grade serösen Ovarialkarzinomen eine MHT nicht empfohlen, da diese Tumoren erhöhte Estrogensensitivität aufweisen und antiestrogene Therapien therapeutisch wirksam sind.⁶⁴ Bei Patientinnen mit borderline-Tumoren sollte eine MHT angeboten werden, besonders bei chirurgisch induzierter Menopause.

Die randomisierte AHT-Studie zeigte nach einem vergleichbare Nebenwirkungsraten zwischen MHT- und Kontrollgruppe: mit nicht-signifikanten Unterschieden der thromboembolische Ereignisse und Inzidenz von Zweitmalignomen (4 vs. 3 Fälle) und kardiovaskulären Ereignisse (nicht signifikant). [387] Die meisten Studien begannen MHT innerhalb des ersten Jahres nach onkologischer Behandlung mit einer medianen Behandlungsdauer von 1-3 Jahren. Frühere Einleitung scheint nicht mit erhöhten Risiken verbunden zu sein. [385]

10.2.4 MHT und Kolonkarzinom-Risiko

MHT erhöht das Risiko für ein Kolonkarzinom nicht. In Studien mit kombinierter Estrogen-Gestagen-Therapie wurde eine Reduktion des Kolonkarzinom-Risikos beobachtet.

Eine systematische Übersichtsarbeit von Grodstein et al. analysierte 18 Studien und fand eine 33%-ige Risikoreduktion für Kolonkarzinom bei aktueller MHT-Anwendung (relatives Risiko [RR] 0,67; 95%-KI 0,59-0,77). Der protektive Effekt war auf aktuelle Anwenderinnen beschränkt; bei früheren Anwenderinnen war kein Schutz mehr vorhanden. [389] Eine Meta-Analyse von Lin et al. aus dem Jahr 2020 untersuchte 8.220 postmenopausale Frauen (3.898 Kolonkarzinom-Fälle, 4.322 Kontrollen) aus acht Beobachtungsstudien. MHT-Anwendung war mit einer 38%-igen Risikoreduktion für Kolonkarzinom assoziiert (Odds Ratio [OR] 0,62; 95% KI 0,56-0,69). [390]

Die randomisiert-kontrolliert WHI-Studie mit 16.608 postmenopausalen Frauen zeigte während der Interventionsphase (5,6 Jahre) eine 44%-ige Reduktion der Kolonkarzinom-Inzidenz bei kombinierter Estrogen-Progestin-Therapie: 43 vs. 72 Fälle (Hazard Ratio [HR] 0,56; 95% VI 0,38-0,81; $p = 0,003$). Jedoch zeigten sich auch, dass die Tumoren in der MHT-Gruppe häufiger positive Lymphknoten (59,0% vs. 29,4%; $p = 0,003$), höhere Stadien bei Diagnose (regional/metastasiert: 76,2% vs. 48,5%; $p = 0,004$) und eine verzögerte Diagnosestellung durch vaginale Blutungen und Brustveränderungen hatten. [391]

Die 2024 publizierten Langzeitdaten nach 24 Jahren follow-up zeigten keinen Unterschied mehr zwischen MHT- und Placebo-Gruppe in der Kolonkarzinom-Inzidenz (215 vs. 216 Fälle (HR 0,95; 95% VI 0,79-1,15; nicht signifikant). Es gab einen Trend zu erhöhter Mortalität in der MHT-Gruppe (87 vs. 69 Todesfälle (HR 1,20; 95% KI 0,87-1,65; $p = 0,26$; nicht signifikant). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass etwa 5 Jahre MHT-Anwendung keinen klinisch bedeutsamen Nutzen für das Kolonkarzinom-Outcome bieten. [392]

Die Estrogenmonotherapie-Studie der WHI bei hysterektomierten Frauen zeigte keine Reduktion der Kolonkarzinom-Inzidenz, keine Verzögerung der Diagnosestellung und keine Mortalitätsverbesserung. [393]

Insgesamt zeigen die Beobachtungsstudien eine 20-40% Risikoreduktion, während randomisierte kontrollierte Studien langfristig keinen Nutzen zeigen. Dies deutet auf methodische Probleme in den hin (z.B. healthy user bias" in Beobachtungsstudien). Eine MHT sollte nicht zur Kolonkarzinom-Prävention empfohlen werden. Die anfänglich beobachtete Risikoreduktion kann auch durch diagnostische Verzögerung und methodische Limitationen erklärt zu werden.

10.2.4.1 MHT bei Kolonkarzinom-Patientinnen und Rezidiv - Risiko

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass eine MHT das Rezidivrisiko bei PatientInnen mit Kolonkarzinom erhöht. Die Mehrzahl der Studien fand einen Überlebensvorteil und eine Verringerung der Rezidivrate bzw. der krebsbedingten Mortalität. Es gibt keine generelle Kontraindikation für den Einsatz von MHT bei symptomatischen Patientinnen nach Kolonkarzinom.

Eine Meta-Analyse von Jang et al. aus dem Jahr 2019 schloss fünf Kohortenstudien mit über 10.000 Kolonkarzinom-Überlebenden ein. Die Anwendung einer MHT nach der Diagnose war mit einer signifikanten Reduktion der Kolorektalkrebs-spezifischen Mortalität (HR 0,71, 95% KI 0,62-0,80) und der Gesamtmortalität (HR 0,74, 95% KI 0,67-0,81) assoziiert. Es fand sich keine erhöhte Rezidivrate, sondern auf ein Überlebensvorteil für aktuelle MHT-

Anwenderinnen. Eine frühere MHT-Anwendung zeigte keinen Einfluss auf das Überleben (HR 1,02 bzw. 1,07). [390][394] Ein Review aus dem Jahre 2023 kam zu ähnlichen Ergebnisse, insbesondere für aktuelle MHT-Anwenderinnen. [395] Ein prospektives Follow-up der Polyp Prevention Trial ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen MHT und Gesamtinzidenz von Adenomrezidiven (OR 1,01; 95% CI 0,70–1,45). Für distale Adenome gab es eine leichte Risikoreduktion, während für proximale Adenome kein signifikanter Effekt festgestellt wurde. [396]

10.2.5 MHT und das Risiko für andere Karzinome

Unter MHT wurde in Beobachtungsstudien kein erhöhtes Risiko für die meisten anderen Karzinomen (außer Brust-, Ovarial-, Endometrium- und Kolonkarzinom) zu erkranken. Die Evidenz ist jedoch nicht stark, da systematische Fehler nicht ausgeschlossen werden können.

Lungenkarzinom

Eine Meta-Analyse von 25 Studien mit 656.403 Teilnehmerinnen und 11.442 Lungenkarzinom-Fällen zeigte eine statistisch, jedoch nicht klinisch signifikante Risikoreduktion durch die MHT (OR 0,91; 95% KI 0,83-0,99; $p=0,033$). Besonders ausgeprägt war der protektive Effekt bei Frauen mit BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ (OR 0,65; $p<0,001$) und Nichtraucherinnen (OR 0,86; $p=0,042$). [397] Eine neuere Meta-Analyse von 22 Studien mit 911.194 Teilnehmerinnen bestätigte diese Befunde: Aktuelle MHT-Anwenderinnen hatten ein gering reduziertes Lungenkarzinom-Risiko (RR 0,91; 95% KI 0,86-0,97). [398] Die International Lung Cancer Consortium Analyse von 6 Fall-Kontroll-Studien zeigte ebenfalls protektive Effekte: MHT-Anwenderinnen hatten ein um 23% reduziertes Risiko (OR 0,77; 95% KI 0,66-0,90). Sowohl Estrogen-Monotherapie (OR 0,76) als auch kombinierte Therapie (OR 0,66) waren protektiv. [399]

Pankreaskarzinom

Eine Meta-Analyse von 11 Studien mit 2.712.313 Frauen fand keine Assoziation zwischen einer MHT und Pankreaskarzinom-Risiko insgesamt (RR 0,92; 95% KI 0,83-1,02). Subgruppenanalysen zeigten jedoch protektive Effekte für spezifische Formulierungen: Estrogen-Monotherapie war mit einer 23%igen Risikoreduktion assoziiert (RR 0,77; 95% KI 0,64-0,94), und kombinierte Estrogen-Progestin-Therapie mit einer 15%igen Reduktion (RR 0,85; 95% KI 0,75-0,96). [400] Eine schwedische Kohortenstudie mit 290.186 MHT-Anwenderinnen bestätigte die protektiven Effekte: MHT war mit einer 23%igen Risikoreduktion assoziiert (OR 0,77; 95% KI 0,68-0,87), mit stärkeren Effekten bei längerer Anwendungsdauer. [401]

Schilddrüsenkarzinom

Eine Meta-Analyse von 9 prospektiven Kohortenstudien fand keine signifikante Assoziation zwischen MHT und Schilddrüsenkarzinom-Risiko (RR 1,11; 95% KI 0,98-1,26; $p>0,05$). [402] Eine systematische Übersichtsarbeit von 25 Studien bestätigte, dass MHT das Schilddrüsenkarzinom-Risiko nicht verändert und kam zu dem Schluss, dass hormonelle Faktoren einschließlich MHT keine Rolle in der Schilddrüsen-Karzinogenese spielen. [403] Eine koreanische Studie bei Frauen mit Endometriose berichtete sogar protektive Effekte: Kombinierte Estrogen-Progestin-Therapie reduzierte das Schilddrüsenkarzinom-Risiko signifikant (HR $<1,0$; $p<0,05$). [404]

Leberkarzinom

Eine britische retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit 339 Leberkarzinom-Fällen fand eine 42-%ige Risikoreduktion bei MHT-Anwenderinnen (OR 0,58; 95% KI 0,37-0,90), besonders ausgeprägt bei Estrogen-Monotherapie (OR 0,44; 95% KI 0,22-0,88). [405] Eine US-amerikanische Fall-Kontroll-Studie mit 234 Leberkarzinom-Patientinnen bestätigte diese Befunde, ebenfalls retrospektiv: Estrogen-Anwenderinnen hatten eine 50%ige Risikoreduktion und längere Überlebenszeiten nach Leberkarzinom-Diagnose. [406]

Magenkarzinom

Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von 11 Studien mit 1.919.089 Frauen zeigte, dass MHT mit einer 28%igen Reduktion des Magenkarzinom-Risikos assoziiert war (RR 0,72; 95% KI 0,64-0,81). Sowohl Estrogen-Monotherapie (RR 0,63; 95% KI 0,51-0,77) als auch kombinierte Therapie (RR 0,70; 95% KI 0,57-0,87) waren protektiv. [407]

Melanom

Die Evidenz zum Melanom-Risiko ist inkonsistent. Eine Meta-Analyse von 27 Studien mit 2.612.712 Frauen fand eine geringe Risikoerhöhung (HR 1,11; 95% KI 1,05-1,19). Sowohl Estrogen-Monotherapie (HR 1,22) als auch kombinierte Therapie (HR 1,11) zeigten statistisch signifikante, aber klinisch geringe Risikoerhöhungen. [408]

Eine dänische Kohortenstudie fand zwar eine Assoziation (OR 1,21; 95% KI 1,13-1,29), aber ohne Dosis-Wirkungs-Beziehung, was nach den Autoren gegen eine kausale Beziehung spricht. [409]

Weißer Hautkrebs (Nicht-Melanom)

Eine Meta-Analyse fand leichte Risikoerhöhungen für Basalzellkarzinom (OR 1,19; 95% KI 1,09-1,30) und keine signifikante Assoziation zwischen Plattenepithelkarzinom der Haut und MHT-Anwendung (OR 1,13; 95% KI 0,93-1,37). [410]

Stark

10.1 (Leitlinien-Adaptation aus der Vorversion 2020)

Frauen, die eine MHT erwägen, sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine MHT (EPT/ET) zu einer **geringen** Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen kann.

Abstimmung: Ja 75%

DVO hat **Sondervotum** angekündigt

Stark

10.2

Eine systemische MHT soll bei Frauen nach einem Mammakarzinom nicht durchgeführt werden. Im Einzelfall kann sie nach Versagen nichthormoneller Therapien und bei erheblicher Einschränkung der Lebensqualität erwogen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad A

Schwach

10.3

DRAFT

Bei Patientinnen mit behandeltem Mammakarzinom kann eine vaginale Estrioltherapie bei entsprechenden Beschwerden (genitales Syndrom der Menopause) mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Versagen nicht hormonaler Alternativen erwogen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Empfehlungsgrad 0

Stark

10.4 (Leitlinien-Adaptation, S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, 032-034OL, 2025)

Eine ET soll nur bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden. Eine kombinierte EPT bei nicht hysterektomierten Frauen soll eine mindestens 12-, besser 14-tägige Gestagenanwendung pro Behandlungsmonat enthalten.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

10.5 (Leitlinien-Adoption aus der Vorversion 2020)

Bei Patientinnen mit behandeltem Endometriumkarzinom kann eine MHT bei klimakterischen Beschwerden mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Versagen nicht hormonaler Alternativen erwogen werden.

Online-Abstimmung: Ja 94%

Practice Statement

10.6 (Leitlinien-Adoption aus der Vorversion 2020)

Symptome einer atrophen Vaginitis bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms sollen primär mit inerten Gleitgelen oder Cremes behandelt werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Practice Statement

10.7 (Leitlinien-Adoption aus der Vorversion 2020)

Eine lokale ET nach Primärtherapie eines Endometriumkarzinoms kann nach nicht zufriedenstellender Behandlung mit inerten Gleitgelen oder Cremes erwogen werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

DRAFT

Schwach

Statement 10.8

Pro 1.000 MHT-Anwenderinnen wurde über 5 Jahre ein zusätzliches Ovarialkarzinom beobachtet.

Abstimmung: Ja 95%

Schwach

10.9 (Leitlinien-Adoption aus der Vorversion 2020)

Eine MHT kann Frauen nach Behandlung eines nicht-endometrioiden Ovarialkarzinoms nach entsprechender Aufklärung angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

10.10

Frauen nach Behandlung eines Kolonkarzinoms oder Schilddrüsenkarzinoms sowie anderer Karzinome (Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom, Leberkarzinom, Magenkarzinom) kann eine MHT angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

DRAFT

11. Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) und frühe Perimenopause

M. Balcerak, B. Böttcher, A. Borgmann- Staudt, T. Strowitzki, B. Toth (alphabet. Reihenfolge)

Die prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) ist definiert als Verlust der Ovarfunktion vor dem 40. Lebensjahr und manifestiert sich als hypergonadotroper Hypogonadismus mit primärer oder sekundärer Amenorrhoe. Weltweit sind ca. 3,5% aller Frauen betroffen (*Li et al. 2023*). [411] Die Übergänge von der normalen Ovarfunktion bis zum völligen vorzeitigen Sistieren sind fließend. Frauen mit einem vorzeitigen Einsetzen der Menopause stellen eine heterogene Gruppe dar. Eine ganzheitliche interdisziplinäre Betreuung unter Berücksichtigung gynäkologischer Aspekte (Sexualität, Infertilität, menopausale Beschwerden), internistischer (kardiovaskuläre Gesundheit) sowie psychosozialer und psychiatrischer Aspekte ist zu empfehlen.

1 Ätiologie

Die Ursachen sind in erster Linie genetisch, autoimmun und iatrogen bedingt. Zu den genetischen Ursachen gehören u.a. numerische chromosomale Aberrationen, Gonadendysgenesien, X- chromosomale Brüche und Translokationen, FMR1-Prämutationen und Galaktosämie (*Qin et al. 2015*). [412] Bei folgenden autoimmunen Erkrankungen kann auch eine verminderte Ovarreserve bzw. ein POI auftreten: Typ 1 Diabetes mellitus, M. Addison oder Autoimmunthyreoiditis (*Ishizuka 2021, Savukovski et al. 2024*). [413][414] Eine iatrogen induzierte POI ist Folge von ovarchirurgischen Eingriffen, Chemotherapie oder Radiatio. In den meisten Fällen (70-90%) ist die Ursache einer POI aber idiopathisch (Nelson et al. 2009). [415]

Weibliche Verwandte von Frauen mit nicht-iatrogener POI können ein erhöhtes Risiko für eine POI haben, sodass eine Abklärung von Verwandten 1. und ggf. auch 2. Grades hinsichtlich der vorhandenen Ovarreserve und eine Aufklärung über Symptome erfolgen soll. Eine frühzeitige Auseinandersetzung mit der Familienplanung und ggf. fertilitätsprotektive Maßnahmen sollen bei Bestätigung einer reduzierten Ovarreserve empfohlen werden. Präventive Maßnahmen, um eine drohende POI zu verhindern oder aufzuhalten, existieren nicht.

2 Diagnostik

Eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese soll folgende Inhalte umfassen: Zyklusanamnese, vorausgegangene oder bestehende medikamentöse (auch hormonelle) Therapien, chirurgische Eingriffe, familiäre Belastung. Die Diagnose POI erfordert das Vorliegen von Zyklusstörungen, sofern keine Schwangerschaft, hormonelle oder medikamentöse Therapie oder eine Adnexektomie beidseits vorliegt. Menopausale Symptome können, müssen aber nicht bei allen Patientinnen vorliegen, da nicht der absolute Estrogenspiegel, sondern der -abfall für die Entwicklung menopausaler Beschwerden als ausschlaggebend erscheint (*Huong et al. 2021; Jiao et al. 2017*). [416][417]

Laut Guideline der ESHRE/ASRM/CREWHIRL und IMS guideline group gilt ein erhöhter FSH- Spiegel > 25 IU/ml als diagnostisches Kriterium (ESHRE, Panay et al., 2025, s. unten). [418] Bei diagnostischer Unsicherheit soll eine zweite Bestimmung im Abstand von mind. 4–6 Wochen erfolgen. Das AMH soll für die Diagnosestellung einer POI nicht bestimmt werden, da AMH nach aktueller Datenlage der Messung des FSH- Wertes zur Diagnostik nicht überlegen ist.

Die häufigsten genetischen Ursachen sind Chromosomenaberrationen und die FMR-1- Prämutation. Zahlreiche weitere Gene wurden im Rahmen des Next Generation Sequencing identifiziert. In Einzelfällen kann dieses je nach Verfügbarkeit und Kosten durchgeführt werden, wird aber nicht als Routinediagnostik empfohlen.

Autoimmune Auffälligkeiten sind häufig mit POI assoziiert. Etwa 3-5% der Frauen mit POI sind positiv für 21-Hydroxylase-Antikörper im Vergleich zu ca. 0,6% in der allgemeinen Bevölkerung (*Panay et al. 2025*). [418] 21-Hydroxylase-Antikörper zeigen die höchste diagnostische Wertigkeit und sind kommerziell verfügbar.

Sowohl eine Hypothyreose sowie auch TPO- Antikörper sind bei Frauen mit POI häufiger als in der Allgemeinbevölkerung (*Hsieh et al. 2021, Tanska et al. 2022*). [419][420] Der Pathomechanismus ist allerdings nicht geklärt. TSH sollte bei Erstdiagnose einer POI bestimmt werden und - sofern es unauffällig ist - nach fünf Jahren kontrolliert werden, TPO-Antikörper sollen nicht im Screening bestimmt werden.

3 Klinik

Aufgrund der fließenden Verläufe einer POI und auch Phasen der spontanen Erholung der Ovarfunktion sind alle Formen von Zyklusstörungen möglich (Menometrorrhagien, Polymenorrhoen, Oligomenorrhoen, primäre und sekundäre Amenorrhoen). Es können zudem alle Symptome des klimakterischen Syndroms auftreten (s. Kapitel X, Menopausale Symptome). Frauen mit primärer Amenorrhoe können symptomfrei sein (*Rebar und Connolly 1990*). [421]

Bei Vorliegen einer POI sind die Chancen für eine natürliche Konzeption reduziert, wobei die ovarielle Aktivität intermittierend auftreten kann. Laut aktueller Datenlage gibt es keine Maßnahmen, die die natürliche Fertilität verbessern. Fertilitätsprotektive Maßnahmen sollen bei noch vorhandener ovarieller Aktivität in Betracht gezogen werden. Diese umfassen primär die Kryokonservierung von Oozyten oder Embryonen; eine Ovarkryokonservierung kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht angeraten werden, da die Ovarreserve per se bereits reduziert ist (näheres s. Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, AWMF, 015-082). [422]

Frauen mit POI sind länger einem Estrogenmangel ausgesetzt als Frauen, die im Durchschnittsalter von 52 Jahren postmenopausal werden. Hierdurch haben sie ohne Hormonersatztherapie eine erhöhte Mortalität, die vor allem in kardiovaskulären Risiken begründet ist. Ihre Lebensqualität, psychische und sexuelle Gesundheit kann beeinträchtigt sein.

Risiken

Eine POI ist mit einer reduzierten Knochendichte assoziiert, was zu einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko im späteren Leben führen kann (Costa et al. 2023). [423] Ein DXA- Scan bei Erstdiagnose wird empfohlen (Kiriakova et al. 2019). Wenn die Knochendichte unauffällig ist und eine Hormonersatztherapie kontinuierlich erfolgt, hat eine erneute Knochendichtemessung vor Ablauf von fünf Jahren keinen zusätzlichen Nutzen. Bei Osteopenie oder Osteoporose sollte eine Re-Evaluation je nach zusätzlichen Risikofaktoren nach 1-3 Jahren erfolgen.

Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Apoplex und Herzversagen ist signifikant gegenüber Frauen mit einem späteren Eintritt der Menopause erhöht (Behboudi- Gandevani et al., 2023; Muka et al. 2016; Zhu et al. 2019; Liu et al. 2023b, Liu et al. 2023a). [424][425][259][426][427] Bei einer chirurgisch induzierten Menopause sind diese Risiken noch ausgeprägter als bei einer spontan eingetretenen POI (Honigberg et al. 2019). [428]

Es besteht des Weiteren ein erhöhtes Risiko für kognitive Einschränkungen und Demenz (Georgakis et al. 2016, Karamitrou et al. 2023). [429][430]

Das Risiko für das Auftreten einer Depression, Angst und einer reduzierten Lebensqualität - auch infolge von klimakterischen Symptomen wie z.B. Schlaf- und Konzentrationsstörungen - ist bei Frauen mit POI im Vergleich zu Frauen ohne POI deutlich erhöht (Xi et al. 2023). [431] Auch die Sexualität kann beeinträchtigt sein.

4 Therapie

Der Langzeiteffekt einer Hormonersatztherapie wurde bisher nicht in randomisiert prospektiven Studien untersucht, die Empfehlungen basieren auf retrospektiven Beobachtungsstudien.

Eine Hormontherapie reduziert die Mortalitäts- und Morbiditätsrisiken und ist für die Behandlung von Symptomen, die durch den Estrogenmangel bedingt sind, indiziert.

Für die Anwendung einer Hormonersatztherapie gelten dieselben Kontraindikationen, insbesondere bei iatrogenen POI nach hormonabhängigen Karzinomen, und Anwendungsmöglichkeiten wie oral/transdermal bzw. kontinuierlich/sequentiell wie bei Frauen mit einer HRT bei später eingetretener Menopause.

Bei Kontrazeptionswunsch können kombinierte hormonelle Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol eingesetzt werden. Das Nebenwirkungsprofil ist jedoch ungünstiger.

Für Kontrazeptiva mit Estetrol und Estradiolvalerat gibt es derzeit keine Daten zum Einsatz bei Frauen mit POI.

Aufgrund einer möglichen intermittierenden ovariellen Aktivität wird Frauen, die keine Schwangerschaft wünschen, eine Kontrazeption empfohlen.

Im Hinblick auf die Knochendichte zeigte sich in einer Meta- Analyse mit 16 eingeschlossenen Studien bei Frauen mit POI eine signifikante Verbesserung der im DEXA-Scan gemessenen Knochendichte unter Verabreichung von 100ug transdermalem bzw. 2mg oralem Estradiol bzw. 30ug Ethinylestradiol. (Costa et al. 2023). Die Gabe von Vitamin D und Calcium kann einen zusätzlichen Benefit haben.

Ein leicht protektiver Effekt einer Hormonersatztherapie auf kardiovaskuläre Erkrankungen wie ischämische Herzerkrankungen (Lokkegaard et al. 2006)[432] oder eine koronare Herzkrankheit (Honigberg et al. 2019) [428] wurde insbesondere bei Frauen mit chirurgisch induzierter Menopause beschrieben, allerdings ist die Datenlage hierzu sehr limitiert.

Zur Behandlung von urogenitalen Symptomen ist sowohl eine lokale als auch eine systemische Estrogentherapie effektiv. Lokal kommen Estrogenzäpfchen und -salben und nicht-hormonell Gleitgel in Betracht (Lethaby et al. 2016). [433]

Es gibt derzeit keine Daten, dass das Mammakarzinomrisiko gegenüber Frauen desselben Alters ohne POI erhöht ist (Ewertz et al. 2005, Xu et al. 2022). [434][435]

Jugendliche ohne Anzeichen für eine Pubertät im Alter von 14 Jahren, ohne Menarche mit 16 Jahren oder mit stagnierender Pubertätsentwicklung sollten zu einem/einer Endokrinolog/in (pädiatrisch, internistisch oder gynäkologisch) zur Erwägung einer Pubertätsinduktion überwiesen werden (AWMF Nr. 174-022). [436] Bei einer Ovarialinsuffizienz sollte eine hormonelle Pubertätsinduktion in der Jugend, gefolgt von einer Hormonersatztherapie bis in das Menopausealter erfolgen, um die sekundären Geschlechtsmerkmale auszuprägen und um langfristig negative Auswirkungen durch Hormonmangel zu minimieren.

Eine psychologische Unterstützung z.B. im Hinblick auf Angst, Depression, Sexualität und Lebensqualität soll allen Frauen mit POI angeboten werden (van Zwol- Janssens et al. 2024). [437]

Konsentierter Empfehlung

11.1

Weibliche Verwandte einer Patientin mit nicht-iatrogener POI sollen über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines familiären POI informiert und es soll ihnen die Möglichkeit der Bestimmung der Ovarreserve angeboten werden. Bei Bestätigung einer reduzierten Ovarreserve sollen fertilitätsprotektive Maßnahmen angeboten werden. Die Diagnose einer POI basiert auf dem Vorliegen von Zyklusstörungen für mind. vier Monate und einem erhöhten FSH-Wert über 25 IU/l. Bei diagnostischer Unsicherheit soll eine zweite Blutabnahme im Abstand von mind. 4-6 Wochen erfolgen.

Online-Abstimmung: Ja 96%

Klinische Frage/ PICO

- Population:** Frauen mit Verdacht auf POI
- Intervention:** Bestimmung des AMH-Spiegels
- Vergleichsintervention:** keine

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Aufgrund fehlender eindeutiger Belege für die klinische Relevanz empfehlen die Autor*innen de ESHRE-Guideleine das gesamte klinische Bild zu betrachten und nicht nur den AMH-Wert als Einzelwert.	DRAFT	Sehr niedrig

Konsentierter Empfehlung

11.2 (Leitlinien-Adoption, ESHRE 2024)

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) soll nicht primär für die Diagnosestellung einer prämaturre Ovarialinsuffizienz (POI) bestimmt werden.

Abstimmung: Ja 93%

Klinische Frage/ PICO

- Population:** Frauen mit Verdacht auf POI
- Intervention:** Bestimmung des AMH-Spiegels
- Vergleichsintervention:** keine

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Aufgrund fehlender eindeutiger Belege für die klinische Relevanz empfehlen die Autor*innen de ESHRE-Guideleine das gesamte klinische Bild zu betrachten und		Sehr niedrig

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
nicht nur den AMH-Wert als Einzelwert.		

Konsentierter Empfehlung

11.3 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Eine Chromosomenanalyse und FMR-1-Analyse soll allen Frauen mit nicht-iatrogener POI entsprechend den jeweiligen gesetzlichen Vorgaben angeboten werden.

Abstimmung: Ja 87%

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit nicht-iatrogener POI

Intervention: Chromosomenanalyse und FMR-1-Analyse

Vergleichsintervention: Keine Chromosomenanalyse und FMR-1-Analyse

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Die Identifizierung der genetischen Ursache von POI kann für Patientinnen und Familien hilfreich sein. Aufgrund der signifikanten Prävalenz von Chromosomenanomalien bei Frauen mit POI und den damit verbundenen Auswirkungen wird eine Chromosomenanalyse empfohlen. Aufgrund ihrer Häufigkeit und potenziell schwerwiegenden Auswirkungen ist eine Fragile-X-Prämutationstestung bei allen Frauen mit diagnostizierter POI angezeigt	DRAFT	kann nicht geschätzt werden

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit nicht-iatrogener POI

Intervention: Genetische Testung

Vergleichsintervention: Keine genetische Testung

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Wie zytogenetische, zytogenomische (Array-CGH) und		Niedrig

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Exomsequenzierungsansätze zeigten, liegt in 20% bis 25% der POI-Fälle eine genetische Ursache vor.		

Konsentierter Empfehlung

11.4 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Bei unbekannter Ursache der POI sollten 21- Hydroxylase- Antikörper untersucht werden. Wenn diese negativ sind, ist keine erneute Testung erforderlich.

Online-Abstimmung: Ja 96%

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit POI aufgrund unbekannter Ursache

Intervention: Untersuchung auf 21- Hydroxylase- Antikörper

Vergleichsintervention: keine Untersuchung auf 21- Hydroxylase- Antikörper

DRAFT

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention keine Untersuchung auf 21- Hydroxylase- Antikörper	Intervention Untersuchung auf 21- Hydroxylase- Antikörper	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
Bestehende Autoimmunerkrankung	Odds ratio 2,6 (CI 95% 2,2 — 3,1) Basierend auf Daten von 3.972 Patienten und 1 Studien. (Beobachtungsstudien)	64 pro 1000 Differenz:	103 pro 1000 39 mehr pro 1000 (CI 95% 67 mehr — 111 mehr)	Niedrig

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Antikörper gegen 21OH-Ab sind derzeit der Marker mit der höchsten diagnostischen Genauigkeit für autoimmune POI.		Sehr niedrig Es liegen hauptsächlich Daten aus Kohortenstudien vor, die Assoziationen aufzeigen

Konsentierter Empfehlung

11.5 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Bei nicht bekanntem Schilddrüsenstatus soll TSH bei Erstdiagnose einer POI bestimmt werden, um eine mögliche Hypothyreose zu behandeln.

Abstimmung: Ja 100%

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit POI

Intervention: TSH-Wert-Bestimmung

Vergleichsintervention: keine TSH-Wert-Bestimmung

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Die Messung der Schilddrüsenfunktion und die Behandlung von Funktionsstörungen sind für Patientinnen mit POI von Vorteil.		Sehr niedrig Kohortenstudien, wichtige Daten zum Einfluss von Schilddrüsenfunktionsstörungen auf die allgemeine Gesundheit

DRAFT

Konsentierter Empfehlung

11.6 (Leitlinien-Adoption, ESHRE 2024)

Frauen mit POI sollen über die reduzierten Konzeptionschancen informiert werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Klinische Frage/ PICO

Population: Patientinnen mit der Diagnose einer POI (verschiedene Ursachen)

Intervention: Information zur Fertilität und Fertilitätsprotektion

Vergleichsintervention: keine Information zur Fertilität und Fertilitätsprotektion

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Es gibt Hinweise darauf, dass bei Frauen mit POI (nicht-chirurgisch) eine Wiederaufnahme der ovariellen Aktivität auftreten kann und dass bei erhöhter Eierstockaktivität die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft größer ist.		Sehr niedrig nur Beobachtungsstudien

Konsentierter Empfehlung

11.7

Fertilitätsprotektive Maßnahmen sollen bei noch vorhandener ovarieller Aktivität und Kinderwunsch angeboten werden

Online-Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

11.8

Je nach Gesetzeslage kann bei Frauen mit einer POI eine Eizellspende in Betracht gezogen werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

11.9 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Bei ovarieller Restaktivität und nicht vorhandenem Kinderwunsch sollen kontrazeptive Methoden angeboten werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

DRAFT

Konsentierter Empfehlung

11.10 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Frauen mit POI sollen über die kardiovaskulären Risiken, und eine mögliche Reduktion von modifizierbaren Risikofaktoren (Lebensstil, Gewicht, Rauchen) aufgeklärt und beraten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit POI

Intervention: Beratung zu kardiovaskulären Risiken

Vergleichsintervention: keine Beratung zu kardiovaskulären Risiken

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention keine Beratung zu kardiovaskulären Risiken	Intervention Beratung zu kardiovaskulären Risiken	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
Kardiovaskuläres Ereignis	Hazard ratio 1,35 (CI 95% 1,06 — 1,63) Basierend auf Daten von 1.057.180 Patienten und 16 Studien. (Beobachtungsstudien)		CI 95%	

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention keine Beratung zu kardiovaskulären Risiken	Intervention Beratung zu kardiovaskulären Risiken	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
KHK	Hazard ratio 1,42 (CI 95% 1,17 — 1,66) Basierend auf Daten von 1.057.180 Patienten und 16 Studien. ¹ (Beobachtungsstudien)			CI 95%
Typ-2-Diabetes	Relatives Risiko 1,32 (CI 95% 1,08 — 1,62) Basierend auf Daten von 921.517 Patienten und 20 Studien. ² (Beobachtungsstudien)			CI 95%
Hyperlipidämie	Relatives Risiko 1,21 (CI 95% 1,05 — 1,39) Basierend auf Daten von 921.517 Patienten und 20 Studien. ³ (Beobachtungsstudien)			CI 95%
Schlaganfall	Relatives Risiko 1,27 (CI 95% 1,02 — 1,5) Basierend auf Daten von 921.517 Patienten und 20 Studien. ⁴ (Beobachtungsstudien)			CI 95%

1. Im Vergleich zu Frauen im menopausalen Alter von 50-54 Jahren - ohne POI.. **Referenzen:** [429],
2, 3, 4. **Referenzen:** [427],

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Frauen mit POI haben ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck, Diabetes und Hyperlipidämie sowie für endotheliale Dysfunktion, was zu vorzeitiger Arteriosklerose beiträgt. Unabhängig von der Ursache der Ovarialinsuffizienz weisen sie außerdem eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität auf.		

Referenzen

427. Liu J, Jin X, Liu W, Chen W, Wang L, Feng Z, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2023;10:1131251 [Pubmed Journal](#)

429. Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras A-A, Daskalopoulou SS, Munro CA, Lyketsos CG, et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016;73:224-243 [Pubmed Journal](#)

Konsentierter Empfehlung

11.11 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Frauen mit POI soll eine Hormontherapie bis zum Erreichen des durchschnittlichen natürlichen Menopausealters (50-52 Jahre) empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Abstimmung: Ja 95%

Sondervotum DEGAM

Frauen mit POI soll eine Hormontherapie bis mindestens zum Erreichen des physiologischen Menopausealters (45 Jahre) empfohlen werden, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit POI

Intervention: verschiedene Optionen einer Hormonersatztherapie

Vergleichsintervention: keine Hormonersatztherapie

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Es gibt keine Hinweise, dass die Anwendung einer MHT bei Frauen mit POI das Brustkrebsrisiko im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen ohne POI erhöht.	DRAFT	Niedrig

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit POI und urogenitalen Symptomen

Intervention: Lokale Östrogenbehandlung

Vergleichsintervention: keine lokale Östrogenbehandlung

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Alle zugelassenen lokalen Östrogenpräparate sind gleichermaßen wirksam bei der Linderung urogenitaler Symptome bei Frauen mit POI.	30 Studien 6235 Teilnehmer	<p>Niedrig</p> <p>Die Evidenz war sowohl hinsichtlich der von den Frauen berichteten Verbesserung der Symptome als auch hinsichtlich der Zunahme der Endometriumdicke von geringer Qualität. Die Hauptbeschränkungen der Evidenz waren die unzureichende Berichterstattung über die Studienmethoden und die mangelnde Präzision (d. h. Wirkungsschätzungen mit breiten Konfidenzintervallen) der Ergebnisse für beide Endpunkte.</p>

Konsentierter Empfehlung

11.12 (Leitlinien-Adaptation, ESHRE 2024)

Bei Frauen mit POI und urogenitalen Symptomen trotz MHT soll eine zusätzliche lokale Estrogenbehandlung angeboten werden.

Abstimmung: Ja 100%

Konsentierter Empfehlung

11.13

Bei Jugendlichen ohne Anzeichen für eine Pubertät im Alter von 14 Jahren, ohne Menarche mit 16 Jahren oder mit stagnierender Pubertätsentwicklung sollten eine gynäkologische Abklärung und ggf. eine Pubertätsinduktion erwogen werden

Online-Abstimmung: Ja 96%

Konsentierter Empfehlung

11.14

Frauen mit POI soll eine psychologische Unterstützung angeboten werden

Online-Abstimmung: Ja 100%

DRAFT

Klinische Frage/ PICO

Population: Frauen mit POI

Intervention: Angebot einer psychologischen Unterstützung

Vergleichsintervention: kein Angebot einer psychologischen Unterstützung

Endpunkt Zeitraumen	Ergebnisse und Messwerte	Vergleichsintervention keine psychologische Unterstützung	Intervention psychologische Unterstützung	Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Vertrauenswürdigkeit der Evidenz)
Depression	Odds ratio 3,33 (CI 95% 2,31 — 4,81) Basierend auf Daten von 1.316 Patienten und 7 Studien. ¹ (Beobachtungsstudien)		CI 95%	
Angst	Odds ratio 4,89 (CI 95% 3,28 — 7,3) Basierend auf Daten von 1.316 Patienten und 7 Studien. ² (Beobachtungsstudien)		CI 95%	

1, 2. **Referenzen:** [431],

Zusammenfassung der Ergebnisse aus qualitativen Untersuchungen

Qualitativer Befund	Geschätzt aus	Bewertung des Vertrauens
Es gibt Hinweise darauf, dass die Diagnose einer POI erhebliche Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden und die Lebensqualität haben kann.		Niedrig nur Beobachtungsstudie, eingeschränkte Daten

Referenzen

431. Xi D, Chen B, Tao H, Xu Y, Chen G. The risk of depressive and anxiety symptoms in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Archives of women's mental health 2023;26(1):1-10 [Pubmed Journal](#)

DRAFT

12. MHT bei vorbestehenden Erkrankungen

(Baum, Bäßler, Hamm, Merkel, Seifert-Klauss, **Weckmann**, Windler)

Bei einer relevanten Anzahl von Frauen bestehen bei Eintritt der Peri- und Postmenopause bereits andere Erkrankungen, die durch die Anwendung einer MHT möglicherweise beeinflusst werden können. Im Folgenden wird die vorliegende Evidenz zur MHT bei Frauen mit bestimmten Vorerkrankungen zusammengefasst.

Für die Evidenz zur MHT bei Frauen mit vorbestehender Endometriose wird auf Kapitel 2 verwiesen.

12.1. MHT bei Frauen mit neurologischen Erkrankungen

12.1.1 MHT bei Frauen mit Migräne

Viele Frauen mit zyklischer Migräne erleben während der Perimenopause eine Verstärkung ihrer Beschwerden, die Prävalenz von Migräne ist bei stärkeren Hormonschwankungen in der Perimenopause gegenüber der Prämenopause erhöht. Postmenopausal kommt es meist zu einer Verbesserung der Symptomatik. Es existiert kaum Evidenz zur perimenopausalen Anwendung von MHT.

Orale MHT ist in verschiedenen Studien mit einer Verschlimmerung der Migränesymptome bei postmenopausalen Frauen mit Migräne mit Aura assoziiert. [438]:

- Drei retrospektive Querschnittstudien fanden ein um 40% bis 60% erhöhtes Risiko für Migräne bei Frauen unter MHT (Estrogen-Monotherapie oder kombinierte MHT) im Vergleich zu Frauen, die nie eine MHT angewendet hatten. [439][440] [441]
- In einer großen populationsbasierten Studie aus Südkorea unter 1.114.742 Frauen mit spontaner physiologischer Menopause und ohne Migräne in der Vorgeschichte wurde [442] bei Frauen mit MHT ein signifikant erhöhtes Risiko für eine neu diagnostizierte Migräne festgestellt: Hazard Ratio (HR):1,194 (95%-KI 1,176–1,213) bei <2 Jahre MHT, 1,165 (95% KI 1,137–1,193) bei <5 Jahre MHT und 1.194 (95% CI 1.162–1.227) bei >5 Jahre MHT.

Es gibt wenige Studien, die einen Effekt von MHT auf Migräne mit Aura ausgewertet haben. Eine Fallserie von 4 Frauen mit MHT legt nahe, dass **höhere Estrogendosen eine Aura auslösen können**, die nach Dosisreduktion verschwand. Außerdem wurde beobachtet, dass sich bei Frauen mit Migräne mit Aura das **Risiko für Apoplex unter einer MHT erhöht** (OR: 2,7; 95%-KI: 1,9-3,7).

Es **gibt keine prospektiven Studien zu transdermalen MHT** bei peri- oder postmenopausalen Frauen mit Migräne mit Aura. Transdermales Estrogen wird teilweise von prämenopausalen Frauen angewendet, um Migräne im perimenstruellen Intervall vorzubeugen und ist in mehreren Studien mit einer geringeren Migränezfrequenz und Schmerzmittelgebrauch assoziiert.

Eine kleine prospektive randomisierte Studie zu Migräne ohne Aura fand mit kombinierter transdermalen MHT über 6 Monate keine Verschlechterung der Kopfschmerzen, wohl aber mit oraler MHT. [443]

Die gleiche Gruppe [444] fand in einem Vergleich zwischen Tibolon und oraler MHT unter Tibolon zwar keine Verringerung der Migränetage, jedoch eine verringerte Zahl der Stunden, in der die Schmerzintensität die täglichen Aktivitäten behinderte und eine um 26,1% verringerte Schmerzmitteleinnahme. Unter oraler MHT zeigte sich hingegen eine signifikant erhöhte Anzahl der Migränetage und des Analgetika-Bedarfs.

12.1.2 MHT bei Frauen mit Clusterkopfschmerz oder Spannungskopfschmerz

Clusterkopfschmerz bei Frauen scheint nicht mit der Menopause zusammenzuhängen, bzw. dies wurde bisher nicht beschrieben. Episodischer Spannungskopfschmerz hingegen wurde untersucht. In zwei kleinen prospektiven randomisierten Studien zu **Frauen mit Spannungskopfschmerz** verschlechterte sich Schmerzsymptomatik weder bei einer kombinierten oralen noch transdermalen MHT, bzw. verbesserte sich unter kontinuierlich kombinierter MHT und unter Tibolon über einen Zeitraum von 6 Monaten. [443][444]

12.1.3 MHT bei Frauen mit Multiple Sklerose (MS)

Ein Konsortium unter Federführung der spanischen Menopausen-Gesellschaft (MHT Eligibility Criteria Group) hat eine Practice Guideline zur MHT bei verschiedenen Vorerkrankungen erstellt und dazu unter anderem die Evidenz für die MHT bei Frauen mit MS untersucht. Sie beruht auf einer klinischen Studie, einer Querschnittsstudie und zwei Kohortenstudien. [445]

Demnach sind die Auswirkungen der MHT auf das Fortschreiten der MS unklar. Einige Studien legen nahe, dass die MHT das Risiko für Schübe oder eine Verschlechterung der Behinderung nicht erhöht, jedoch ist weitere Forschung erforderlich. Frauen, die eine kombinierte MHT erhalten haben, erleben nach der verfügbaren Evidenz keine Veränderung des Verlaufes der Schübe im Vergleich zu Frauen ohne MHT.

In allen Studien zu Frauen mit MS, die eine MHT angewendet haben, wurde eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet. So führte die Verbesserung der klimakterischen Symptome zu einer besseren Lebensqualität und zu verbesserten MS-spezifischen Scores. In einer Studie wurde zudem eine Verbesserung der sexuellen Funktion beobachtet.

12.1.4 MHT bei Frauen mit Morbus Parkinson

Die Evidenzrecherche der MHT Eligibility Criteria Group befasste sich zudem mit der MHT bei Frauen mit der Parkinson-Krankheit. Grundlage war die Evidenz aus fünf klinischen Studien und zwei Kohortenstudien. [445]

Es fand sich keine biologische Plausibilität, die einen negativen Effekt der MHT auf das Fortschreiten der Parkinson-Krankheit erwarten lässt. Allerdings ist die Evidenz begrenzt, und weitere Forschung ist erforderlich, um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen. Die vorliegenden Daten deuten an, dass die MHT bei postmenopausalen Frauen mit Parkinson-Krankheit helfen, Schlafstörungen und Depressionen zu behandeln. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der ausgewerteten Studien einen Trend zur Verbesserung der funktionellen, kognitiven und verhaltensbezogenen Muster, ohne Unterschiede in der Mortalität.

Die MHT Eligibility Criteria Group erstellte auch eine Metaanalyse zum Einfluss der MHT auf die Unified Parkinson's Diseases Rating Scale (UPDRS)-Werte. Keine der randomisierten klinischen Studien (RCT) zeigte signifikante Unterschiede in den UPDRS-Werten (Motorskala) zwischen MHT-Anwenderinnen und -Nichtanwenderinnen. In einer Beobachtungsstudie korrelierte die Estrogeneinnahme bei Nicht-Anwenderinnen von Dopaminagonisten negativ mit dem UPDRS-Score. Die Metaanalyse der vier Studien zeigte, dass MHT einen günstigen Effekt auf die Senkung der UPDRS-Werte bei Parkinson-Patientinnen hatte. Ein RCT fand, dass ON- und OFF-Zeiten sowie die motorischen Scores (UPDRS-Untergruppe III) sich durch die Gabe von Estrogen im Vergleich zu Placebo verbesserten. Verbesserungen der motorischen Fluktuationen könnten die erforderliche Levodopa-Dosis reduzieren.

12.2. Adipositas

Adipositas ist ein Risikofaktor für vasomotorische Beschwerden in der Perimenopause und frühen Postmenopause, ein höherer BMI korreliert mit häufigeren VMS, der Zusammenhang blieb in der Study of Women's Health accross the Nation (SWAN) auch nach Kontrolle für andere Einflussfaktoren signifikant.[446] Nur wenige Studien untersuchen explizit das Risiko für MHT bei adipösen Frauen. [447]

Potenzielle Vorteile einer MHT bei Adipositas

Hormonelle Veränderungen in der Menopause fördern die abdominale Fettzunahme und metabolische Risiken; Estrogentherapie kann diese Veränderungen teilweise verhindern und die Fettmasse sowie Diabetesrisiko senken. [448]

MHT (menopausale Hormontherapie) ist mit vermindertem viszeralem Fett, BMI und androidem Fett assoziiert – jedoch ohne Effekt auf Muskelmasse; nach Absetzen der MHT waren in einer Querschnittsstudie die Vorteile nicht mehr nachweisbar. [449]

Potenzielle Risiken einer HRT bei Adipositas

Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für venöse Thromboembolien, transdermaler Applikationsweg bei erhöhtem Risiko für venöse Thromboembolien empfehlenswert [81]. Transdermales Estrogen erhöht das VTE-Risiko bei übergewichtigen oder adipösen Frauen nicht zusätzlich, im Gegensatz zu oraler Anwendung scheint nach der ESTHER-Studie die transdermale Gabe hinsichtlich VTE sicherer. [450]

Das Thromboembolierisiko ist ein zentrales Entscheidungskriterium: orale HRT steigert das relative Risiko, das absolute Risiko bleibt gering (< 1%); transdermale MHT wird bevorzugt, da diese das Risiko geringer erhöht. Sowohl die Applikationsroute wie auch der Grad der Adipositas sind für Risiko entscheidend. [447]

Erhöhter BMI ist bei postmenopausalen Frauen ohne Hormontherapie (HRT) mit einem höheren Risiko für ER-PR- Tumoren verbunden, das sich unter MHT jedoch nicht weiter erhöht.[451]

Frauen mit erhöhtem BMI haben zudem ein erhöhtes Risiko für Gallensteine (s. auch Unterkapitel 12.3.); deshalb könnten Einflüsse einer MHT insbesondere bei dieser adipösen Patientengruppe relevant sein.

Zusammenfassend

Für adipöse Patientinnen in der menopausalen Transition kann eine vorzugsweise transdermale Estradiol-Therapie in der niedrigsten effektiven Dosis zur Kontrolle der menopausalen Symptome eingesetzt werden. [452]

Eine günstige Beeinflussung von viszeralem Fett, Insulinresistenz und NAFLD-Progression ist möglich, jedoch ist ein protektiver Effekt für kardiovaskuläre Ereignisse nicht nachgewiesen. Gleichzeitig verlangen Thromboembolie-, onkologische und kardiovaskuläre Risiken eine kritische Indikationsstellung, Wahl der Applikationsform und regelmäßige Reevaluation.

12.3 MHT bei Frauen mit Leber- und Gallenerkrankungen

Estrogene sind bei akuter Lebererkrankung sowie zurückliegender Lebererkrankung, sofern die Funktionswerte nicht normalisiert sind, kontraindiziert. Bei leichter chronischer Lebererkrankung ist eine Therapie nur unter regelmäßigen Leberwertkontrollen erlaubt [s. Fachinformationen]. Estrogene verringern das Risiko einer MASLD (Metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung). Allerdings hat eine postmenopausale Hormontherapie keine eindeutig positiven Effekte auf die Entwicklung einer Leberfibrose und Progesteron kann bei vorbestehender Erkrankung die Leberhistologie weiter verschlechtern [195]. Bei chronischer Hepatitis B und C scheint eine MHT die Lebererkrankung positiv zu beeinflussen. Dies ist nicht gut gesichert und die entsprechenden Studien stammten aus einer Zeit, als es noch keine effektive kurative Behandlung für Hepatitis C gab. Allerdings gibt es keine Hinweise auf schädliche Effekte einer MHT bei dieser Population. [453] [454][455][456][457][458]

In Fallkontrollstudien gab es keinen Hinweis, dass MHT das Leberkrebsrisiko oder die Sterblichkeit durch Leberkrebs erhöht [459][405][406]. Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien bestätigt dies [460]. Die auf einen Schutzeffekt hinweisenden Korrelationen können allerdings dadurch bedingt sein, dass bei fortgeschrittener Leberschädigung, die gehäuft in ein Karzinom übergeht, eine MHT kontraindiziert ist. Eine Kohortenstudie fand ein gering erhöhtes Leberkrebsrisiko bei chinesischen Frauen in Verbindung mit hormonellen Kontrazeptiva sowie MHT [461].

Menopausale Estrogentherapie und Gallensteinrisiko:

Sowohl eine retrospektive Kohortenstudie aus Südkorea wie auch eine prospektive Kohortenstudie aus Großbritannien zeigten ein erhöhtes Risiko für Gallensteine unter MHT. [462][463] Das relative Risiko wurde in einer Metaanalyse mit RR 1.79 (95% CI: 1.61–2.00) angegeben, wobei die zugrundeliegende Metaanalyse nicht nach verschiedenen Formulierungen und Kombinationen differenzierte [464]. Auch Ding et al. [465] beschrieben ein erhöhtes Cholezystektomie-Risiko in einer UK-Biobank-Studie mit der höchsten Hazard Ratio in der Subgruppe mit chirurgischer Menopause (HR 2.28; 95% CI: 1.70–3.04 und sofortigem Beginn einer MHT und in einer französischen Kohorte [466] eine HR 1.10 (95% CI 1.01–1.20) unter MHT. In der Million Women Studie [463] war das RR für eine stationäre Aufnahme wegen Gallenwegserkrankung unter transdermaler Estrogentherapie 1.17 (95% CI: 1.10 - 1.24) und unter oralem Estradiol 1.62 (95% CI 1.54 - 1.70). Die Daten für eine Cholezystektomie waren ähnlich. Die Risiken sanken im Trend mit zunehmender Zeit nach Therapieende. Die standardisierten Raten für eine Cholezystektomie waren pro 100 Frauen: 1.1 für Niemals-Gebrauch von MHT, 1.3 unter transdermaler und 2.0 mit oraler MHT. In der LIFT -Studie beeinflusste Tibolon die Leberparameter tendenziell negativ [231].

Fezolinetant bei Frauen mit Leber-Erkrankungen

Eine Behandlung mit dem neuen Neurokinin-3-Rezeptor-Antagonist Fezolinetant sollte nur bei hinreichend niedrigen Leberwerten (GOT/GPT i. Serum unterhalb dem Doppelten der oberen Normgrenze) begonnen werden. Darüber hinaus sollen Leberfunktionstests während der ersten drei Monate monatlich und anschließend nach klinischem Ermessen durchgeführt werden. Patientinnen müssen angewiesen werden, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn sie eins oder mehrere der folgenden Anzeichen bemerken: Fatigue, Pruritus, Ikterus, dunkler Urin, heller Stuhl, Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit und/oder Abdominalschmerz [47].

12.4 MHT bei Frauen mit immunologischen Erkrankungen

12.4.1 MHT bei Frauen mit rheumatoider Arthritis (RA)

Eine Evidenzrecherche zu MHT bei Frauen mit RA durch die MHT Eligibility Criteria Group berücksichtigte zwei systematische Übersichtsarbeiten und vier RCT, in denen MHT, Vitamin D3, Kalzium mit Vitamin D3 + Kalzium sowie MHT mit Placebo verglichen wurden. [445]

Eine MHT verschlechterte bzw. beschleunigte **nicht** die Progression einer RA bei Frauen, die eine MHT angewendet hatten. Die MHT verbesserte einige der Beschwerden, die durch die Grunderkrankung entstehen, wie zum Beispiel Gelenksteifigkeit und Gelenkschmerzen. Diese Verbesserung war unter einer Estrogen-Monotherapie ausgeprägter als unter einer kombinierten Estrogen-Gestagen Therapie. Allerdings verbesserte die MHT nicht die Entzündungsprozesse. Eine orale wie transdermale MHT kann bei Frauen mit RA die Lebensqualität erhöhen, indem sie zu einer Verbesserung der Wechseljahresbeschwerden führt. Insgesamt wurde die MHT von Frauen mit RA gut vertragen und es wurden keine für diese Patientinnengruppe spezifischen Nebenwirkungen festgestellt.

12.4.2 MHT bei Frauen mit systemischem Lupus erythematoses (SLE)

Die MHT Eligibility Criteria Group analysierte die Evidenz zur MHT bei SLE anhand einer systematischen Übersicht und 13 Studien – darunter sieben kleine prospektiv randomisierte klinische Studien und zwei Fall-Kontroll-Studien. [445]

Nach der vorliegenden Evidenz verstärkt die MHT bei Frauen mit SLE nicht die Krankheitsaktivität und ist signifikant mit einer Verbesserung der Wechseljahresbeschwerden und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Deshalb ist eine Estrogen-Therapie bei Frauen mit SLE unter Antikoagulation nicht kontraindiziert.

Eine Studie beschrieb einen Anstieg an milden bis moderaten Schüben bei Frauen mit Lupus Erythematoses, die eine orale Therapie mit konjugierten Estrogenen (CEE) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) hatten. Eine frühere Studie beschrieb eine Reduktion der Krankheitsaktivität bei Frauen mit einer transdermalen MHT.

Die Häufigkeit venöser Thromboembolien ist bei Frauen mit SLE schon ohne MHT erhöht, mit MHT um das dreifache (RR 2,57, 95-% KI 0,51- 13,04; p = 0,25; I² = 0 %). In einer der beiden Studien kam es in der MHT-Gruppe zu einem Apoplex und einem Todesfall (geringe bis moderate Evidenzqualität).

Daher wird bei Frauen mit SLE und positiven Antiphospholipid-Antikörpern, die nicht antikoaguliert sind, eine MHT nicht empfohlen.

Allerdings kann sie bei Frauen mit schweren vasomotorischen oder urogenitalen Symptomen in Betracht gezogen werden, die mit anderen Therapie-Alternativen nicht wirksam behandelt werden können.

12.4.3 MHT bei Frauen mit Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Die MHT Eligibility Criteria Group fand keine relevanten Studien mit spezifischen Daten zu Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern oder einem APS. Derzeit werden keine kontrollierten Studien zur Sicherheit der MHT bei Frauen mit APS durchgeführt. Es liegen daher nur indirekte Daten vor (sehr geringe Evidenzstärke).[445] Die analysierten Studien beziehen sich auf das erhöhte thromboembolische Risiko der MHT bei Frauen mit positiven Antiphospholipid-Antikörpern (nicht zu Frauen mit APS). Bei Frauen mit einem APS ohne Thrombose in der Vorgeschichte sollte keine MHT angewendet werden. Auch bei antikoagulierten Frauen mit einem APS und einer Thrombose in der Vorgeschichte überwiegen die Risiken den Nutzen einer MHT.

12.5 MHT bei Frauen mit hämatologischen Erkrankungen

12.5.1 MHT bei Frauen mit Anämie

Anämie hat eine sehr hohe Prävalenz in der Bevölkerung und Frauen sind insbesondere betroffen. Hierbei spielen Blutverlust durch Menstruation und die Hormonspiegel eine entscheidende Rolle. Auch in der Perimenopause können durch eine höhere Blutungsstärke blutverlustbedingte Anämien vorkommen. Anämie ist mit einem etwa 2-fach erhöhten Thromboserisiko assoziiert. Zu MHT bei Frauen in der Peri- oder Postmenopause mit oder ohne Anämie wurde keine spezifische relevante Literatur gefunden. Neben der nicht-hormonellen Alternative Tranexamsäure wird MHT in verschiedenen Publikationen als Therapie für perimenopausale Blutungs-Anämie diskutiert. Im Falle von Hypermenorrhoeen durch endometriale Hyperplasie sind Gestagen-IUP's oder eine Gestagen-Mono-Therapie mit einer Verminderung der Hypermenorrhoe um 37-87% assoziiert. [70][467] Anämie kann als Folge von vermehrtem Blutverlust in der Perimenopause auftreten und sollte in der individuellen Risikoanalyse als beeinflussbarer Risikofaktor für Thrombose berücksichtigt werden. [468][64][60][469]

12.5.2 MHT bei Frauen mit Thalassämie

Thalassämie ist eine Multisystemerkrankung, die mit Hypogonadismus oder mit einer früh auftretenden Menopause einhergehen kann.

Studienlage

Ein Fragebogenstudie unter Spezialisten von De Sanctis et al. [470] berichtet, dass von 590 Frauen mit Thalassämia Major (TM) über 18, die durch diese Spezialisten behandelt wurden, 53.3% einen Hypogonadismus aufwiesen und von dieser Gruppe 245 Frauen mit einer Hormontherapie behandelt wurden. Für 11 von 16 Spezialisten waren bei den wohl überwiegend jungen Frauen (keine Altersangaben in der Originalpublikation) hormonelle orale Kontrazeptiva die Behandlung der Wahl und hierbei wurden verschiedenste Gestagene benutzt. Knapp 25% wurden transdermal (inkl. Vaginalring) behandelt. In Fallberichten beschriebene unerwünschte Ereignisse unter hormoneller Substitutionstherapie waren vor allem mit hohen Hämoglobin- und Ferritinwerten assoziiert.

Die Datenlage ist sehr lückenhaft. Durch die Grunderkrankung leiden vielen Frauen an einem Hypogonadismus und verfrühte Menopause, die aufgrund des Alters im Allgemeinen mit oralen Kontrazeptiva behandelt werden. Für die Knochendichte scheint die Hormontherapie nicht entscheidend zu sein.

[471][472][470]

12.5.3 Hormontherapie bei Frauen mit Sichelzellanämie (SCD)

Die Lebenserwartung von Frauen mit Sichelzellanämie war lange Zeit sehr eingeschränkt. Durch bessere Behandlungsmethoden liegt die mediane Lebenserwartung mittlerweile laut Daten aus den USA 52,6 Jahre, was deutlich unter der allgemeinen Lebenserwartung von 63,5 für Männer und 79,3 für Frauen in den USA liegt. Für Deutschland gibt es keine Daten.

Typische Komplikationen der SCD sind vaso-okklusive schmerzhafte Ereignisse, die gleichzeitig die häufigste Ursache von Krankenhausaufnahmen ausmachen sowie thrombotische und cerebrovaskuläre Ereignisse. Frauen haben eine hohe Rate an Schmerzen und in einer Studie unter Patienten mit Sichelzellanämie zwischen 15 und 45 Jahre, die in einem spezialisierten Zentrum behandelt wurden, benutzten 80% der Frauen Opiate. 88% der Frauen hatten im vergangenen Jahr 1 oder mehr schmerzhafte vaso-okklusive Episoden erlebt und 65% waren hospitalisiert gewesen. Für unsere Fragestellung relevante Komorbiditäten waren: akutes Koronarsyndrom (55%), nicht weiter spezifizierte „neurologische Komplikationen“ (17%), geniturologische Komplikationen (7%), Autoimmunerkrankungen (20%), Multiorganversagen und Sepsis mit 5 und 3%. Dies zeigt, dass es sich hier um eine Population mit einer besonders hohen Rate an Komorbiditäten handelt. Auch die Knochendichte ist bei SCD durch eine Kombination von Hypoxie, Knochenmarkhyperplasie und endokrine Faktoren deutlich erniedrigt.

Es gibt Hinweise, dass Frauen mit SCD eine verfrühte Menopause haben. In einer brasilianischen Studie von Queiroz (2020) zeigte sich in einer Studie unter 48 Frauen mit SCD ein durchschnittliches Alter bei Menopause von 44,4 bei Frauen und Hydroxycarbamid (Hydroxy-Urea) als Behandlung für die SCD und 49,3 bei Frauen ohne dieses Zytostatikum. [473] In dieser Analyse wurde nicht für Schwere der Erkrankung, für Komorbiditäten, oder für früheres Versterben korrigiert. Die Lebenserwartung für SCD in Brasilien ist mit 47 Jahre niedriger als in anderen industrialisierten Ländern. 80% der Frauen in dieser Studie berichteten, nach der Menopause weniger Schmerzen durch die SCD zu haben, aber dafür mehr Hitzewallungen, Schlaflosigkeit, Depression und Angst. Allerdings ist die Datenlage heterogen und nicht belastbar (kleine Fallzahlen, schlechte Studienqualität).

Baldwin et al. (2023) Pecker et al. (2023) diskutierten, dass aufgrund des sehr hohen thrombotischen Risikos wird der Nutzen einer estrogenhaltigen Therapie selten überwiegen. [474][475]

Es liegen bisher keine randomisiert-kontrollierten Studien zur Anwendung von MHT bei Frauen mit SCD vor. Das Thromboserisiko ist bei Frauen mit SCD außerordentlich stark erhöht. Ein erhöhtes thromboembolisches Risiko unter MHT ist in dieser Population daher besonders relevant. DHEA war in mehreren Studien nicht mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert und kann daher bei SCD versucht werden. Es gibt erste Hinweise, dass sich Schmerzen durch vaso-okklusive Krisen im Rahmen der Menopause verbessern.

Empfehlungen und Leitlinienbezug

Eine Entscheidung über MHT bei Frauen mit einer SCD muß andere Komorbiditäten und die Lebenserwartung berücksichtigen und in Absprache mit Spezialisten für Sichelzellanämie getroffen werden. Hierbei sollen Therapien mit einem niedrigen Thromboserisiko bevorzugt werden. Aufgrund des erhöhten thromboembolischen Risikos ist eine individuelle, engmaschig überwachte Therapie unter Berücksichtigung der Applikationsform in Absprache mit der spezialisierten Hämatologie erforderlich. Insgesamt besteht ein dringender Bedarf an spezifischen Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der MHT in dieser Hochrisikopopulation.

[476][474] [477][478][479][480]

12.5.4 MHT bei Frauen mit Willebrandsyndrom und andere Gerinnungsstörungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko

Hintergrund

Menorrhagie hat eine hohe Prävalenz unter Frauen und schwere Blutungen kommen in der Perimenopause gehäuft vor. Unter Frauen mit schweren Blutungen ohne deutliche Ursache wird die Prävalenz einer Blutungsneigung in verschiedenen Studien mit etwa 20% angegeben. Hierbei spielen vor allem thrombozytäre Blutungsneigungen eine Rolle, weil diese vermehrt zu Schleimhautblutungen führt, wozu auch Blutungen aus der Gebärmutter gehören. Durch hormonelles Ungleichgewicht in der Perimenopause kann es gerade Frauen mit einer beeinträchtigten Gerinnung in dieser Lebensphase zu sehr schweren Blutungen kommen.

Das Willebrandsyndrom ist die häufigste angeborene Ursache für eine Blutungsneigung, von der ca. 0,5% aller Frauen betroffen sind. Allerdings ist die Dunkelziffer hoch und das Vorliegen eines Willebrandsyndroms den Patientinnen häufig nicht bekannt. Unter Frauen mit Willebrandsyndrom besteht eine sehr hohe Prävalenz von 85% für Menorrhagie.

Frauen mit Willebrandsyndrom weisen eine thrombozytäre Blutungsneigung auf, da der Von Willebrand-Faktor für eine effektive Thrombozytenaggregation notwendig ist. Die Blutungsneigung ist variabel und zeigt sich vornehmlich in Schleimhautblutungen.

Andere thrombozytäre Blutungsneigungen sind Thrombozytopenie oder Thrombozytenfunktionsstörungen und in selteneren Fällen auch Hämophilie und andere Faktor-Defizienzen, deren Inzidenz für Faktor VII z.B. mit 1 von 500.000 angegeben wird. Frauen mit einer Hämophilie sind in nahezu allen Fällen bereits in spezialisierter Behandlung, aber gerade bei Frauen mit einer Faktordefizienz mit Restaktivität, wird die Diagnose häufig erst später im Leben gestellt.

Studienlage

Vorkommen bei Frauen mit schweren vaginalen Blutungen

In einer kleineren Studie von O'Brien et al. (2019) unter 124 jungen Frauen, die aufgrund starker Menstruationsblutung evaluiert wurden, wurde bei 77 für Gerinnungsstörungen gescreent. [481] Hierbei wurde bei 27 eine Blutungsneigung festgestellt. Bei 26/27 (96%) betraf es eine thrombozytäre Blutungsneigung mit 52% (14/27) Willebrandsyndrom, 33% (9/27) andere Thrombozytenfunktionsstörungen und 11% (3/27) Thrombozytopenie und 4% (1/27) eine Faktor-IX-Defizienz. 50% (53/107) der Frauen mit starker Blutung und 70% (19/27), die für Gerinnungsstörungen evaluiert wurden wiesen eine Anämie auf. In einer Analyse unter Frauen, mit schweren Blutungen, die chirurgisch behandelt werden sollten, weil die Blutungen nicht mit der üblichen Behandlung kontrolliert werden konnten, lag bei 16% eine thrombozytäre Blutungsneigung vor. Frauen, die mehrere Behandlungsversuche hinter sich hatten und hier insbesondere Endometriumablation wurden hiermit vermehrt diagnostiziert. In einer Studie aus Indien von et al. von 2017 unter 1100 Frauen, die aufgrund einer Menorrhagie in die Notaufnahme aufgenommen wurden, wurden 104 Frauen zwischen 13 und 46 Jahren ohne lokale Pathologie und Hormonstörungen für Blutungsstörungen evaluiert. Hier wurde bei 22% (23/104) eine thrombozytäre Blutungsneigung diagnostiziert. Hiervon 43% (10/23) Willebrandsyndrom, 30% (7/23) Glanzmann-Thrombasthenie, 4% (1/27) Bernard-Soulier Syndrom und 22% (5/23) mit immunbedingte thrombozytopenische Purpura (ITP). [482]

Bei gesunden Frauen wird beschrieben, dass der Von-Willebrand-Faktor unter einer Estrogentherapie geringfügig erhöht ist. Diese Beobachtung lässt sich nicht unbedingt auf Frauen mit Willebrandsyndrom übertragen, da in manchen Fällen kein oder ein weniger oder inaktiver Von-Willebrandfaktor produziert wird. Fallbeschreibungen und kleine Fallserien lassen vermuten, dass die Hämostase sich bei manchen Frauen mit Willebrandsyndrom unter Therapie mit Estrogenen etwas verbessert.

Auch andere Gerinnungsfaktoren können sich unter einer Estrogentherapie verändern, wodurch sich bei vielen Frauen das Gerinnungsgleichgewicht in Richtung der Koagulation leicht verschiebt. Bei bei Kombinationen mit synthetischem Progestagenen ist diese Verschiebung ausgeprägter. Bei transdermaler Estrogentherapie treten diese Veränderungen kaum oder sehr viel weniger auf.

Das Vorliegen einer Blutungsneigung stellt nach aktuellem Kenntnisstand keine Kontraindikation für eine MHT dar, und die Wahrscheinlichkeit thromboembolischer Ereignisse ist verringert. Bei Frauen mit starken Blutungen sollte an die Möglichkeit einer angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörung gedacht werden, insbesondere wenn stärkere Blutungen schon länger bestehen, oder wenn mehrere Therapieversuche frustan verlaufen. Unter Frauen mit schweren Blutungen ohne sichere Ursache liegt bei bis zu 20% eine Blutungsneigung vor.

Das Management von Blutungen bei Frauen mit bekannten Gerinnungsstörungen richtet sich nach den individuellen Erkrankungen und Komorbiditäten der Patientin. Der Einsatz von Tranexamsäure kann bei vaginalen Blutungen sinnvoll sein. Darüber hinaus können grundsätzlich dieselben Therapieverfahren angewandt werden wie bei Frauen ohne Gerinnungsstörung. Bei seltenen Konstellationen empfiehlt sich die Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum.

[483][484][485][486][487][488][484][489][490][491][492]

Tabelle 1 a: Empfehlungen zur MHT bei perimenopausalen Frauen mit Vorerkrankungen

Erkrankung	Estrogen-Monotherapie		Kombinierte MHT	
	oral	trans-dermal	oral	trans-dermal
12.1 Neurologische Erkrankungen				

12.1.1 Migräne mit Aura		3	3	3	3
Migräne ohne Aura		3	2	3	2
12.1.2 Clusterkopfschmerz / Spannungskopfschmerz		1/2	1/2	1/2	1/2
12.1.3 Multiple Sklerose		1/2	1/2	1/2	1/2
12.1.4 Morbus Parkinson		1/2	1/2	1/2	1/2
12.2 Adipositas		2/3	1/2	2/3	1/2
12.3 Leber*- und Gallenerkrankungen		3/4	2/3	3/4	2/3
12.4 Immunologische Erkrankungen					
12.4.1 Rheumatoide Arthritis		1	1	1	1
12.4.2 Systemischer Lupus erythematodes		2	2	3	2
12.4.3 Antiphospholipid-Syndrom		3/4	3/4	3/4	3/4
12.5 Hämatologische Erkrankungen					
12.5.1					
Anämie mit uteriner Hypermenorrhoe		1 PM*	1 PM*	1/2	1/2
Anämie ohne Uterus		1	1	1/2	1/2
12.5.2 Thalassämie		2	2	2	2
12.5.3 Sichelzellanämie		3/4	3/4	3/4	3/4
12.5.4 Willebrandsyndrom und andere Gerinnungsstörungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko		1PM*/2	1PM*/2	1/2	1/2

*PM = Progestin Mono

Klassifikation für Empfehlungen:

- 1: die Anwendung von MHT ist nicht eingeschränkt
- 2: der symptomatische Nutzen der MHT überwiegt, ein kleines Risiko besteht
- 3: möglicherweise überwiegt das Risiko den Nutzen
- 4: MHT sollte nicht angewendet werden

*Kontraindikation/keine Zulassung bei fortgeschrittener Erkrankung

Tabelle 1 b: Empfehlungen zur MHT bei postmenopausalen Frauen mit Vorerkrankungen

Erkrankung	Estrogen-Monotherapie		Kombinierte MHT	
	oral	trans-dermal	oral	trans-dermal
12.1 Neurologische Erkrankungen				
12.1.1 Migräne mit Aura/ Migräne ohne Aura	3 3	3 2 (6 Mon.)	3 2 Tibolon (6 M.)	3 2 (6 Mon.)

12.1.2 Clusterkopfschmerz / Spannungskopfschmerz	1/2	1/2	1/2 (6 M; Tibolon 6M)	1/2
12.1.3 Multiple Sklerose	1/2	1/2	1/2	1/2
12.1.4 Morbus Parkinson	1/2	1/2	1/2	1/2
12.2 Adipositas	2/3	1/2	2/3	1/2
12.3 Leber- und Gallenerkrankungen	3/4	2/3	3/4	2/3
12.4 Immunologische Erkrankungen				
12.4.1 Rheumatoide Arthritis	1	1	1	1
12.4.2 Systemischer Lupus erythematodes	2	2	3	2
12.4.3 Antiphospholipid-Syndrom	3/4	3/4	3/4	3/4
12.5 Hämatologische Erkrankungen				
12.5.1 Anämie	1	1	1/2	1/2
12.5.2 Thalassämie	2	2	2	2
12.5.3 Sichelzellanämie	3/4	3/4	3/4	3/4
12.5.4 Willebrandsyndrom und andere Gerinnungsstörungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko	1/2	1/2	1/2	1/2

Klassifikation für Empfehlungen: 1: die Anwendung von MHT ist nicht eingeschränkt; 2: der Nutzen der MHT überwiegt, ein kleines Risiko besteht; 3: möglicherweise überwiegt das Risiko den Nutzen; 4: MHT sollte nicht angewendet werden

Forschungsbedarf:

- Prospektive Studien zu perimenopausalen Frauen
- Prospektive Langzeit-Studien zu MHT und Migräne,
- Prospektive Studien zu MHT und Cluster-Kopfschmerz
- Prospektive Studien zu MHT und Multiple Sklerose
- Prospektive Studien zu MHT und M. Parkinson
- Prospektive Studien zu Thalassämie, vorzeitiger Menopause und MHT
- Prospektive Studien zu Sichelzellanämie und Lebenserwartung in Deutschland, vorzeitiger Menopause und Thrombosen, sowie zerebrovaskulären Ereignissen. Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit von transdermaler MHT in dieser Hochrisiko-Population.

Konsentierete Empfehlung

12.1

Da Adipositas mit erhöhten Risiken für Brustkrebs, Thromboembolien und kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht, sollte die niedrigste effektive Estrogendosis verwendet werden, und die transdermale Applikation auf Grund des darunter mutmaßlich geringeren Thromboembolierisikos bevorzugt werden.

Online-Abstimmung: Ja 100%

Statement 12.2

Bei akuter Lebererkrankung und deutlich erhöhten Leberfunktionswerten sind **eine MHT und eine Therapie mit Neurokinin-3-Rezeptor-Inhibitoren kontraindiziert.**

Abstimmung: Ja 100%

COI: 3 Fachgesellschaften

Statement 12.3

Für MHT sind positive und negative, **insgesamt aber wenig ausgeprägte Effekte** auf den Leberstoffwechsel auch bei vorbestehender Erkrankung beschrieben.

Abstimmung: Ja 95%

DRAFT

13. Patientinnen-Information

(Balcerek, **Dresler**, Holz, Ley, Nassir, **Rochau**, Seifert-Klauss)

Im ärztlichen Handeln ist die Aufklärung der Patientinnen selbstverständlich. Der Gesetzgeber hat sie aber auch im bürgerlichen Gesetzbuch festgeschrieben „Der Behandelnde ist verpflichtet, dem Patienten in verständlicher Weise [...die] wesentlichen Umstände zu erläutern, insbesondere die Diagnose, die voraussichtliche gesundheitliche Entwicklung [...]“ (Bürgerliches Gesetzbuch §630c, Abs. 2). Zusätzlich zum ärztlichen Gespräch oder als Vorbereitung darauf wünschen sich viele Patientinnen Dokumente oder andere Medien, die medizinische Informationen für Laien verständlich aufbereitet haben. [493] Zudem zeigen Studien, dass sich gut informierte Patienten stärker am Arzt-Patientin-Gespräch beteiligen und aktiver an der partizipativen Entscheidungsfindung („shared-decision-making“) bezüglich des weiteren Vorgehens bei Symptomen oder Beschwerden beteiligen. [494]

Die Leitliniengruppe hat für Patientinnen zwei Dokumente erarbeitet:

- Das Wichtigste zu den Wechseljahren
- Die Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Therapie“ für Patientinnen zusammengefasst

Menopausen-Apps

Digitale Anwendungen spielen eine zunehmende Rolle in der Medizin. Patientinnen nutzen zum einen das Internet als Informationsquelle und zum anderen sind zunehmend Smartphone-Applikationen (sog. Apps) zum Thema Menopause verfügbar. Diese sind häufig jedoch nicht reguliert, sodass viele Apps mit unterschiedlicher Qualität auf dem Markt verfügbar sind. [495][496] Darüber hinaus kann bei App-Anbietern, auch wenn die Apps kostenfrei sind, ein kommerzielles Interesse bestehen, beispielsweise an den Daten der Nutzerinnen. Dessen sind sich jedoch nur wenige Nutzerinnen bewusst bzw. suchen sie aktiv nach diesen Informationen. [497] Unabhängig geprüfte und mit entsprechender Evidenz hinterlegte Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) sind im DiGA-Verzeichnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte abrufbar: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>

Aktuell gibt es keine DiGA, die für die Menopause zugelassen ist, allerdings sind für einzelne Symptome der menopausalen Transition bereits Anwendungen zugelassen und auf oben genannter Seite abrufbar.

Zwei Übersichtsarbeiten haben sich mit den auf dem englischsprachigen Markt befindlichen Menopausen-Apps beschäftigt. [495][496] Der Großteil der auf dem Markt verfügbaren Apps (80%) hat ein integriertes Tagebuch für die Erhebung von menopausalen Symptomen. Apps, die die Möglichkeit der Symptomaufzeichnung bieten, können von Frauen als hilfreich empfunden werden, da sie gezielt darüber reflektieren. Sillence [498][499][500] und dies als Hilfe in der Kommunikation mit medizinischem Fachpersonal erleben. [493][498] Es gibt aber auch Frauen, die durch das Aufzeichnen ihrer Symptome sich der negativen Auswirkungen der menopausalen Transition stärker bewusst werden und sich verstärkt darauf fokussieren. [493]

In knapp zwei Drittel der Apps aus den o.g. Übersichtsarbeiten wurden Informationen über die menopausale Transition bereitgestellt. [495][496] Hinsichtlich der Qualität der bereitgestellten Informationen waren die Apps sehr unterschiedlich. Bei nur knapp einem Viertel der untersuchten Apps war medizinisches Fachpersonal in die Entwicklung der App eingebunden und nur 23% enthielten evidenzbasierte Handlungsempfehlungen. [495] App-Nutzerinnen präferieren sowohl Internetseiten als auch Apps, die von Medizinern bzw. Organisationen bereitgestellt werden. [493] Zeitgleich misstrauen Patientinnen eher Ratschlägen bzw. Informationen, die von der Pharmaindustrie gesponsert oder bereitgestellt werden. [493]

Auch wenn bisher insgesamt nur wenig Evidenz zum Einsatz von Apps im Zusammenhang mit Menopause verfügbar ist, so konnte in vereinzelt Auswertungen von App-Daten Aussagen zur Lebensqualität [501], zur Symptomschwere und deren Einfluss auf die Berufstätigkeit [502] während der menopausalen Transition gewonnen werden. Zudem zeigte sich in kleineren Studien (an 60 Frauen im Iran, 48 Frauen in Korea und 149 englischsprachige Frauen) eine Reduktion von menopausalen Beschwerden durch die App-Nutzung. [503][504][505] Die retrospektive Auswertung von Nutzungsdaten von Apps zeigte eine Symptomreduktion insbesondere bei häufigerer Anwendung (Daten von 1.900 bzw 11.870 App-Nutzerinnen). [506][507] 3 der 5 zitierten Studien wurden durch die App-Entwickler finanziert. Eine weitere retrospektive Studie wurde der Effekt einer App-basierten Hypnotherapie zur Reduktion von Hitzewallungen (n=410) ausgewertet und zeigte eine Reduktion der Anzahl an Hitzewallungen im Verlauf an. [508]

Konsentiert Empfehlung

13.1

Patientinnen sollten aktiv evidenzbasierte Informationsmaterialien (digital oder analog) zur Peri- und Postmenopause angeboten werden. Bei begleitendem Einsatz von Apps soll auf das damit verbundene Risiko der Fremd-Datennutzung hingewiesen werden.

Abstimmung: Ja 98%

Referenzen

1. Santoro N, Johnson J. Diagnosing the Onset of Menopause. JAMA 2019;322(8):775-776 [Pubmed Journal](#)
2. Statistisches Bundesamt 2024. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand. 2024. [Webseite](#)
3. Ortmann O, Tempfer C, Seifert-Klauss V, Hadji P. Peri- und Postmenopause. Strowitzki, T., Ortmann, O. (eds) Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 2024;(6. Aufl.):369-398 [Journal Webseite](#)
4. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Climacteric : the journal of the International Menopause Society 2012;15(2):105-14 [Pubmed Journal](#)
5. Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. Endocrine reviews 1998;19(4):397-428 [Pubmed](#)
6. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA internal medicine 2015;175(4):531-9 [Pubmed Journal](#)
7. Starrach T, Santl A, Seifert-Klauss VR. Perimenopausal Bone Loss Is Associated with Ovulatory Activity-Results of the PeKnO Study (Perimenopausal Bone Density and Ovulation). Diagnostics (Basel, Switzerland) 2022;12(2) [Pubmed Journal](#)
8. TUM. Evidenz-Report - PICO-Frage 1: Klinische / Laborparameter für Zuordnung zu 3 menopausalen Phasen. 2025;Stand: 28.11.2025
9. TUM. Evidenz-Report - PICO-Frage 2: Ohne Menstruation - Klinische / Laborparameter für Zuordnung zu 3 menopausalen Phasen. 2025;Stand: 28.11.2025
10. TUM. Evidenz-Report - PICO-Frage 3: Patientinnenberichtete Beschwerden für die Zuordnung zur Peri- oder Postmenopause. 2025;Stand: 28.11.2025
11. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001. Menopause (New York, N.Y.) 2001;8(6):402-7 [Pubmed](#)
12. Finkelstein JS, Lee H, Karlamangla A, Neer RM, Sluss PM, Burnett-Bowie S-AM, et al. Antimüllerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women's Health Across the Nation. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2020;105(4):e1862-71 [Pubmed Journal](#)
13. Santoro N, Flyckt R, Davis A, Finkelstein J, Crawford S, Sun F, et al. Anti-Müllerian Hormone Level Decline in Patients Undergoing Hysterectomy With and Without Oophorectomy Compared With Natural Menopause. Obstetrics and gynecology 2023;141(2):331-340 [Pubmed Journal](#)
14. Landersoe SK, Forman JL, Birch Petersen K, Larsen EC, Nøhr B, Hvidman HW, et al. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives. The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception 2020;25(1):65-71 [Pubmed Journal](#)
15. Hariton E, Shirazi TN, Douglas NC, Hershlag A, Briggs SF. Anti-Müllerian hormone levels among contraceptive users: evidence from a cross-sectional cohort of 27,125 individuals. American journal of obstetrics and gynecology 2021;225(5):515.e1-515.e10 [Pubmed Journal](#)
16. Şükür YE, Aslan B, Kaplan NB, Doğru M, Özmen B, Sönmezer M, et al. Inter-cycle variability of anti-Müllerian hormone: implications for predicting controlled ovarian stimulation cycle outcomes. Journal of ovarian research 2024;17(1):209 [Pubmed Journal](#)
17. Wood P. Salivary steroid assays - research or routine?. Annals of clinical biochemistry 2009;46(Pt 3):183-96 [Pubmed Journal](#)
18. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. Obstetrics and gynecology 2007;110(2 Pt 1):230-40 [Pubmed](#)

DRAFT

19. Matthews KA, Lee L, Kravitz HM, Joffe H, Neal-Perry G, Swanson LM, et al. Influence of the menopausal transition on polysomnographic sleep characteristics: a longitudinal analysis. *Sleep* 2021;44(11) [Pubmed Journal](#)

20. Woods NF, Mitchell ES. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Sleep* 2010;33(4):539-49 [Pubmed](#)

21. Paramsothy P, Harlow SD, Greendale GA, Gold EB, Crawford SL, Elliott MR, et al. Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2014;121(12):1564-73 [Pubmed Journal](#)

22. Costanian C, McCague H, Tamim H. Age at natural menopause and its associated factors in Canada: cross-sectional analyses from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *Menopause (New York, N.Y.)* 2018;25(3):265-272 [Pubmed Journal](#)

23. Wang M, Kartsonaki C, Guo YU, Lv J, Gan W, Chen Z-M, et al. Factors related to age at natural menopause in China: results from the China Kadoorie Biobank. *Menopause (New York, N.Y.)* 2021;28(10):1130-1142 [Pubmed Journal](#)

24. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk," and isoflavones. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87(1):3-15 [Pubmed](#)

25. Wang L, Luo X, Ren M, Wang Y. Hormone therapy with different administration routes for patients with perimenopausal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2025;41(1):2462067 [Pubmed Journal](#)

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kognitive Verhaltenstherapie; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. 2025. [Webseite](#)

27. Goldstein KM, Shepherd-Banigan M, Coeytaux RR, McDuffie JR, Adam S, Befus D, et al. Use of mindfulness, meditation and relaxation to treat vasomotor symptoms. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2017;20(2):178-182 [Pubmed Journal](#)

28. Shepherd-Banigan M, Goldstein KM, Coeytaux RR, McDuffie JR, Goode AP, Kosinski AS, et al. Improving vasomotor symptoms; psychological symptoms; and health-related quality of life in peri- or post-menopausal women through yoga: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine* 2017;34:156-164 [Pubmed Journal](#)

29. Wang W-L, Chen K-H, Pan Y-C, Yang S-N, Chan Y-Y. The effect of yoga on sleep quality and insomnia in women with sleep problems: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry* 2020;20(1):195 [Pubmed Journal](#)

30. Li Y, Xu Y, Yang LU, Wu H, Ma X. Acupuncture for mood disorders in perimenopausal women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2025;104(34):e43568 [Pubmed Journal](#)

31. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for menopausal hot flashes. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013(7):CD007410 [Pubmed Journal](#)

32. Song S, Chen H, Fu H. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of acupuncture for perimenopausal insomnia. *Frontiers in neurology* 2025;16:1649856 [Pubmed Journal](#)

33. Li Z, Yin S, Feng J, Gao XU, Yang Q, Zhu F. Acupuncture combined with Chinese herbal medicine in the treatment of perimenopausal insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2023;102(45):e35942 [Pubmed Journal](#)

34. Jiang S, Zhang Y, Sun Y. The effectiveness and safety of acupuncture combined with medication in the treatment of perimenopausal insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in neurology* 2025;16:1476719 [Pubmed Journal](#)

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isoflavone; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. 2025. [Webseite](#)

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cimicifuga; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik

und Interventionen. 2025. [Webseite](#)

37. Al-Akoum M, Maunsell E, Verreault R, Provencher L, Otis H, Dodin S. Effects of Hypericum perforatum (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: a randomized pilot trial. Menopause (New York, N.Y.) 2009;16(2):307-14 [Pubmed Journal](#)

38. Cong J, Zhang H, Xing W. Effectiveness and Safety of Chinese Herbal Medicine in Treatment of Perimenopausal Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. Holistic nursing practice 2025. [Pubmed Journal](#)

39. Shang Y, Lu SU, Chen Y, Sun X. Chinese herbal medicines for the treatment of non-structural abnormal uterine bleeding in perimenopause: A systematic review and a meta-analysis. Complementary therapies in medicine 2018;41:252-260 [Pubmed Journal](#)

40. Sun A-J, Wang Y-P, Gu B, Zheng T-P, Lin S-Q, Bai W-P, et al. A Multi-center, Randomized, Controlled and Open Clinical Trial of Heyan Kuntai Capsule () and Hormone Therapy in Perimenopausal Women. Chinese journal of integrative medicine 2018;24(7):487-493 [Pubmed Journal](#)

41. Zhu X, Liew Y, Liu ZL. Chinese herbal medicine for menopausal symptoms. The Cochrane database of systematic reviews 2016;3(3):CD009023 [Pubmed Journal](#)

42. Dubey VP, Sureja VP, Kheni DB. Efficacy evaluation of standardized Rheum rhaponticum root extract (ERr 731 ®) on symptoms of menopause: A systematic review and meta-analysis study. Journal of biomedical research 2024;38(3):278-286 [Pubmed Journal](#)

43. Kaszkin-Bettag M. Rhapontikrhabarberwurzel zur Behandlung von menopausalen Beschwerden. Erfahrungsheilkunde 2009;58(2):70-77 [Journal Webseite](#)

44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. SSRI oder SSNRI; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. 2025. [Webseite](#)

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gabapentin oder Pregabalin; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Intervention. 2025. [Webseite](#)

46. Cardoso F, Parke S, Brennan DJ, Briggs P, Donders G, Panay N, et al. Elinzanetant for Vasomotor Symptoms from Endocrine Therapy for Breast Cancer. The New England journal of medicine 2025. [Pubmed Journal Webseite](#)

47. Fachinformation Veoza (Fezolinetant). [Webseite](#)

48. EMA. Summary of product characteristics (SmPC) Lynkuet (Elinzanetant). 2025. [Webseite](#)

49. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S3-Leitlinie Hormonelle Empfängnisverhütung. 2019. [Webseite](#)

50. S3-Leitlinie Insomnie, S3-Leitlinie „Insomnie bei Erwachsenen“ 1 Leitlinie „Insomnie bei Erwachsenen“ - Update 2025 (AWMF-Registernummer 063-003) Version 2.0. AWMF-Registernummer 063-003 2025. [Webseite](#)

51. Coborn J, de Wit A, Crawford S, Nathan M, Rahman S, Finkelstein L, et al. Disruption of Sleep Continuity During the Perimenopause: Associations with Female Reproductive Hormone Profiles. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2022;107(10):e4144-e4153 [Pubmed Journal](#)

52. Prior JC, Cameron A, Fung M, Hitchcock CL, Janssen P, Lee T, et al. Oral micronized progesterone for perimenopausal night sweats and hot flashes a Phase III Canada-wide randomized placebo-controlled 4 month trial. Scientific reports 2023;13(1):9082 [Pubmed Journal](#)

53. Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. Endocrine 2017;55(3):702-711 [Pubmed Journal](#)

54. Cheng Y-S, Tseng P-T, Wu M-K, Tu Y-K, Wu Y-C, Li D-J, et al. Pharmacologic and hormonal treatments for menopausal sleep disturbances: A network meta-analysis of 43 randomized controlled trials and 32,271 menopausal women. Sleep medicine reviews 2021;57:101469 [Pubmed Journal](#)

55. Wright VJ, Schwartzman JD, Itinoche R, Wittstein J. The musculoskeletal syndrome of menopause. Climacteric : the journal of the International

Menopause Society 2024;27(5):466-472 [Pubmed Journal](#)

56. Blumer J. Arthralgia of menopause - A retrospective review. *Post reproductive health* 2023;29(2):95-97 [Pubmed Journal](#)

57. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310(13):1353-68 [Pubmed Journal](#)

58. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstetrics and gynecology* 2005;105(5 Pt 1):1063-73 [Pubmed](#)

59. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015;100(11):3975-4011 [Pubmed Journal](#)

60. Dreisler E, Frandsen CS, Ulrich L. Perimenopausal abnormal uterine bleeding. *Maturitas* 2024;184:107944 [Pubmed Journal](#)

61. Goldstein SR, Lumsden MA. Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2017;20(5):414-420 [Pubmed Journal](#)

62. Gandhi A., Pandit S. Iron deficiency in peri-menopausal women: Clinical considerations from an expert consensus. *Indian J Obstet Gynecol Res* 2022;9((2)):153-161

63. Cutts BA, Fennessy K. Addressing the perimenopause: what's blood got to do with it?. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2025;9(2):102698 [Pubmed Journal](#)

64. Coutinho JM, Zuurbier SM, Gaartman AE, Dikstaal AA, Stam J, Middeldorp S, et al. Association Between Anemia and Cerebral Venous Thrombosis: Case-Control Study. *Stroke* 2015;46(10):2735-40 [Pubmed Journal](#)

65. Cuntz F, Kalff H. Iron deficiency anemia as a risk factor for cerebral sinus venous thrombosis- a systematic review. *Hamostaseologie* 2025;45((S 01)):S110 [Journal Webseite](#)

66. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose. 2025. [Webseite](#)

67. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie von benignen Erkrankungen der Gebärmutter. 2025. [Webseite](#)

68. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. 2025. [Webseite](#)

69. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. 2021. [Webseite](#)

70. Bianchi P, Guo S-W, Habiba M, Benagiano G. Utility of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in the Treatment of Abnormal Uterine Bleeding and Dysmenorrhea: A Narrative Review. *Journal of clinical medicine* 2022;11(19) [Pubmed Journal](#)

71. Oliveira JA, Neves GL, Pinhati MES, de Oliveira FR, Filho ALDS. Subdermal implants vs. levonorgestrel intrauterine devices outcomes in reproductive-aged women: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2025;311(4):1173-1180 [Pubmed Journal](#)

72. Matalliotakis M, Matalliotaki C, Trivli A, Zervou MI, Kalogiannidis I, Tzardi M, et al. Keeping an Eye on Perimenopausal and Postmenopausal Endometriosis. *Diseases (Basel, Switzerland)* 2019;7(1) [Pubmed Journal](#)

73. Uehara M, Wada-Hiraike O, Hirano M, Koga K, Yoshimura N, Tanaka S, et al. Relationship between bone mineral density and ovarian function and thyroid function in perimenopausal women with endometriosis: a prospective study. *BMC women's health* 2022;22(1):134 [Pubmed Journal](#)

74. Chung H-F, Hayashi K, Dobson AJ, Sandin S, Ideno Y, Hardy R, et al. Association between endometriosis and type and age of menopause: a pooled analysis of 279 948 women from five cohort studies. *Human reproduction (Oxford, England)* 2025;40(6):1210-1219 [Pubmed Journal](#)

75. Abbas AM, Samy A, Atwa K, Ghoneim HM, Lotfy M, Saber Mohammed H, et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2020;99(5):571-581 [Pubmed Journal](#)
76. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Wongwananuruk T, Chantrapanichkul P. Menopausal hormonal therapy in surgically menopausal women with underlying endometriosis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2022;25(4):388-394 [Pubmed Journal](#)
77. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence report/technology assessment (Summary) 2005;(120):1-6 [Pubmed](#)
78. Mallen S, Coppola J, Shaffer N, Minkin MJ, Ward A, Snow S. "I did not recognize myself": a mixed methods study to better understand the experiences of menopause in a US workplace. *Menopause (New York, N.Y.)* 2025;32(10):920-929 [Pubmed Journal](#)
79. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-11 in Deutsch – Entwurfsfassung. 2025. [Webseite](#)
80. Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocrine reviews* 2021;42(6):720-752 [Pubmed Journal](#)
81. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE guideline: Menopause: identification and management. 2024. [Webseite](#)
82. Carcelén-Fraile MDC, Aibar-Almazán A, Martínez-Amat A, Jiménez-García JD, Brandão-Loureiro V, García-Garro PA, et al. Qigong for mental health and sleep quality in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Medicine* 2022;101(39):e30897 [Pubmed Journal](#)
83. Carcelén-Fraile MDC, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Loureiro VB, Loureiro NEMD, Jiménez-García JD, et al. Impact of Qigong exercises on the severity of the menopausal symptoms and health-related quality of life: A randomised controlled trial. *European journal of sport science* 2023;23(4):656-664 [Pubmed Journal](#)
84. Zeidabadi A, Yazdanpanahi Z, Dabbaghmanesh MH, Sasani MR, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. The effect of *Salvia officinalis* extract on symptoms of flushing, night sweat, sleep disorders, and score of forgetfulness in postmenopausal women. *Journal of family medicine and primary care* 2020;9(2):1086-1092 [Pubmed Journal](#)
85. Shamshad Begum S, Jayalakshmi HK, Vidyavathi HG, Gopakumar G, Abin I, Balu M, et al. A Novel Extract of Fenugreek Husk (FenuSMART™) Alleviates Postmenopausal Symptoms and Helps to Establish the Hormonal Balance: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Phytotherapy research : PTR* 2016;30(11):1775-1784 [Pubmed Journal](#)
86. Xiong X, Yang X, Li X, Yue G, Xing Y, Cho WC. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for patients with postmenopausal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological research* 2019;141:481-500 [Pubmed Journal](#)
87. Ghazanfarpour M, Mohammadzadeh F, Shokrollahi P, Khadivzadeh T, Najaf Najafi M, Hajirezaee H, et al. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) on symptoms of depression and anxiety in postmenopausal women: a double-blind randomised controlled trial. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2018;38(1):121-126 [Pubmed Journal](#)
88. Macrì R, Maiuolo J, Scarano F, Musolino V, Fregola A, Gliozzi M, et al. Evaluation of the Potential Beneficial Effects of *Ferula communis* L. Extract Supplementation in Postmenopausal Discomfort. *Nutrients* 2024;16(16) [Pubmed Journal](#)
89. Lee HW, Choi J, Lee Y, Kil K-J, Lee MS. Ginseng for managing menopausal woman's health: A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine* 2016;95(38):e4914 [Pubmed Journal](#)
90. Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, Xiao B-K, Dong J-X. *Hypericum perforatum* L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2014;17(4):325-35 [Pubmed Journal](#)
91. Warinsiriruk P, Tantitham C, Cherdshewasart W, Shobeiri SA, Manonai J. Effects of *Pueraria mirifica* on vaginal artery vascularization in postmenopausal women with genitourinary syndrome of menopause. *Maturitas* 2022;160:4-10 [Pubmed Journal](#)

92. Suwanvesh N, Manonai J, Sophonsritsuk A, Cherdshewasart W. Comparison of Pueraria mirifica gel and conjugated equine estrogen cream effects on vaginal health in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* 2017;24(2):210-215 [Pubmed Journal](#)
93. Manonai J, Chittacharoen A, Theppisai U, Theppisai H. Effect of Pueraria mirifica on vaginal health. *Menopause (New York, N.Y.)* 2007;14(5):919-24 [Pubmed](#)
94. Moradi M, Ghavami V, Niazi A, Seraj Shirvan F, Rasa S. The Effect of Salvia Officinalis on Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of community based nursing and midwifery* 2023;11(3):169-178 [Pubmed Journal](#)
95. Benjawan S, Nimitphong H, Tragulpiankit P, Musigavong O, Prathanturug S, Pathomwichaiwat T. The effect of Cissus quadrangularis L. on delaying bone loss in postmenopausal women with osteopenia: A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 2022;101:154115 [Pubmed Journal](#)
96. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010;(9):CD004923 [Pubmed Journal](#)
97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Clonidin Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen. 2025. [Journal Webseite](#)
98. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)* 2018;25(11):1362-1387 [Pubmed Journal](#)
99. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004;291(13):1610-20 [Pubmed](#)
100. Zhang G-Q, Chen J-L, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS medicine* 2021;18(8):e1003731 [Pubmed Journal](#)
101. Pan Z, Wen S, Qiao X, Yang M, Shen X, Xu L. Different regimens of menopausal hormone therapy for improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Menopause (New York, N.Y.)* 2022;29(5):627-635 [Pubmed Journal](#)
102. Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause (New York, N.Y.)* 2015;22(6):674-84 [Pubmed Journal](#)
103. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms--a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* 2012;19(8):886-93 [Pubmed Journal](#)
104. Gaudard AMIS, Silva de Souza S, Puga MES, Marjoribanks J, da Silva EMK, Torloni MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;2016(8):CD010407 [Pubmed Journal](#)
105. Liu YI, Yuan Y, Day AJ, Zhang W, John P, Ng DJ, et al. Safety and efficacy of compounded bioidentical hormone therapy (cBHT) in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause (New York, N.Y.)* 2022;29(4):465-482 [Pubmed Journal](#)
106. Santoro N, Neal-Perry G, Stute P, Blogg M, Mancuso S, Morga A, et al. Fezolinetant effect on vasomotor symptoms due to menopause in women unsuitable for hormone therapy. *Current medical research and opinion* 2025;41(2):375-384 [Pubmed Journal](#)
107. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet (London, England)* 2023;401(10382):1091-1102 [Pubmed Journal](#)
108. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, et al. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause (New York, N.Y.)* 2023;30(3):239-246 [Pubmed Journal](#)
109. Clinicaltrials.gov. A Study to Find Out How Safe Long-term Treatment With Fezolinetant is in Women With Hot Flashes Going Through Menopause (Skylight 4). 2024. [Webseite](#)

110. Schaudig K, Wang X, Bouchard C, Hirschberg AL, Cano A, Shapiro C M M, et al. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2024;387:e079525 [Pubmed Journal](#)
111. Shapiro C M M, Wu XI, Wang X, Miyazaki K, Morga A, Nappi RE, et al. Effect of fezolinetant on patient-reported quality-of-life outcomes: Data from a phase 3b study (DAYLIGHT) of the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause in women considered unsuitable for hormone therapy. *Maturitas* 2025;193:108159 [Pubmed Journal](#)
112. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: OASIS 1 and 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2024;332(16):1343-54 [Pubmed Journal](#)
113. ClinicalTrials.gov. A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by Hormonal Changes Over 26 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-1). 2024. [Webseite](#)
114. ClinicalTrials.gov. A Study to Learn More About How Well Elinzanetant Works and How Safe it is for the Treatment of Vasomotor Symptoms (Hot Flashes) That Are Caused by Hormonal Changes Over 26 Weeks in Women Who Have Been Through the Menopause (OASIS-2). 2024. [Webseite](#)
115. Panay N, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Pinkerton JV, Simon JA, et al. Elinzanetant for the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2025;185(11):1319-1327 [Pubmed Journal](#)
116. Menegaz de Almeida A, Oliveira P, Lopes L, Leite M, Morbach V, Alves Kelly F, et al. Fezolinetant and Elinzanetant Therapy for Menopausal Women Experiencing Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 2025;145(3):253-261 [Pubmed Journal](#)
117. Huober J, Cole BF, Rabaglio M, Giobbie-Hurder A, Wu J, Ejlersen B, et al. Symptoms of endocrine treatment and outcome in the BIG 1-98 study. *Breast cancer research and treatment* 2014;143(1):159-69 [Pubmed Journal](#)
118. Gorman GS, Coward L, Darby A, Rasberry B. Effects of herbal supplements on the bioactivation of chemotherapeutic agents. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 2013;65(7):1014-25 [Pubmed Journal](#)
119. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2019;7(10):754-766 [Pubmed Journal](#)
120. Nachtigall L, Casson P, Lucas J, Schofield V, Melson C, Simon JA. Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2011;27(1):39-48 [Pubmed Journal](#)
121. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Perez S, Islam RM, et al. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2019;22(5):429-434 [Pubmed Journal](#)
122. Parish SJ, Simon JA, Davis SR, Giraldi A, Goldstein I, Goldstein SW, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *The journal of sexual medicine* 2021;18(5):849-867 [Pubmed Journal](#)
123. Erel CT, Nigledis MP, Ozcivit Erkan IB, Goulis DG, Chedraui P, Giannini A, et al. Endometriosis and menopausal health: An EMAS clinical guide. *Maturitas* 2025;202:108715 [Pubmed Journal](#)
124. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *The New England journal of medicine* 2002;346(5):340-52 [Pubmed](#)
125. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138(3):863-70 [Pubmed](#)
126. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139(10):4252-63 [Pubmed](#)

127. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiological reviews* 2007;87(3):905-31 [Pubmed](#)
128. Prossnitz ER, Arterburn JB. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVII. G Protein-Coupled Estrogen Receptor and Its Pharmacologic Modulators. *Pharmacological reviews* 2015;67(3):505-40 [Pubmed Journal](#)
129. Fuentes N, Silveyra P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advances in protein chemistry and structural biology* 2019;116:135-170 [Pubmed Journal](#)
130. Wang Q, Ru M, Zhang Y, Kurbanova T, Boffetta P. Dietary phytoestrogen intake and lung cancer risk: an analysis of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *Carcinogenesis* 2021;42(10):1250-1259 [Pubmed Journal](#)
131. Patra S, Gorai S, Pal S, Ghosh K, Pradhan S, Chakrabarti S. A review on phytoestrogens: Current status and future direction. *Phytotherapy research : PTR* 2023;37(7):3097-3120 [Pubmed Journal](#)
132. Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982;4(4):315-24 [Pubmed](#)
133. Kvorning I. Bioavailability of Four Oestradiol Suspensions with Different Particle-Sizes - In Vivo/In Vitro Correlation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1981;7(3):289-303 [Journal Webseite](#)
134. Kim S-M, Kim SE, Lee D-Y, Choi D. Serum estradiol level according to dose and formulation of oral estrogens in postmenopausal women. *Scientific reports* 2021;11(1):3585 [Pubmed Journal](#)
135. Kuhn W, Gansau C, Mahler M. Pharmacokinetics of estradiol, free and total estrone, in young women following single intravenous and oral administration of 17 beta-estradiol. *Arzneimittel-Forschung* 1993;43(9):966-73 [Pubmed](#)
136. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *Journal of clinical pharmacology* 1995;35(9S):18S-24S [Pubmed](#)
137. Punnonen R, Lukola A. High-affinity binding of estrone, estradiol and estriol in human cervical myometrium and cervical and vaginal epithelium. *Journal of endocrinological investigation* 1982;5(4):203-7 [Pubmed](#)
138. Sasson S, Notides AC. Estriol and estrone interaction with the estrogen receptor. I. Temperature-induced modulation of the cooperative binding of [3H]estriol and [3H]estrone to the estrogen receptor. *The Journal of biological chemistry* 1983;258(13):8113-7 [Pubmed](#)
139. van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JH. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer research* 1985;45(6):2900-6 [Pubmed](#)
140. Wiegerinck MA, Poortman J, Donker TH, Thijssen JH. In vivo uptake and subcellular distribution of tritium-labeled estrogens in human endometrium, myometrium, and vagina. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1983;56(1):76-86 [Pubmed](#)
141. Holst J, Cajander S, Carlström K, Damber MG, von Schoultz B. A comparison of liver protein induction in postmenopausal women during oral and percutaneous oestrogen replacement therapy. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1983;90(4):355-60 [Pubmed](#)
142. Ottosson UB, Carlström K, Johansson BG, von Schoultz B. Estrogen induction of liver proteins and high-density lipoprotein cholesterol: comparison between estradiol valerate and ethinyl estradiol. *Gynecologic and obstetric investigation* 1986;22(4):198-205 [Pubmed](#)
143. Aedo AR, Landgren BM, Diczfalusy E. Pharmacokinetics and biotransformation of orally administered oestrone sulphate and oestradiol valerate in post-menopausal women. *Maturitas* 1990;12(4):333-43 [Pubmed](#)
144. Zimmermann H, Koytchev R, Mayer O, Börner A, Mellinger U, Breitbarth H. Pharmacokinetics of orally administered estradiol valerate. Results of a single-dose cross-over bioequivalence study in postmenopausal women. *Arzneimittel-Forschung* 1998;48(9):941-7 [Pubmed](#)
145. White CM, Ferraro-Borgida MJ, Fossati AT, McGill CC, Ahlberg AW, Feng YJ, et al. The pharmacokinetics of intravenous estradiol--a preliminary study. *Pharmacotherapy* 1998;18(6):1343-6 [Pubmed](#)

146. Adlercreutz H, Martin F, Järvenpää P, Fotsis T. Steroid absorption and enterohepatic recycling. *Contraception* 1979;20(3):201-23 [Pubmed](#)
147. Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17 β -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. *Contraception* 2013;87(6):706-27 [Pubmed Journal](#)
148. Rohr UD, Volko CD, Schindler AE. Comparison of steady state development and reduction of menopausal symptoms after oral or transdermal delivery of 17- β -estradiol in young healthy symptomatic menopausal women. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2014;18(3):123-36 [Pubmed Journal](#)
149. SANDBERG AA, SLAUNWHITE WR. Studies on phenolic steroids in human subjects. II. The metabolic fate and hepato-biliary-enteric circulation of C14-estrone and C14-estradiol in women. *The Journal of clinical investigation* 1957;36(8):1266-78 [Pubmed](#)
150. Bjarnason NH, Jørgensen HL, Christiansen C. Acute and long-term estradiol kinetics in smoking postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2012;15(5):449-54 [Pubmed Journal](#)
151. Cassidenti DL, Vijod AG, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology* 1990;163(6 Pt 1):1953-60 [Pubmed](#)
152. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *British journal of clinical pharmacology* 2002;54(4):349-56 [Pubmed](#)
153. Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clinical pharmacokinetics* 2000;39(4):243-54 [Pubmed](#)
154. Gregersen I, Høibraaten E, Holven KB, Løvdahl L, Ueland T, Mowinkel M-C, et al. Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women. *Thrombosis research* 2019;184:1-7 [Pubmed Journal](#)
155. Sriprasert I, Kim SS, Mohammed IE, Kono N, Karim R, Allayee H, et al. Effect of Hormone Therapy on Lipoprotein Subfractions in Early and Late Postmenopausal Women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2025;110(2):e301-e309 [Pubmed Journal](#)
156. Sriprasert I, Hodis HN, Bernick B, Mirkin S, Mack WJ. Effects of Estradiol Dose and Serum Estradiol Levels on Metabolic Measures in Early and Late Postmenopausal Women in the REPLENISH Trial. *Journal of women's health (2002)* 2020;29(8):1052-1058 [Pubmed Journal](#)
157. Scott RT, Ross B, Anderson C, Archer DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstetrics and gynecology* 1991;77(5):758-64 [Pubmed](#)
158. Rohr UD, Nauert C, Stehle B. 17Beta-estradiol delivered by three different matrix patches 50 microg/day: a three way cross-over study in 21 postmenopausal women. *Maturitas* 1999;33(1):45-58 [Pubmed](#)
159. Taggart W, Dandekar K, Ellman H, Notelovitz M. The effect of site of application on the transcutaneous absorption of 17-beta estradiol from a transdermal delivery system (Climara). *Menopause (New York, N.Y.)* 2000;7(5):364-9 [Pubmed](#)
160. Jasonni VM, Bulletti C, Naldi S, Ciotti P, Di Cosmo D, Lazzaretto R, et al. Biological and endocrine aspects of transdermal 17 beta-oestradiol administration in post-menopausal women. *Maturitas* 1988;10(4):263-70 [Pubmed](#)
161. Utian WH. Transdermal estradiol overall safety profile. *American journal of obstetrics and gynecology* 1987;156(5):1335-8 [Pubmed](#)
162. Scarabin P-Y. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2018;21(4):341-345 [Pubmed Journal](#)
163. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Advances in experimental medicine and biology* 2017;1043:227-256 [Pubmed Journal](#)
164. Slater CC, Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Paulson RJ, Stanczyk FZ. Markedly elevated levels of estrone sulfate after long-term oral, but not transdermal, administration of estradiol in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* 2001;8(3):200-3 [Pubmed](#)

165. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2015;18(2):121-34 [Pubmed Journal](#)
166. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2005;8 Suppl 1:3-63 [Pubmed](#)
167. Ali ES, Mangold C, Peiris AN. Estriol: emerging clinical benefits. *Menopause (New York, N.Y.)* 2017;24(9):1081-1085 [Pubmed Journal](#)
168. Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990;12(3):171-97 [Pubmed](#)
169. Te West N, Day R, Graham G, Wright M, White C, Popovic G, et al. Serum concentrations of estriol vary widely after application of vaginal oestriol cream. *British journal of clinical pharmacology* 2021;87(5):2354-2360 [Pubmed Journal](#)
170. Te West NID, Day RO, Hiley B, White C, Wright M, Moore KH. Estriol serum levels in new and chronic users of vaginal estriol cream: A prospective observational study. *Neurourology and urodynamics* 2020;39(4):1137-1144 [Pubmed Journal](#)
171. Dias Da Silva I, Wuidar V, Zielonka M, Pequeux C. Unraveling the Dynamics of Estrogen and Progesterone Signaling in the Endometrium: An Overview. *Cells* 2024;13(15) [Pubmed Journal](#)
172. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocrine reviews* 2013;34(2):171-208 [Pubmed Journal](#)
173. Simon JA, Robinson DE, Andrews MC, Hildebrand JR, Rocci ML, Blake RE, et al. The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertility and sterility* 1993;60(1):26-33 [Pubmed](#)
174. Pickar JH, Bon C, Amadio JM, Mirkin S, Bernick B. Pharmacokinetics of the first combination 17 β -estradiol/progesterone capsule in clinical development for menopausal hormone therapy. *Menopause (New York, N.Y.)* 2015;22(12):1308-16 [Pubmed Journal](#)
175. Baulieu EE, Schumacher M, Koenig H, Jung-Testas I, Akwa Y. Progesterone as a neurosteroid: actions within the nervous system. *Cellular and molecular neurobiology* 1996;16(2):143-54 [Pubmed](#)
176. de Lignieres B, Dennerstein L, Backstrom T. Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas* 1995;21(3):251-7 [Pubmed](#)
177. Ross D, Cooper AJ, Pryse-Davies J, Bergeron C, Collins WP, Whitehead MI. Randomized, double-blind, dose-ranging study of the endometrial effects of a vaginal progesterone gel in estrogen-treated postmenopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997;177(4):937-41 [Pubmed](#)
178. Vilodre LC, Osório Wender MC, Sisson de Castro JA, dos Reis FM, Ruschel S, Magalhães JA, et al. Endometrial response to a cyclic regimen of percutaneous 17beta-estradiol and low-dose vaginal micronized progesterone in women with mild-to-moderate hypertension. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2003;17(4):323-8 [Pubmed](#)
179. de Ziegler D, Ferriani R, Moraes LA, Bulletti C. Vaginal progesterone in menopause: Crinone 4% in cyclical and constant combined regimens. *Human reproduction (Oxford, England)* 2000;15 Suppl 1:149-58 [Pubmed](#)
180. Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, Hodis HN, Shoupe D. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2021;154:13-19 [Pubmed Journal](#)
181. Mozzanega B, Babbo GL, Salmaso L, De Toni R, Schiavo A, Mioni R, et al. Oral 17beta-estradiol and sequential progesterone in menopause: effects on insulin-like growth factors and their binding proteins. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2007;23(1):50-7 [Pubmed](#)
182. Dalton ME. The effect of progesterone administration on sex hormone binding globulin binding capacity in women with severe premenstrual syndrome. *Journal of steroid biochemistry* 1984;20(1):437-9 [Pubmed](#)
183. Reyes H, Sjövall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Annals of medicine* 2000;32(2):94-106 [Pubmed](#)

184. Adlercreutz H, Martin F. Biliary excretion and intestinal metabolism of progesterone and estrogens in man. *Journal of steroid biochemistry* 1980;13(2):231-44 [Pubmed](#)
185. Mitchell AL, Tough IR, Fan HM, Lövgren-Sandblom A, Ovadia C, Chambers J, et al. Progesterone sulfates are enterohepatically recycled and stimulate G protein-coupled bile acid receptor 1-mediated gut hormone release. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 2025;328(4):G377-G385 [Pubmed](#) [Journal](#)
186. Victor A, Johansson ED. Pharmacokinetic observations on medroxyprogesterone acetate administered orally and intravaginally. *Contraception* 1976;14(3):319-29 [Pubmed](#)
187. Kobayashi K, Mimura N, Fujii H, Minami H, Sasaki Y, Shimada N, et al. Role of human cytochrome P450 3A4 in metabolism of medroxyprogesterone acetate. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2000;6(8):3297-303 [Pubmed](#)
188. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003;63(5):463-92 [Pubmed](#)
189. Gallegos AJ. Tissue localization of radioactive chlormadinone acetate and progesterone in the human. *Contraception* 1970;1(3):151 -161 [Journal](#) [Webseite](#)
190. Hammond GL, Lähteenmäki PL, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Distribution and percentages of non-protein bound contraceptive steroids in human serum. *Journal of steroid biochemistry* 1982;17(4):375-80 [Pubmed](#)
191. Rižner TL, Brožič P, Doucette C, Turek-Etienne T, Müller-Vieira U, Sonneveld E, et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids* 2011;76(6):607-15 [Pubmed](#) [Journal](#)
192. Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 2009;65 Suppl 1:S3-11 [Pubmed](#) [Journal](#)
193. Olbrich M, Weigl K, Kahler E, Mihara K. Dydrogesterone metabolism in human liver by aldo-keto reductases and cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems* 2016;46(10):868-74 [Pubmed](#) [Journal](#)
194. Okerholm RA, Peterson FE, Keeley FJ, Smith TC, Glazko AJ. Bioavailability of norethindrone in human subjects. *European journal of clinical pharmacology* 1978;13(1):35-9 [Pubmed](#)
195. Odland V, Weiner E, Victor A, Johansson ED. Plasma levels of norethindrone after single oral dose administration of norethindrone and lynestrenol. *Clinical endocrinology* 1979;10(1):29-38 [Pubmed](#)
196. Wiseman LR, McTavish D. Transdermal estradiol/norethisterone. A review of its pharmacological properties and clinical use in postmenopausal women. *Drugs & aging* 1994;4(3):238-56 [Pubmed](#)
197. Korhonen T, Turpeinen M, Tolonen A, Laine K, Pelkonen O. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro biotransformation of lynestrenol and norethindrone. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2008;110(1-2):56-66 [Pubmed](#) [Journal](#)
198. Klehr-Bathmann I, Kuhl H. Formation of ethinylestradiol in postmenopausal women during continuous treatment with a combination of estradiol, estriol and norethisterone acetate. *Maturitas* 1995;21(3):245-50 [Pubmed](#)
199. Kuhn W, Heuner A, Hümpel M, Seifert W, Michaelis K. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997;56(6):379-85 [Pubmed](#)
200. Odland V, Victor A, Johansson ED. Plasma protein binding of norethisterone. *Contraception* 1982;25(5):457-62 [Pubmed](#)
201. -/- . MHRA warns of interactions with levonorgestrel contraceptives. *Reactions Weekly* 2016;1621(3) [Journal](#) [Webseite](#)
202. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas* 2012;71(4):337-44 [Pubmed](#) [Journal](#)

203. Oettel M. The pharmacological profile of dienogest. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 1999;4((sup1)):2-13 [Journal Webseite](#)
204. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzeimer KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1995;761:311-35 [Pubmed](#)
205. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzeimer KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996;54(4):243-51 [Pubmed](#)
206. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000;62(1):29-38 [Pubmed](#)
207. Wiesinger H, Berse M, Klein S, Gschwend S, Höchel J, Zollmann FS, et al. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. *British journal of clinical pharmacology* 2015;80(6):1399-410 [Pubmed Journal](#)
208. Wiesinger H, Klein S, Rottmann A, Nowotny B, Riecke K, Gashaw I, et al. The Effects of Weak and Strong CYP3A Induction by Rifampicin on the Pharmacokinetics of Five Progestins and Ethinylestradiol Compared to Midazolam. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2020;108(4):798-807 [Pubmed Journal](#)
209. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *American journal of hypertension* 2005;18(6):797-804 [Pubmed](#)
210. Bird ST, Pepe SR, Etmnan M, Liu X, Brophy JM, Delaney JA. The association between drospirenone and hyperkalemia: a comparative-safety study. *BMC clinical pharmacology* 2011;11:23 [Pubmed Journal](#)
211. Loughlin J, Seeger JD, Eng PM, Foegh M, Clifford CR, Cutone J, et al. Risk of hyperkalemia in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Contraception* 2008;78(5):377-83 [Pubmed Journal](#)
212. Singer A, Tropschuh K, von Gernler M, Decrinis C, Stute P. The impact of progestogens on RAAS - a systematic review. *BMC women's health* 2025;25(1):81 [Pubmed Journal](#)
213. Kloosterboer HJ. Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2001;76(1-5):231-8 [Pubmed](#)
214. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002;87(1):16-23 [Pubmed](#)
215. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;10(10):CD008536 [Pubmed](#)
216. Depypere H, Timmerman D, Donders G, Sieprath P, Ramael S, Combalbert J, et al. Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms With Fezolinetant, a Neurokinin 3 Receptor Antagonist: A Phase 2a Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2019;104(12):5893-5905 [Pubmed Journal](#)
217. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2023;108(8):1981-1997 [Pubmed Journal](#)
218. Da Silva AS, Baines G, Araklitis G, Robinson D, Cardozo L. Modern management of genitourinary syndrome of menopause. *Faculty reviews* 2021;10:25 [Pubmed Journal](#)
219. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, et al. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2018;21(2):167-173 [Pubmed Journal](#)
220. Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, Kyriakidou M, Falagas ME, Athanasiou S. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on

- sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018;229:45-56 [Pubmed Journal](#)
221. Hersant B. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause*. 2018;25(10):1124-1130 2018. [Pubmed Journal Webseite](#)
222. Micks E, Reed SD, Mitchell C. The Postmenopausal Vaginal Microbiome and Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clinical obstetrics and gynecology* 2024;67(1):79-88 [Pubmed Journal](#)
223. . The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)* 2020;27(9):976-992 [Pubmed Journal](#)
224. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;10(10):CD001405 [Pubmed Journal](#)
225. Mortensen OE, Christensen SE, Løkkegaard E. The evidence behind the use of LASER for genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, urinary incontinence and lichen sclerosus: A state-of-the-art review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2022;101(6):657-692 [Pubmed Journal](#)
226. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: An ICS/ISSVD best practice consensus document. *Neurourology and urodynamics* 2019;38(3):1009-1023 [Pubmed Journal](#)
227. Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2022;328(17):1747-1765 [Pubmed Journal](#)
228. Chen Z, Wu C, Huang Z. Association between estrogen replacement therapy and heart failure in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Preventive medicine* 2024;181:107909 [Pubmed Journal](#)
229. Arayici ME, Kilic ME, Yilmaz MB. The Impact of Hormone Replacement Therapy on the Risk of Heart Failure in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis of Clinical and Observational Studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2024;33(10):e70029 [Pubmed Journal](#)
230. Gu Y, Han F, Xue M, Wang M, Huang Y. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *BMC women's health* 2024;24(1):60 [Pubmed Journal](#)
231. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *The New England journal of medicine* 2008;359(7):697-708 [Pubmed Journal](#)
232. Johansson T, Karlsson T, Bliuc D, Schmitz D, Ek WE, Skalkidou A, et al. Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 2024;387:e078784 [Pubmed Journal](#)
233. Yuk J-S, Kim GS, Byun YS, Yang S-W, Kim M-H, Yoon S-H, et al. Effect of menopausal hormonal therapy on cardiovascular risks in Korean postmenopausal women: A nationwide cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2024;131(9):1306-1317 [Pubmed Journal](#)
234. Contreras Garza NY, Dávila Rivas JA, Félix Arce C, Fraustro Avila ME, Salas Castro C, Villarreal González SA, et al. Cardiovascular outcomes of menopause hormone therapy initiated in women aged ≥ 60 years or ≥ 10 years post-menopause: A systematic review of the literature. *Post reproductive health* 2025;20533691251341713 [Pubmed Journal](#)
235. Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, Manson JE, Gleason CE, Brinton EA, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2021;24(2):139-145 [Pubmed Journal](#)
236. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;1(1):CD004143 [Pubmed Journal](#)

237. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Human reproduction update* 2019;25(2):257-271 [Pubmed Journal](#)
238. Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, Bosco M, Uccella S, Noventa M, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics* 2023;307(6):1727-1745 [Pubmed Journal](#)
239. Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research* 2018;168:83-95 [Pubmed Journal](#)
240. Palacios S, Mejia A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Expert opinion on drug safety* 2016;15(11):1515-1525 [Pubmed](#)
241. Pickar JH, Archer DF, Kagan R, Pinkerton JV, Taylor HS. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy. *Expert opinion on drug safety* 2017;16(8):941-954 [Pubmed Journal](#)
242. Stute P, Walker LJ, Eicher A, Pavicic E, Kolokythas A, Theis S, et al. Progestogens for endometrial protection in combined menopausal hormone therapy: A systematic review. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2024;38(1):101815 [Pubmed Journal](#)
243. Kaemmler LM, Stadler A, Janka H, von Wolff M, Stute P. The impact of micronized progesterone on cardiovascular events - a systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2022;25(4):327-336 [Pubmed Journal](#)
244. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology* 2023;141(4):737-747 [Pubmed Journal](#)
245. de Oliveira HM, Diaz CAV, Barbosa LM, Flávio-Reis VHP, Zamora FV, Gonçalves Barbosa Júnior O. Efficacy and safety of fezolinetant and elinzanetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2025;195:108220 [Pubmed Journal](#)
246. Sobral MVS, Rocha P, Rodrigues LK, Barbosa AMP, da Rocha NC, Peres CDAP, et al. Efficacy and safety of elinzanetant in vasomotor symptoms associated with menopause: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2025;307:142-147 [Pubmed Journal](#)
247. Glüer C-C. Das Konzept des DVO Frakturrisikorechners. *Osteologie* 2023;32((02)):123-132 [Journal Webseite](#)
248. Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50.Lebensjahr. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2023. [Webseite](#)
249. Anagnostis P, Lallas K, Pappa A, Avgeris G, Beta K, Damakis D, et al. The association of vasomotor symptoms with fracture risk and bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2024;35(8):1329-1336 [Pubmed Journal](#)
250. Berger C, Langsetmo L, Joseph L, Hanley DA, Davison KS, Josse R, et al. Change in bone mineral density as a function of age in women and men and association with the use of antiresorptive agents. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2008;178(13):1660-8 [Pubmed Journal](#)
251. Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ, McClung MR, Wu M, Mantz AM, et al. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. *Menopause (New York, N.Y.)* 2004;11(6 Pt 1):622-30 [Pubmed](#)
252. Alsugeir D, Adesuyan M, Avgerinou C, Talaulikar V, Wei LI, Brauer R. Risk of osteoporotic fractures in menopausal women with common mental health diagnoses prescribed SSRIs/SNRIs: cohort and self-controlled case series analyses. *Archives of osteoporosis* 2024;19(1):100 [Pubmed Journal](#)
253. Sheu Y-H, Lanteigne A, Stürmer T, Pate V, Azrael D, Miller M. SSRI use and risk of fractures among perimenopausal women without mental disorders. *Injury prevention : journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention* 2015;21(6):397-403 [Pubmed Journal](#)

254. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2019;104(5):1623-1630 [Pubmed Journal](#)
255. 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* 2002;288(3):321-33 [Pubmed](#)
256. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Annals of internal medicine* 1992;117(1):1-9 [Pubmed](#)
257. Vinogradova Y, Iyen B, Masud T, Taylor L, Kai J. Discontinuation of menopausal hormone therapy and risk of fracture: nested case-control studies using routinely collected primary care data. *The lancet. Healthy longevity* 2025;6(7):100729 [Pubmed Journal](#)
258. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004;291(18):2212-20 [Pubmed](#)
259. Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet. Public health* 2019;4(11):e553-e564 [Pubmed Journal](#)
260. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstetrics and gynecology* 2004;104(3):443-51 [Pubmed](#)
261. Prior JC, Seifert-Klauss VR, Giustini D, Adachi JD, Kalyan S, Goshtasebi A. Estrogen-progestin therapy causes a greater increase in spinal bone mineral density than estrogen therapy - a systematic review and meta-analysis of controlled trials with direct randomization. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 2017;17(3):146-154 [Pubmed](#)
262. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, Kubista E, von Schoultz BO, Sisoni P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet. Oncology* 2009;10(2):135-46 [Pubmed Journal](#)
263. Inpan R, Na Takuathung M, Sakuludomkan W, Dukaew N, Teekachunhatean S, Koonrungsesomboon N. Isoflavone intervention and its impact on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2024;35(3):413-430 [Pubmed Journal](#)
264. Zhang X, Shu X-O, Li H, Yang G, Li QI, Gao Y-T, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Archives of internal medicine* 2005;165(16):1890-5 [Pubmed](#)
265. Cui Y, Cai H, Gao Y, Dai QI, Yang G, Zheng W, et al. Associations of dietary intakes of calcium, magnesium and soy isoflavones with osteoporotic fracture risk in postmenopausal women: a prospective study. *Journal of nutritional science* 2022;11:e62 [Pubmed Journal](#)
266. Bolaños R, Francia J. Isoflavones versus hormone therapy for reduction of vertebral fracture risk: indirect comparison. *Menopause (New York, N.Y.)* 2010;17(6):1201-5 [Pubmed Journal](#)
267. NICE. National Institute for Health and Care Excellence: Evidence Review Menopause (update) [G] Dementia. 2024. [Webseite](#)
268. Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, Torp-Pedersen C, Meaidi A. Dementia in Women Using Estrogen-Only Therapy. *JAMA* 2024;331(2):160-162 [Pubmed Journal](#)
269. Hemachandra C, Taylor S, Islam RM, Fooladi E, Davis SR. A systematic review and critical appraisal of menopause guidelines. *BMJ sexual & reproductive health* 2024;50(2):122-138 [Pubmed Journal](#)
270. Scheyer O, Rahman A, Hristov H, Berkowitz C, Isaacson RS, Diaz Brinton R, et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *The journal of prevention of Alzheimer's disease* 2018;5(4):225-230 [Pubmed Journal](#)
271. Thurston RC, Maki P, Chang Y, Wu M, Aizenstein HJ, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and plasma Alzheimer disease biomarkers. *American journal of obstetrics and gynecology* 2024;230(3):342.e1-342.e8 [Pubmed Journal](#)

272. Harrington YA, Parisi JM, Duan D, Rojo-Wissar DM, Hologue C, Spira AP. Sex Hormones, Sleep, and Memory: Interrelationships Across the Adult Female Lifespan. *Frontiers in aging neuroscience* 2022;14:800278 [Pubmed Journal](#)
273. DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.). S3-Leitlinie Demenzen, Version 5.1, 28.03.2025., 2025. [Webseite](#)
274. Yu J-T, Xu W, Tan C-C, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2020;91(11):1201-1209 [Pubmed Journal](#)
275. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, van den Heuvel OA, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2020;118:669-680 [Pubmed Journal](#)
276. Miller KJ. The other side of estrogen replacement therapy: outcome study results of mood improvement in estrogen users and nonusers. *Current psychiatry reports* 2003;5(6):439-44 [Pubmed](#)
277. Sarti CD, Chiantera A, Graziottin A, Ognisanti F, Sidoli C, Mincigrucci M, et al. Hormone therapy and sleep quality in women around menopause. *Menopause (New York, N.Y.)* 2005;12(5):545-51 [Pubmed](#)
278. Hollander LE, Freeman EW, Sammel MD, Berlin JA, Grisso JA, Battistini M. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstetrics and gynecology* 2001;98(3):391-7 [Pubmed](#)
279. Li DX, Romans S, De Souza MJ, Murray B, Einstein G. Actigraphic and self-reported sleep quality in women: associations with ovarian hormones and mood. *Sleep medicine* 2015;16(10):1217-24 [Pubmed Journal](#)
280. Kische H, Ewert R, Fietze I, Gross S, Wallaschofski H, Völzke H, et al. Sex Hormones and Sleep in Men and Women From the General Population: A Cross-Sectional Observational Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2016;101(11):3968-3977 [Pubmed](#)
281. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause (New York, N.Y.)* 2018;25(10):1069-1085 [Pubmed Journal](#)
282. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry* 2018;75(2):149-157 [Pubmed Journal](#)
283. Jia YU, Zhou Z, Xiang F, Hu W, Cao X. Global prevalence of depression in menopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders* 2024;358:474-482 [Pubmed Journal](#)
284. 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 (New York, N.Y.)* 2014;21(8):799-806 [Pubmed Journal](#)
285. Kornstein SG, Pedersen RD, Holland PJ, Nemeroff CB, Rothschild AJ, Thase ME, 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. *The Journal of clinical psychiatry* 2014;75(1):62-8 [Pubmed Journal](#)
286. Kornstein SG, Toups M, Rush AJ, Wisniewski SR, Thase ME, Luther J, et al. Do menopausal status and use of hormone therapy affect antidepressant treatment response? Findings from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Journal of women's health (2002)* 2013;22(2):121-31 [Pubmed Journal](#)
287. Soori M, Kolivand M, Abolfathi Momtaz Y, Noori P. The Effect of Cognitive–Behavioral Group Therapy on Menopausal Symptoms. *Journal of babol university of medical sciences* 2019;21(1) [Journal](#)
288. Diem SJ, LaCroix AZ, Reed SD, Larson JC, Newton KM, Ensrud KE, et al. Effects of pharmacologic and nonpharmacologic interventions on menopause-related quality of life: a pooled analysis of individual participant data from four MsFLASH trials. *Menopause (New York, N.Y.)* 2020;27(10):1126-1136 [Pubmed Journal](#)

289. Khoshbooi R, Hassan SA, Deylami N, Muhamad R, Engku Kamarudin EM, Alareqe NA. Effects of Group and Individual Culturally Adapted Cognitive Behavioral Therapy on Depression and Sexual Satisfaction among Perimenopausal Women. *International journal of environmental research and public health* 2021;18(14) [Pubmed Journal](#)
290. Reddy NV, Omkarappa DB. Cognitive-behavioral therapy for depression among menopausal woman: A randomized controlled trial. *Journal of family medicine and primary care* 2019;8(3):1002-1006 [Pubmed Journal](#)
291. El-Monshed AH, Khonji LM, Altheeb M, Saad MTE-M, Elsheikh MA, Loutfy A, et al. Does a program-based cognitive behavioral therapy affect insomnia and depression in menopausal women? A randomized controlled trial. *Worldviews on evidence-based nursing* 2024;21(2):202-215 [Pubmed Journal](#)
292. Kalmbach DA, Cheng P, Arnedt JT, Anderson JR, Roth T, Fellman-Couture C, et al. Treating insomnia improves depression, maladaptive thinking, and hyperarousal in postmenopausal women: comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia (CBTI), sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep medicine* 2019;55:124-134 [Pubmed Journal](#)
293. Ayen I, Hautzinger M. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen im Klimakterium. *Klinische Psychologie und Psychotherapie* 2004;33(4) [Journal](#)
294. Green SM, Donegan E, Frey BN, Fedorkow DM, Key BL, Streiner DL, et al. Cognitive behavior therapy for menopausal symptoms (CBT-Meno): a randomized controlled trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 2019;26(9):972-980 [Pubmed Journal](#)
295. Abdelaziz EM, Elsharkawy NB, Mohamed SM. Efficacy of Internet-based cognitive behavioral therapy on sleeping difficulties in menopausal women: A randomized controlled trial. *Perspectives in psychiatric care* 2022;58(4):1907-1917 [Pubmed Journal](#)
296. Moradi Farsani H, Afshari P, Sadeghniaat Haghighi K, Gholamzadeh Jefreh M, Abedi P, Haghighizadeh MH. The effect of group cognitive behavioural therapy for insomnia in postmenopausal women. *Journal of sleep research* 2021;30(5):e13345 [Pubmed Journal](#)
297. McCurry SM, Guthrie KA, Morin CM, Woods NF, Landis CA, Ensrud KE, et al. Telephone-Based Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Perimenopausal and Postmenopausal Women With Vasomotor Symptoms: A MsFLASH Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2016;176(7):913-20 [Pubmed Journal](#)
298. Kalmbach DA, Cheng P, Arnedt JT, Cuamatzi-Castelan A, Atkinson RL, Fellman-Couture C, et al. Improving Daytime Functioning, Work Performance, and Quality of Life in Postmenopausal Women With Insomnia: Comparing Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, Sleep Restriction Therapy, and Sleep Hygiene Education. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2019;15(7):999-1010 [Pubmed Journal](#)
299. 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 (New York, N.Y.)* 2012;19(7):749-59 [Pubmed Journal](#)
300. Keefer L, Blanchard EB. A behavioral group treatment program for menopausal hot flashes: results of a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback* 2005;30(1):21-30 [Pubmed](#)
301. Guthrie KA, Larson JC, Ensrud KE, Anderson GL, Carpenter JS, Freeman EW, et al. Effects of Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions on Insomnia Symptoms and Self-reported Sleep Quality in Women With Hot Flashes: A Pooled Analysis of Individual Participant Data From Four MsFLASH Trials. *Sleep* 2018;41(1) [Pubmed Journal](#)
302. Donegan E, Frey BN, McCabe RE, Streiner DL, Fedorkow DM, Furtado M, et al. Impact of the CBT-Meno protocol on menopause-specific beliefs, dysfunctional attitudes, and coping behaviors. *Menopause (New York, N.Y.)* 2022;29(8):963-972 [Pubmed Journal](#)
303. Ayers B, Mann E, Hunter MS. A randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for women with problematic menopausal hot flashes: MENOS 2 trial protocol. *BMJ open* 2011;1(1):e000047 [Pubmed Journal](#)
304. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flashes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. *Menopause (New York, N.Y.)* 2014;21(6):574-8 [Pubmed Journal](#)
305. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for

menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2021;24(2):109-119 [Pubmed Journal](#)

306. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). [Webseite](#)

307. Agarwal N, Singh S, Kriplani A, Bhatla N, Singh N. Evaluation of gabapentin in management of hot flashes in postmenopausal women. *Post reproductive health* 2014;20(1):36-38 [Pubmed](#)

308. Agarwal N, Singh S, Kriplani A, Bhatla N, Singh N. Safety and efficacy of gabapentin in management of psychosomatic and sexual symptoms in postmenopausal women: A pilot study. *Journal of mid-life health* 2015;6(1):10-5 [Pubmed Journal](#)

309. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 2008;15(2):310-8 [Pubmed](#)

310. Moineddin R, Butt DA, Tomlinson G, Beyene J. Identifying subpopulations for subgroup analysis in a longitudinal clinical trial. *Contemporary clinical trials* 2008;29(6):817-22 [Pubmed Journal](#)

311. Depomed. Study of Gabapentin Extended Release (G-ER) in the Treatment of Vasomotor (Hot Flashes/Hot Flushes) Symptoms in Postmenopausal Women; NCT00755417. 2012. [Webseite](#)

312. Depomed. Study of Gabapentin Extended Release (G-ER) in the Treatment of Vasomotor (Hot Flashes/Hot Flushes) Symptoms in Postmenopausal Women; NCT00777023. 2012. [Webseite](#)

313. Pinkerton JV, Kagan R, Portman D, Sathyanarayana R, Sweeney M, . Phase 3 randomized controlled study of gastroretentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. *Menopause (New York, N.Y.)* 2014;21(6):567-73 [Pubmed Journal](#)

314. Cowles VE, Gordi T, Hou SYE. Steady-state pharmacokinetics of gabapentin after administration of a novel gastroretentive extended-release formulation in postmenopausal women with vasomotor symptoms. *Clinical drug investigation* 2012;32(9):593-601 [Pubmed](#)

315. Guttuso T, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 2003;101(2):337-45 [Pubmed](#)

316. Yurcheshen ME, Guttuso T, McDermott M, Holloway RG, Perlis M. Effects of gabapentin on sleep in menopausal women with hot flashes as measured by a Pittsburgh Sleep Quality Index factor scoring model. *Journal of women's health (2002)* 2009;18(9):1355-60 [Pubmed Journal](#)

317. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(17):2831-7 [Pubmed Journal](#)

318. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 2006;108(1):41-8 [Pubmed](#)

319. Zhang X, Liu Y, Xu Q, Zhang Y, Liu LU, Li H, et al. The effect of soy isoflavone combined with calcium on bone mineral density in perimenopausal Chinese women: a 6-month randomised double-blind placebo-controlled study. *International journal of food sciences and nutrition* 2020;71(4):473-481 [Pubmed Journal](#)

320. de Sousa-Muñoz RL, Filizola RG. Efficacy of soy isoflavones for depressive symptoms of the climacteric syndrome. *Maturitas* 2009;63(1):89-93 [Pubmed Journal](#)

321. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, et al. Effect of Red Clover Isoflavones over Skin, Appendages, and Mucosal Status in Postmenopausal Women. *Obstetrics and gynecology international* 2011;2011:949302 [Pubmed Journal](#)

322. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2012;28(3):203-7 [Pubmed Journal](#)

323. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammli M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas* 2010;65(3):258-61 [Pubmed Journal](#)
324. Amato P, Young RL, Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, Cramer MA, et al. Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. *Menopause (New York, N.Y.)* 2013;20(4):443-7 [Pubmed Journal](#)
325. Evans M, Elliott JG, Sharma P, Berman R, Guthrie N. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2011;68(2):189-96 [Pubmed Journal](#)
326. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2000;3(3):161-7 [Pubmed](#)
327. Llana P, Gonzalez C, Fernandez-Iñarrea J, Alonso A, Diaz-Fernandez MJ, Arnott I, et al. Soy isoflavones, Mediterranean diet, and physical exercise in postmenopausal women with insulin resistance. *Menopause (New York, N.Y.)* 2010;17(2):372-8 [Pubmed Journal](#)
328. Secreto G, Chiechi LM, Amadori A, Miceli R, Venturelli E, Valerio T, et al. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas* 2004;47(1):11-20 [Pubmed](#)
329. Bitto A, Arcoraci V, Alibrandi A, D'Anna R, Corrado F, Atteritano M, et al. Visfatin correlates with hot flashes in postmenopausal women with metabolic syndrome: effects of genistein. *Endocrine* 2017;55(3):899-906 [Pubmed Journal](#)
330. Squadrito F, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Polito F, Adamo EB, et al. Genistein in the metabolic syndrome: results of a randomized clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98(8):3366-74 [Pubmed Journal](#)
331. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstetrics and gynecology* 1998;91(1):6-11 [Pubmed](#)
332. Vigna GB, Pansini F, Bonaccorsi G, Albertazzi P, Donegà P, Zanotti L, et al. Plasma lipoproteins in soy-treated postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2000;10(6):315-22 [Pubmed](#)
333. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause (New York, N.Y.)* 2002;9(5):329-34 [Pubmed](#)
334. Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2009;35(6):1083-90 [Pubmed Journal](#)
335. Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: placebo-controlled double-blind trial. *European journal of clinical nutrition* 2018;72(7):961-970 [Pubmed Journal](#)
336. Khaodhiar L, Ricciotti HA, Li L, Pan W, Schickel M, Zhou J, et al. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* 2008;15(1):125-32 [Pubmed](#)
337. Malik S, Pannu D, Prateek S, Sinha R, Gaikwad H. Comparison of the symptomatic response in Indian menopausal women with different estrogen preparations for the treatment of menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016;293(6):1325-33 [Pubmed Journal](#)
338. Nikander E, Kilkinen A, Metsä-Heikkilä M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, et al. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstetrics and gynecology* 2003;101(6):1213-20 [Pubmed](#)
339. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Tiitinen A, Ylikorkala O. Evidence of a lack of effect of a phytoestrogen regimen on the levels of C-reactive protein, E-selectin, and nitrate in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2003;88(11):5180-5 [Pubmed](#)
340. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Ylikorkala O, Tiitinen A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89(3):1207-12 [Pubmed](#)

341. Nikander E, Rutanen E-M, Nieminen P, Wahlström T, Ylikorkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertility and sterility* 2005;83(1):137-42 [Pubmed](#)
342. Nikander E, Tiitinen A, Laitinen K, Tikkanen M, Ylikorkala O. Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and ghrelin in postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004;89(7):3567-72 [Pubmed](#)
343. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Viganó P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertility and sterility* 2003;79(5):1112-7 [Pubmed](#)
344. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet. Oncology* 2012;13(11):1141-51 [Pubmed Journal](#)
345. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt; Letzte Aktualisierung: 05.09.2024, Abrufdatum: 10.05.2025. 2024. [Webseite](#)
346. Sehl ME, Henry JE, Storniolo AM, Horvath S, Ganz PA. The Effects of Lifetime Estrogen Exposure on Breast Epigenetic Age. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2021;30(6):1241-1249 [Pubmed Journal](#)
347. Abulajiang Y, Liu T, Wang M, Abulai A, Wu Y. The influence of menopause age on gynecologic cancer risk: a comprehensive analysis using NHANES data. *Frontiers in oncology* 2025;15:1541585 [Pubmed Journal](#)
348. Wu Y, Sun W, Liu H, Zhang D. Age at Menopause and Risk of Developing Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed research international* 2019;2019:8584130 [Pubmed Journal](#)
349. Barczyński B, Frąszczak K, Wnorowski A, Kotarski J. Menopausal Status Contributes to Overall Survival in Endometrial Cancer Patients. *Cancers* 2023;15(2) [Pubmed Journal](#)
350. Stør NC, Vangen S, Singh D, Fortner RT, Hofvind S, Ursin G, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: a population-based cohort study of 1.3 million women in Norway. *British journal of cancer* 2024;131(1):126-137 [Pubmed Journal](#)
351. Pearson A, Chen J, Dhillon HM, Kiely BE. Measuring serum oestrogen levels in breast cancer survivors using vaginal oestrogens: a systematic review. *Breast cancer research and treatment* 2024;206(2):215-226 [Pubmed Journal](#)
352. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet (London, England)* 2019;394(10204):1159-1168 [Pubmed Journal](#)
353. Yoo T-K, Han KD, Kim D, Ahn J, Park W-C, Chae BJ. Hormone Replacement Therapy, Breast Cancer Risk Factors, and Breast Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2020;29(7):1341-1347 [Pubmed Journal](#)
354. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;371:m3873 [Pubmed Journal](#)
355. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA* 2020;324(4):369-380 [Pubmed Journal](#)
356. Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International journal of cancer* 2011;128(1):144-56 [Pubmed Journal](#)
357. 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(1):103-11 [Pubmed](#)

358. Dumas E, Grandal Rejo B, Gougis P, Houzard S, Abécassis J, Jochum F, et al. Concomitant medication, comorbidity and survival in patients with breast cancer. *Nature communications* 2024;15(1):2966 [Pubmed Journal](#)
359. Poggio F, Del Mastro L, Bruzzone M, Ceppi M, Razeti MG, Fregatti P, et al. Safety of systemic hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2022;191(2):269-275 [Pubmed Journal](#)
360. Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(7):475-82 [Pubmed Journal](#)
361. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97(7):533-5 [Pubmed](#)
362. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist L-E, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2013;49(1):52-9 [Pubmed Journal](#)
363. Coronado PJ, Gómez A, Iglesias E, Fasero M, Baquedano L, Sánchez S, et al. Eligibility criteria for using menopausal hormone therapy in breast cancer survivors: a safety report based on a systematic review and meta-analysis. *Menopause (New York, N.Y.)* 2024;31(3):234-242 [Pubmed Journal](#)
364. Culhane R, Zaborowski AM, Hill ADK. Menopausal Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors. *Cancers* 2024;16(19) [Pubmed Journal](#)
365. Agrawal P, Singh SM, Able C, Dumas K, Kohn J, Kohn TP, et al. Safety of Vaginal Estrogen Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Women With a History of Breast Cancer. *Obstetrics and gynecology* 2023;142(3):660-668 [Pubmed Journal](#)
366. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA oncology* 2018;4(8):1059-1065 [Pubmed Journal](#)
367. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2021;147(7):2035-2045 [Pubmed Journal](#)
368. Kim HY, Park J, Moon SJ, Jeong S, Hong JH, Lee JK, et al. Short-term Impact of Hormone Replacement Therapy on Risk of Breast Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Nationwide Study in South Korea. *Cancer research and treatment* 2024;56(1):143-148 [Pubmed Journal](#)
369. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics* 2020;301(4):875-884 [Pubmed Journal](#)
370. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, et al. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91(13):1131-7 [Pubmed](#)
371. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)* 2002;365(9470):1543-51 [Pubmed](#)
372. Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, et al. Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2016;108(3) [Pubmed Journal](#)
373. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(4):587-92 [Pubmed](#)
374. Londero AP, Parisi N, Tassi A, Bertozzi S, Cagnacci A. Hormone Replacement Therapy in Endometrial Cancer Survivors: A Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2021;10(14) [Pubmed Journal](#)
375. Shim S-H, Lee SJ, Kim S-N. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2014;50(9):1628-37 [Pubmed Journal](#)
376. Yoshihama T, Yokota M, Aoki D, Yamagami W. Hormone replacement therapy in female-specific cancer survivors: considerations beyond cancer

cure. Japanese journal of clinical oncology 2025. [Pubmed Journal](#)

377. Dodhia V, Cheong Y. The Safety of Hormone Replacement Therapy in Gynecological Cancer Survivors. *Seminars in reproductive medicine* 2025. [Pubmed Journal](#)

378. Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: a nationwide study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. *Journal of gynecologic oncology* 2019;30(4):e51 [Pubmed Journal](#)

379. Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors?. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2006;16(2):805-8 [Pubmed](#)

380. Xiang H, Wang L, Sun L, Xu S. The risk of ovarian cancer in hormone replacement therapy users: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology* 2024;15:1414968 [Pubmed Journal](#)

381. Liu Y, Ma L, Yang X, Bie J, Li D, Sun C, et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2019;10:801 [Pubmed Journal](#)

382. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer* 2009;115(3):531-9 [Pubmed Journal](#)

383. Beral V, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)* 2007;369(9574):1703-10 [Pubmed](#)

384. Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, Haque R, Rohan TE, Song M, et al. Menopausal Hormone Therapy and Ovarian and Endometrial Cancers: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024;42(30):3537-3549 [Pubmed Journal](#)

385. Achimaş-Cadariu PA, Păun DL, Paşca A. Impact of Hormone Replacement Therapy on the Overall Survival and Progression Free Survival of Ovarian Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023;15(2) [Pubmed Journal](#)

386. Saeai N, Peeyanjarassri K, Liabsuetrakul T, Buhachat R, Myriokefalitaki E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020;1(1):CD012559 [Pubmed Journal](#)

387. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, et al. Adjuvant Hormone Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015;33(35):4138-44 [Pubmed Journal](#)

388. Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999;86(6):1013-8 [Pubmed](#)

389. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *The American journal of medicine* 1999;106(5):574-82 [Pubmed](#)

390. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY-C, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *International journal of cancer* 2012;130(2):419-30 [Pubmed Journal](#)

391. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *The New England journal of medicine* 2004;350(10):991-1004 [Pubmed](#)

392. Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, Luo J, Rohan TE, Johnson KC, et al. Estrogen Plus Progestin and Colorectal Cancer: Long-Term Findings From the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024;42(30):3530-3536 [Pubmed Journal](#)

393. Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, Shikany JM, Schoen RE, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American*

394. Jang Y-C, Huang H-L, Leung CY. Association of hormone replacement therapy with mortality in colorectal cancer survivor: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 2019;19(1):1199 [Pubmed Journal](#)

395. Fiol G, Lete I, Nieto L, Santaballa A, Pla MJ, Baquedano L, et al. Associations between Menopausal Hormone Therapy and Colorectal, Lung, or Melanoma Cancer Recurrence and Mortality: A Narrative Review. *Journal of clinical medicine* 2023;12(16) [Pubmed Journal](#)

396. Woodson K, Lanza E, Tangrea JA, Albert PS, Slattery M, Pinsky J, et al. Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the Polyp Prevention Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;93(23):1799-805 [Pubmed](#)

397. Yao Y, Gu X, Zhu J, Yuan D, Song Y. Hormone replacement therapy in females can decrease the risk of lung cancer: a meta-analysis. *PLoS one* 2013;8(8):e71236 [Pubmed Journal](#)

398. Wen H, Lin X, Sun D. The association between different hormone replacement therapy use and the incidence of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease* 2022;14(2):381-395 [Pubmed Journal](#)

399. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, Hung RJ, Papadopoulos A, Landi MT, et al. Hormone use and risk for lung cancer: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *British journal of cancer* 2013;109(7):1954-64 [Pubmed Journal](#)

400. Jang Y-C, Leung CY, Huang H-L. Association of Menopausal Hormone Therapy with Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2023;32(1):114-122 [Pubmed Journal](#)

401. Sadr-Azodi O, Konings P, Brusselsaers N. Menopausal hormone therapy and pancreatic cancer risk in women: a population-based matched cohort study. *United European gastroenterology journal* 2017;5(8):1123-1128 [Pubmed Journal](#)

402. Bae J-M. Hormonal Replacement Therapy and Risk of Thyroid Cancer in Women: A Meta-Epidemiological Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of menopausal medicine* 2021;27(3):141-145 [Pubmed Journal](#)

403. Cao Y, Wang Z, Gu J, Hu F, Qi Y, Yin Q, et al. Reproductive Factors but Not Hormonal Factors Associated with Thyroid Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed research international* 2015;2015:103515 [Pubmed Journal](#)

404. Lee HJ, Lee B, Choi H, Lee M, Lee K, Lee TK, et al. Hormone Replacement Therapy and Risks of Various Cancers in Postmenopausal Women with De Novo or a History of Endometriosis. *Cancers* 2024;16(4) [Pubmed Journal](#)

405. McGlynn KA, Hagberg K, Chen J, Braunlin M, Graubard BI, Suneja N, et al. Menopausal hormone therapy use and risk of primary liver cancer in the clinical practice research datalink. *International journal of cancer* 2016;138(9):2146-53 [Pubmed Journal](#)

406. Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, Wolff RA, Li D, Tweardy D, et al. Estrogen Replacement Reduces Risk and Increases Survival Times of Women With Hepatocellular Carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017;15(11):1791-1799 [Pubmed Journal](#)

407. Jang Y-C, Leung CY, Huang H-L. Association of hormone replacement therapy with risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports* 2022;12(1):12997 [Pubmed Journal](#)

408. Lallas K, Anagnostis P, Theocharis P, Boureka E, Kyrgidis A, Klonos E, et al. The effect of menopausal hormone therapy on the risk of melanoma and keratinocyte skin cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Maturitas* 2023;168:20-28 [Pubmed Journal](#)

409. Hicks BM, Kristensen KB, Pedersen SA, Hölmich LR, Pottgård A. Hormone replacement therapy and the risk of melanoma in post-menopausal women. *Human reproduction (Oxford, England)* 2019;34(12):2418-2429 [Pubmed Journal](#)

410. Li L, Pei B, Feng Y. Exogenous hormone therapy and non-melanoma skin cancer (keratinocyte carcinoma) risk in women: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer* 2023;23(1):946 [Pubmed Journal](#)

411. Li M, Zhu Y, Wei J, Chen L, Chen S, Lai D. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2023;26(2):95-102 [Pubmed Journal](#)
412. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen Z-J. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Human reproduction update* 2015;21(6):787-808 [Pubmed Journal](#)
413. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Frontiers in endocrinology* 2021;12:626924 [Pubmed Journal](#)
414. Savukoski SM, Silvén H, Pesonen P, Pukkala E, Gissler M, Suvanto E, et al. Excess of severe autoimmune diseases in women with premature ovarian insufficiency: a population-based study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2024;39(11):2601-2607 [Pubmed Journal](#)
415. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *The New England journal of medicine* 2009;360(6):606-14 [Pubmed Journal](#)
416. Huong DLT, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *The Journal of rheumatology* 2002;29(12):2571-6 [Pubmed](#)
417. Jiao X, Zhang H, Ke H, Zhang J, Cheng L, Liu Y, et al. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017;102(7):2281-2290 [Pubmed Journal](#)
418. eSHre, aSrM, creWHirl and iMS guideline group on POi, Panay N, Anderson RA, Bennie A, et al. Evidence-based guideline: Premature Ovarian Insufficiency. *Fertility and sterility* 2025;123(2):221-236 [Pubmed Journal](#)
419. Hsieh Y-T, Ho JYP. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency—a nationwide Health Insurance Research Database study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2021;36(6):1621-1629 [Pubmed Journal](#)
420. Tańska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Frontiers in endocrinology* 2022;13:1049665 [Pubmed Journal](#)
421. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertility and sterility* 1990;53(5):804-10 [Pubmed](#)
422. S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt. S2k-Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, AWMF-Registernummer 015 - 082. 2025. [Webseite](#)
423. Costa GPO, Ferreira-Filho ES, Simoes RDS, Soares-Junior JM, Baracat EC, Maciel GAR. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review. *Maturitas* 2023;167:105-112 [Pubmed Journal](#)
424. Behboudi-Gandevani S, Arntzen EC, Normann B, Haugan T, Bidhendi-Yarandi R. Cardiovascular Events Among Women with Premature Ovarian Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reviews in cardiovascular medicine* 2023;24(7):193 [Pubmed Journal](#)
425. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA cardiology* 2016;1(7):767-776 [Pubmed Journal](#)
426. Liu J, Jin X, Chen W, Wang L, Feng Z, Huang J. Early menopause is associated with increased risk of heart failure and atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2023;176:107784 [Pubmed Journal](#)
427. Liu J, Jin X, Liu W, Chen W, Wang L, Feng Z, et al. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2023;10:1131251 [Pubmed Journal](#)
428. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA* 2019;322(24):2411-2421 [Pubmed Journal](#)
429. Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras A-A, Daskalopoulou SS, Munro CA, Lyketsos CG, et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2016;73:224-243 [Pubmed Journal](#)

430. Karamitrou EK, Anagnostis P, Vaitis K, Athanasiadis L, Goulis DG. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Maturitas* 2023;176:107792 [Pubmed Journal](#)
431. Xi D, Chen B, Tao H, Xu Y, Chen G. The risk of depressive and anxiety symptoms in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Archives of women's mental health* 2023;26(1):1-10 [Pubmed Journal](#)
432. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006;53(2):226-33 [Pubmed](#)
433. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;2016(8):CD001500 [Pubmed Journal](#)
434. Ewertz M, Mellekjær L, Poulsen AH, Friis S, Sørensen HT, Pedersen L, et al. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *British journal of cancer* 2005;92(7):1293-7 [Pubmed](#)
435. Xu Z, Chung H-F, Dobson AJ, Wilson LF, Hickey M, Mishra GD. Menopause, hysterectomy, menopausal hormone therapy and cause-specific mortality: cohort study of UK Biobank participants. *Human reproduction (Oxford, England)* 2022;37(9):2175-2185 [Pubmed Journal](#)
436. S1-Leitlinie Pubertas tarda. S1-Leitlinie Pubertas tarda und Hypogonadismus, AWMF-Registernummer 174 - 022. 2021. [Webseite](#)
437. van Zwol-Janssens C, Jiskoot G, Schipper J, Louwers YV. Introducing a value-based healthcare approach for women with premature ovarian insufficiency (POI): Recommendations for patient-centered outcomes in clinical practice. *Maturitas* 2024;184:107971 [Pubmed Journal](#)
438. van Lohuizen R, Paungartner J, Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Al-Hassany L. Considerations for hormonal therapy in migraine patients: a critical review of current practice. *Expert review of neurotherapeutics* 2023;24(1):1-21 [Pubmed Journal](#)
439. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *Journal of women's health (2002)* 2003;12(10):1027-36 [Pubmed](#)
440. Aegidius KL, Zwart J-A, Hagen K, Schei B, Stovner LJ. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *European journal of neurology* 2007;14(1):73-8 [Pubmed](#)
441. Hodson J, Thompson J, al-Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2000;3(2):119-24 [Pubmed](#)
442. Kim S, Lee SB, Hong YJ, Kim Y, Han K, Park JW. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women: A nationwide population-based study in South Korea. *Cephalalgia : an international journal of headache* 2022;42(4-5):376-384 [Pubmed Journal](#)
443. Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, Piccinini F, Polatti F, Facchinetti F. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001;38(2):157-63 [Pubmed](#)
444. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause (New York, N.Y.)* 2006;13(5):818-25 [Pubmed](#)
445. . Eligibility criteria for the use menopausal hormone therapy (MHT) in women with medical conditions (II): Endometriosis, neurological and autoimmune diseases. *Maturitas* 2025;195:108208 [Pubmed Journal](#)
446. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2011;38(3):489-501 [Pubmed Journal](#)
447. Palacios S, Chedraui P, Sánchez-Borrego R, Coronado P, Nappi RE. Obesity and menopause. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2024;40(1):2312885 [Pubmed Journal](#)
448. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric : the journal*

of the International Menopause Society 2012;15(5):419-29 [Pubmed Journal](#)

449. Papadakis GE, Hans D, Gonzalez Rodriguez E, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P, et al. Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018;103(5):1948-1957 [Pubmed Journal](#)

450. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115(7):840-5 [Pubmed](#)

451. Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjønneland A, Olsen A, et al. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast cancer research : BCR* 2012;14(3):R76 [Pubmed](#)

452. Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, et al. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010;66(3):323-6 [Pubmed Journal](#)

453. Rinaldi M, Cagnacci A, Pansini FE, de Aloysio D, Sgarabotto MP, Bacchi-Modena A. Neutral effect of prolonged transdermal hormone therapy on liver function of postmenopausal women with chronic active hepatitis. *Menopause (New York, N.Y.)* 2005;12(5):619-22 [Pubmed](#)

454. Padua MAF, Fonseca AM, Deguti MM, Bagnoli VR, Farias AQ, Maciel GAR, et al. Hormone therapy in Brazilian postmenopausal women with chronic hepatitis C: a pilot study. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2010;13(2):179-86 [Pubmed Journal](#)

455. Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Paraná R, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007;56(3):390-5 [Pubmed](#)

456. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2004;40(6):1426-33 [Pubmed](#)

457. Wang C-H, Lin R-C, Hsu H-Y, Tseng Y-T. Hormone replacement therapy is associated with reduced hepatocellular carcinoma risk and improved survival in postmenopausal women with hepatitis B: A nationwide long-term population-based cohort study. *PloS one* 2022;17(7):e0271790 [Pubmed Journal](#)

458. Xu L, Yuan Y, Che Z, Tan X, Wu B, Wang C, et al. The Hepatoprotective and Hepatotoxic Roles of Sex and Sex-Related Hormones. *Frontiers in immunology* 2022;13:939631 [Pubmed Journal](#)

459. Yu M-W, Chang H-C, Chang S-C, Liaw Y-F, Lin S-M, Liu C-J, et al. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: Impact on hepatitis B- and C-related risk. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 2003;38(6):1393-400 [Pubmed](#)

460. Zhong G-C, Liu Y, Chen N, Hao F-B, Wang K, Cheng J-H, et al. Reproductive factors, menopausal hormone therapies and primary liver cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Human reproduction update* 2016;23(1):126-138 [Pubmed](#)

461. Tuo J-Y, Li H-L, Wang J, Fang J, Tan Y-T, Xiang Y-B. Menstrual Factors, Reproductive History and Liver Cancer Risk: Findings from a Prospective Cohort Study in Chinese Women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2022;31(11):2046-2053 [Pubmed Journal](#)

462. Yuk J-S, Park JY. Menopausal hormone therapy increases the risk of gallstones: Health Insurance Database in South Korea (HISK)-based cohort study. *PloS one* 2023;18(12):e0294356 [Pubmed Journal](#)

463. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G, et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;337:a386 [Pubmed Journal](#)

464. Wang S, Wang Y, Xu J, Chen Y. Is the oral contraceptive or hormone replacement therapy a risk factor for cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017;96(14):e6556 [Pubmed Journal](#)

465. Ding G-J, Jiang W, Lyu J-Q, Ma J, Chen G-C, Li F-R, et al. Menopausal characteristics and hormone replacement therapy in relation to long-term risk of cholecystectomy in women. *Frontiers in medicine* 2024;11:1446271 [Pubmed Journal](#)

466. Racine A, Bijon A, Fournier A, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Carbonnel F, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy: a prospective study based on the French E3N cohort. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013;185(7):555-61 [Pubmed Journal](#)

467. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;8(8):CD001016 [Pubmed Journal](#)

468. Chi G, Gibson CM, Hernandez AF, Hull RD, Kazmi SHA, Younes A, et al. Association of Anemia with Venous Thromboembolism in Acutely Ill Hospitalized Patients: An APEX Trial Substudy. *The American journal of medicine* 2018;131(8):972.e1-972.e7 [Pubmed Journal](#)

469. Kalff H, Cario H, Holzhauer S. Iron deficiency anemia and thrombosis risk in children-revisiting an old hypothesis. *Frontiers in pediatrics* 2022;10:926925 [Pubmed Journal](#)

470. De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, Di Maio S, Yassin MA, Canatan D, et al. The experience of a tertiary unit on the clinical phenotype and management of hypogonadism in female adolescents and young adults with transfusion dependent thalassemia. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2019;90(1):158-167 [Pubmed Journal](#)

471. Carmina E, Di Fede G, Napoli N, Renda G, Vitale G, Lo Pinto C, et al. Hypogonadism and hormone replacement therapy on bone mass of adult women with thalassemia major. *Calcified tissue international* 2004;74(1):68-71 [Pubmed](#)

472. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Albu A, Al Jaouni S, Anastasi S, et al. Review and Recommendations on Management of Adult Female Thalassemia Patients with Hypogonadism based on Literature Review and Experience of ICET-A Network Specialists. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2017;9(1):e2017001 [Pubmed Journal](#)

473. Queiroz AM, Lobo CLDC, Ballas SK. Menopause in Brazilian women with sickle cell anemia with and without hydroxyurea therapy. *Hematology, transfusion and cell therapy* 2021;43(3):386-388 [Pubmed Journal](#)

474. Baldwin MK, Samuelson Bannow B, Rosovsky RP, Sokkary N, Srivaths LV. Hormonal therapies in females with blood disorders: thrombophilia, thrombosis, hemoglobinopathies, and anemias. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2023;7(4):100161 [Pubmed Journal](#)

475. Pecker LH, Burke A, Streiff MB, Lanzkron S, Naik RP. Progestin-only contraception is first line for sickle cell disease: a comment on "Hormonal therapies in females with blood disorders: thrombophilia, thrombosis, hemoglobinopathies, and anemias.". *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2023;7(6):102183 [Pubmed Journal](#)

476. Baldwin MK, Bannow BS, Rosovsky RP, Sokkary N, Srivaths LV. [Not Available]. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2024;8(1):102297 [Pubmed Journal](#)

477. Bertoni A, Rastoldo A, Sarasso C, Di Vito C, Sampietro S, Nalin M, et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate inhibits thrombin-induced platelet aggregation. *Steroids* 2012;77(3):260-8 [Pubmed Journal](#)

478. Masese RV, Bulgin D, Knisely MR, Preiss L, Stevenson E, Hankins JS, et al. Sex-based differences in the manifestations and complications of sickle cell disease: Report from the Sickle Cell Disease Implementation Consortium. *PloS one* 2021;16(10):e0258638 [Pubmed Journal](#)

479. Roetker NS, MacLehose RF, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, Basu S, Cushman M, et al. Prospective Study of Endogenous Hormones and Incidence of Venous Thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Thrombosis and haemostasis* 2018;118(11):1940-1950 [Pubmed Journal](#)

480. Experiences of Menopause in Women with Sickle Cell Disease. [Webseite](#)

481. O'Brien B, Mason J, Kimble R. Bleeding Disorders in Adolescents with Heavy Menstrual Bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* 2019;32(2):122-127 [Pubmed Journal](#)

482. Kushwaha R, Kumar A, Mishra KL, Sankhwar PL, Singh R. Haemostatic Disorder in Women with Unexplained Menorrhagia: A Tertiary Care Centre Experience from Northern India. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* 2017;11(5):EC46-EC49 [Pubmed Journal](#)

483. Alperin JB. Estrogens and surgery in women with von Willebrand's disease. *The American journal of medicine* 1982;73(3):367-71 [Pubmed](#)

484. Olié V, Canonico M, Scarabin P-Y. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current opinion in hematology* 2010;17(5):457-63 [Pubmed Journal](#)

485. Delaney A, Kritsotakis EI, Horner K, Kitchen S, Sedcole J, Baxter T, et al. High Prevalence of Platelet Function Disorders in Women Referred for Surgical Management of Refractory Heavy Menstrual Bleeding. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 2025;31(3):485-493 [Pubmed Journal](#)

486. Hicks A, Robson D, Tellis B, Smith S, Dunkley S, Baber R. Safety of menopause hormone therapy in postmenopausal women at higher risk of venous thromboembolism: a systematic review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2025;28(5):497-509 [Pubmed Journal](#)

487. Koh KK. Effects of hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. *International journal of hematology* 2002;76 Suppl 2:44-6 [Pubmed](#)

488. Machin N, Navarrete A, Rothenberger S, Flood V, Christopherson P, Montgomery R, et al. Heavy Menstrual Bleeding and Hormonal Therapy in Women with Type 1 von Willebrand Disease Enrolled on the Zimmerman Program. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2025;31:10760296251359294 [Pubmed Journal](#)

489. Radhakrishnan S, d'Oiron R. Ageing and women with bleeding disorders. *J Haem Pract* 2022;9(1) [Journal Webseite](#)

490. Pripp U, Schenck-Gustafsson K, Landgren B-M, Carlström K. Circulating concentrations of hemostatic factors and two "steroid sensitive proteins" during oral hormone replacement therapy in women with coronary heart disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2004;64(7):659-65 [Pubmed](#)

491. Rabbani LE, Seminario NA, Sciacca RR, Chen HJ, Giardina E-GV. Oral conjugated equine estrogen increases plasma von Willebrand factor in postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40(11):1991-9 [Pubmed](#)

492. de Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin MEL, Eikenboom J, et al. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thrombosis and haemostasis* 2012;108(4):683-92 [Pubmed](#)

493. Osborne AK, Sillence E. Accessing information on menopause transition and the role of digital health technologies: A narrative review. *Women & health* 2025;65(6):508-521 [Pubmed Journal](#)

494. Edwards M, Davies M, Edwards A. What are the external influences on information exchange and shared decision-making in healthcare consultations: a meta-synthesis of the literature. *Patient education and counseling* 2009;75(1):37-52 [Pubmed Journal](#)

495. Gkrozou F, Tsonis O, Godden M, Siafaka V, Paschopoulos M. Mobile Health (mHealth) apps focused on menopause: Are they any good?. *Post reproductive health* 2019;25(4):191-198 [Pubmed Journal](#)

496. Paripoorani D, Gasteiger N, Hawley-Hague H, Dowding D. A systematic review of menopause apps with an emphasis on osteoporosis. *BMC women's health* 2023;23(1):518 [Pubmed Journal](#)

497. Henwood F, Wyatt S, Hart A, Smith J. 'Ignorance is bliss sometimes': constraints on the emergence of the 'informed patient' in the changing landscapes of health information. *Sociology of health & illness* 2003;25(6):589-607 [Pubmed](#)

498. Sillence E, Osborne AK, Kemp E, McKellar K. Menopause apps: Personal health tracking, empowerment and epistemic injustice. *Digital health* 2025;11:20552076251330782 [Pubmed Journal](#)

499. Ismail R, Linder LA, MacPherson CF, Fugate Woods N. Feasibility of an iPad application for studying menopause-related symptom clusters and women's heuristics. *Informatics for health & social care* 2016;41(3):247-66 [Pubmed Journal](#)

500. Woods NF, Ismail R, Linder LA, Macpherson CF. Midlife women's symptom cluster heuristics: evaluation of an iPad application for data collection. *Menopause (New York, N.Y.)* 2015;22(10):1058-66 [Pubmed Journal](#)

501. Coronado PJ, Fasero M, Mendoza N, González SP, Sánchez-Méndez S, Presa J, et al. Quality of life at peri- and postmenopause: analysis of the results from app "Mi Menopausia". *Maturitas* 2025;197:108267 [Pubmed Journal](#)

502. Schei TS, Abernethy K. An evaluation of demographic characteristics and workplace experiences of UK employees using an employer-provided menopause application. *Maturitas* 2023;177:107803 [Pubmed Journal](#)

503. Duffecy J, Rehman A, Gorman S, Huang YL, Klumpp H. Evaluating a Mobile Digital Therapeutic for Vasomotor and Behavioral Health Symptoms Among Women in Midlife: Randomized Controlled Trial. *JMIR mHealth and uHealth* 2025;13:e58204 [Pubmed Journal](#)

504. Rafati F, Pourshahrokhi N, Bahador RS, Dastyar N, Mehralizadeh A. The effect of mobile app-based self-care training on the quality of marital relations and the severity of menopausal symptoms in postmenopausal women: a clinical trial study in Iran. *BMC women's health* 2023;23(1):306 [Pubmed Journal](#)

505. Kim NY, Kim DS, Han DH, Hong JS, Shim Y, Yoon YJ, et al. Validation of the efficacy of a personalized information-provision and exercise-coaching app on the quality of life of menopausal women. *Maturitas* 2024;189:108113 [Pubmed Journal](#)

506. Andrews R, Lancaster D, Bache K, Lacey AS. Does Health & Her app use improve menopausal symptoms? A longitudinal cohort study. *BMJ open* 2023;13(12):e077185 [Pubmed Journal](#)

507. Schei TS, Abernethy K. The impact of a specialist-led digital health application on menopause symptoms in the workplace: A single-arm, longitudinal evaluation. *Maturitas* 2024;187:108005 [Pubmed Journal](#)

508. Scheffrahn K, Hall C, Muñoz V, Elkins G. User Outcomes for an App-Delivered Hypnosis Intervention for Menopausal Hot Flashes: Retrospective Analysis. *JMIR formative research* 2025;9:e63948 [Pubmed Journal](#)

509. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 2019;128:70-80 [Pubmed Journal](#)

510. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, Waldbaum AS, Sussman SA, Altomare C, et al. Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 2019;26(6):611-621 [Pubmed Journal](#)

DRAFT

511. Archer DF, Labrie F, Montesino M, Martel C. Comparison of intravaginal 6.5mg (0.50%) prasterone, 0.3mg conjugated estrogens and 10µg estradiol on symptoms of vulvovaginal atrophy. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2017;174:1-8 [Pubmed Journal](#)

512. Bachmann GA, Komi JO, . Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause (New York, N.Y.)* 2010;17(3):480-6 [Pubmed Journal](#)

513. Beerepoot MAJ, 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 trials. *The Journal of urology* 2013;190(6):1981-9 [Pubmed Journal](#)

514. Bonkat G.. EAU Guidelines. Urological infection. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. 2024. [Webseite](#)

515. Burton JP, Cadieux PA, Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Applied and environmental microbiology* 2003;69(1):97-101 [Pubmed](#)

516. Cauci S, Driussi S, De Santo D, Penacchioni P, Iannicelli T, Lanzafame P, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and vaginal flora changes in peri- and postmenopausal women. *Journal of clinical microbiology* 2002;40(6):2147-52 [Pubmed](#)

517. Chen Y-Y, Su T-H, Lau H-H. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International urogynecology journal* 2021;32(1):17-25 [Pubmed Journal](#)

518. Chompootaweep S.. The use of two estrogen preparations (a combined contraceptive pill versus conjugated estrogen cream) intravaginally to treat urogenital symptoms in postmenopausal Thai women: a comparative study. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(2):204-210. 1998. [Pubmed Journal](#) [Webseite](#)

519. Cox P, Panay N. Non-hormonal treatments for managing vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric : the journal of*

the International Menopause Society 2023;26(4):367-372 [Pubmed Journal](#)

520. Collà Ruvolo C, Gabrielli O, Formisano C, Califano G, Manna P, Venturella R, et al. Prasterone in the treatment of mild to moderate urge incontinence: an observational study. *Menopause (New York, N.Y.)* 2022;29(8):957-962 [Pubmed Journal](#)

521. Cruff J, Khandwala S. A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy on Genitourinary Syndrome of Menopause. *The journal of sexual medicine* 2021;18(4):761-769 [Pubmed Journal](#)

522. Dahn A, Saunders S, Hammond J-A, Carter D, Kirjavainen P, Anukam K, et al. Effect of bacterial vaginosis, Lactobacillus and Premarin estrogen replacement therapy on vaginal gene expression changes. *Microbes and infection* 2008;10(6):620-7 [Pubmed Journal](#)

523. Devillard E, Burton JP, Hammond J-A, Lam D, Reid G. Novel insight into the vaginal microflora in postmenopausal women under hormone replacement therapy as analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2004;117(1):76-81 [Pubmed](#)

524. Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery* 2016;22(2):63-9 [Pubmed Journal](#)

525. Casiano Evans EA, Hobson DTG, Aschkenazi SO, Alas AN, Balgobin S, Balk EM, et al. Nonestrogen Therapies for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology* 2023;142(3):555-570 [Pubmed Journal](#)

526. Ferrante KL, Wasenda EJ, Jung CE, Adams-Piper ER, Lukacz ES. Vaginal Estrogen for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *Female pelvic medicine & reconstructive surgery* 2021;27(2):112-117 [Pubmed Journal](#)

527. Galhardo CL, Soares JM, Simões RS, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 2006;33(2):85-9 [Pubmed](#)

528. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas* 2017;99:10-15 [Pubmed Journal](#)

529. Gordon C. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause.* 2019;26(4):423-427 2019. [Pubmed Journal Webseite](#)

530. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstetrics and gynecology* 2001;97(1):116-20 [Pubmed](#)

531. Hillier SL, Lau RJ. Vaginal microflora in postmenopausal women who have not received estrogen replacement therapy. *Clin Infect Dis.* 1997;25 Suppl 2:S123-S126. 1997. [Pubmed Journal Webseite](#)

532. Ke Y, Gonthier R, Simard J-N, Archer D, Lavoie L, Martel C, et al. Serum steroids remain within the same normal postmenopausal values during 12-month intravaginal 0.50% DHEA. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 2015;24(3):117-29 [Pubmed Journal](#)

533. Kwok M, McGeorge S, Mayer-Coverdale J, Graves B, Paterson DL, Harris PNA, et al. Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU international* 2022;130 Suppl 3(Suppl 3):11-22 [Pubmed Journal](#)

534. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause (New York, N.Y.)* 2018;25(11):1339-1353 [Pubmed Journal](#)

535. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Girard G, Ayotte N, Gallagher JC, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas* 2015;81(1):46-56 [Pubmed Journal](#)

536. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez J-L, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* 2009;16(5):923-31 [Pubmed Journal](#)

537. Martel C, Labrie F, Archer DF, Ke Y, Gonthier R, Simard J-N, et al. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in

women receiving daily 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2016;159:142-53 [Pubmed Journal](#)

538. Mounir DM, Hernandez N, Gonzalez RR. Update: The Clinical Role of Vaginal Lasers for the Treatment of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Urology* 2021;151:2-7 [Pubmed Journal](#)

539. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016;91:42-50 [Pubmed Journal](#)

540. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, Scholes D, Boyko EJ, Gupta K. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *The Journal of infectious diseases* 2003;188(7):1054-8 [Pubmed](#)

541. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008;(2):CD005131 [Pubmed Journal](#)

542. Petricevic L, Unger FM, Viernstein H, Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008;141(1):54-7 [Pubmed Journal](#)

543. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Cusan L, Girard G, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* 2015;22(12):1289-95 [Pubmed Journal](#)

544. Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA, . Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause (New York, N.Y.)* 2013;20(6):623-30 [Pubmed Journal](#)

545. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, Carberry C, Mamik MM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *International urogynecology journal* 2015;26(1):3-13 [Pubmed Journal](#)

546. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas* 2019;121:93-100 [Pubmed Journal](#)

547. Simon JA, Ferenczy A, Black D, Castonguay A, Royer C, Marouf R, et al. Efficacy, tolerability, and endometrial safety of ospemifene compared with current therapies for the treatment of vulvovaginal atrophy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Menopause (New York, N.Y.)* 2023;30(8):855-866 [Pubmed Journal](#)

548. . Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486(7402):207-14 [Pubmed Journal](#)

549. Verstraelen H, Vieira-Baptista P, De Seta F, Ventolini G, Lonnee-Hoffmann R, Lev-Sagie A. The Vaginal Microbiome: I. Research Development, Lexicon, Defining "Normal" and the Dynamics Throughout Women's Lives. *Journal of lower genital tract disease* 2022;26(1):73-78 [Pubmed Journal](#)

550. Wurz GT, Soe LH, DeGregorio MW. Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer. *Maturitas* 2013;74(3):220-5 [Pubmed Journal](#)

551. Yoshimura T, Okamura H. Short term oral estriol treatment restores normal premenopausal vaginal flora to elderly women. *Maturitas* 2001;39(3):253-7 [Pubmed](#)

552. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause (New York, N.Y.)* 2012;19(4):387-95 [Pubmed Journal](#)

553. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-58 [Pubmed](#)

554. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-62 [Pubmed](#)

555. Nerattini M, Jett S, Andy C, Carlton C, Zarate C, Boneu C, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of menopause hormone therapy on risk of Alzheimer's disease and dementia. *Frontiers in aging neuroscience* 2023;15:1260427 [Pubmed Journal](#)

556. Espeland MA, Brinton RD, Hugeschmidt C, Manson JE, Craft S, Yaffe K, et al. Impact of Type 2 Diabetes and Postmenopausal Hormone Therapy on Incidence of Cognitive Impairment in Older Women. *Diabetes care* 2015;38(12):2316-24 [Pubmed Journal](#)
557. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet (London, England)* 2024;404(10452):572-628 [Pubmed Journal](#)
558. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA* 2017;318(10):927-938 [Pubmed Journal](#)
559. ESHRE, ASRM, CRE WHIRL and IMS Guideline Group on PO. Evidence-based Guideline: Premature ovarian insufficiency LITERATURE REPORT. 2024. [Webseite](#)
560. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Advances in therapy* 2017;34(6):1291-1326 [Pubmed Journal](#)
561. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293(3):330-9 [Pubmed](#)
562. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78(2):91-8 [Pubmed Journal](#)
563. Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2019;22(1):65-72 [Pubmed Journal](#)
564. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen (HWI). 2024. [Webseite](#)
565. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause (New York, N.Y.)* 2021;28(9):973-997 [Pubmed Journal](#)
566. NICE (National Institute for Health and Care Excellence).. Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. Clinical guideline, Published: 8 August 2012. 2017. [Webseite](#)
567. Zhu L, Jiang X, Sun Y, Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause (New York, N.Y.)* 2016;23(4):461-70 [Pubmed Journal](#)
568. Barańska A, Kanadys W, Bogdan M, Stępień E, Barczyński B, Kłak A, et al. The Role of Soy Isoflavones in the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical medicine* 2022;11(16) [Pubmed Journal](#)
569. Pauss SN, Bates EA, Martinez GJ, Bates ZT, Kipp ZA, Gipson CD, et al. Steroid receptors and coregulators: Dissemination of sex differences and emerging technologies. *The Journal of biological chemistry* 2025;301(4):108363 [Pubmed Journal](#)
570. Jia M, Dahlman-Wright K, Gustafsson J-Å. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2015;29(4):557-68 [Pubmed Journal](#)
571. Farkas S, Szabó A, Hegyi AE, Török B, Fazekas CL, Ernszt D, et al. Estradiol and Estrogen-like Alternative Therapies in Use: The Importance of the Selective and Non-Classical Actions. *Biomedicines* 2022;10(4) [Pubmed Journal](#)
572. Järvinen A, Kainulainen P, Nissilä M, Nikkanen H, Kela M. Pharmacokinetics of estradiol valerate and medroxyprogesterone acetate in different age groups of postmenopausal women. *Maturitas* 2004;47(3):209-17 [Pubmed](#)
573. Shi YE, He CH, Gu J, Fotherby K. Pharmacokinetics of norethisterone in humans. *Contraception* 1987;35(5):465-75 [Pubmed](#)

574. Fotherby K. Pharmacokinetics of gestagens: some problems. American journal of obstetrics and gynecology 1990;163(1 Pt 2):323-8 [Pubmed](#)

575. Segev I, Parnas I. Nonlinear cable properties of the giant axon of the cockroach *Periplaneta americana*. The Journal of general physiology 1985;85(5):729-41 [Pubmed](#)

576. Longcope C, Williams KI. The metabolism of estrogens in normal women after pulse injections of 3H-estradiol and 3H-estrone. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1974;38(4):602-7 [Pubmed](#)

577. Montanino Oliva M, Gambioli R, Forte G, Porcaro G, Aragona C, Unfer V. Unopposed estrogens: current and future perspectives. European review for medical and pharmacological sciences 2022;26(8):2975-2989 [Pubmed Journal](#)

578. Hassan H, Allen I, Rahman T, Allen S, Knott C, Huntley C, et al. Long-term health outcomes of bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers with personal history of breast cancer: a retrospective cohort study using linked electronic health records. The Lancet. Oncology 2025;26(6):771-780 [Pubmed Journal](#)

579. Madueke-Laveaux OS, Elsharoud A, Al-Hendy A. What We Know about the Long-Term Risks of Hysterectomy for Benign Indication-A Systematic Review. Journal of clinical medicine 2021;10(22) [Pubmed Journal](#)

580. Tamhane N, Imudia AN, Mikhail E. Contemporary management of adnexa at the time of benign hysterectomy: a review of the literature. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology 2019;39(7):896-902 [Pubmed Journal](#)

581. Chan JK, Urban R, Capra AM, Jacoby V, Osann K, Whittemore A, et al. Ovarian cancer rates after hysterectomy with and without salpingo-oophorectomy. Obstetrics and gynecology 2014;123(1):65-72 [Pubmed Journal](#)

582. Rodowa M, Salehi AH, McGee J. Primary Peritoneal Cancer Two Decades after a Bilateral Salpingo-Oophorectomy. Case reports in obstetrics and gynecology 2019;2019:1870834 [Pubmed Journal](#)

583. Lovett SM, Sandler DP, O'Brien KM. Hysterectomy, bilateral oophorectomy, and breast cancer risk in a racially diverse prospective cohort study. Journal of the National Cancer Institute 2023;115(6):662-670 [Pubmed Journal](#)

584. Chow S, Raine-Bennett T, Samant ND, Postlethwaite DA, Holzapfel M. Breast cancer risk after hysterectomy with and without salpingo-oophorectomy for benign indications. American journal of obstetrics and gynecology 2020;223(6):900.e1-900.e7 [Pubmed Journal](#)

585. Lacey JV, Brinton LA, Leitzmann MF, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. Journal of the National Cancer Institute 2006;98(19):1397-405 [Pubmed](#)

586. Palaia I, Caruso G, Di Donato V, Turetta C, Savarese A, Perniola G, et al. Hormone replacement therapy in gynecological cancer survivors and BRCA mutation carriers: a MITO group survey. Journal of gynecologic oncology 2024;35(3):e70 [Pubmed Journal](#)

587. Female Urinary Incontinence. Guideline of the DGGG , OEGGG and SGGG. AWMF Registry No. 015-091 2021. [Webseite](#)

588. Pelit Aksu S, Şentürk Erenel A. Effects of health education and progressive muscle relaxation on vasomotor symptoms and insomnia in perimenopausal women: A randomized controlled trial. Patient education and counseling 2022;105(11):3279-3286 [Pubmed Journal](#)

589. Befus D, Coeytaux RR, Goldstein KM, McDuffie JR, Shepherd-Banigan M, Goode AP, et al. Management of Menopause Symptoms with Acupuncture: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.) 2018;24(4):314-323 [Pubmed Journal](#)

590. Aryaeian N, Amiri F, Rahideh ST, Abolghasemi J, Jazayeri S, Gholamrezayi A, et al. The effect of Cornus mas extract consumption on bone biomarkers and inflammation in postmenopausal women: A randomized clinical trial. Phytotherapy research : PTR 2021;35(8):4425-4432 [Pubmed Journal](#)

591. Bezerra AG, Pires GN, Andersen ML, Tufik S, Hachul H. Acupuncture to Treat Sleep Disorders in Postmenopausal Women: A Systematic Review. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM 2015;2015:563236 [Pubmed Journal](#)

592. de Souza KZD, Vale FBC, Geber S. Efficacy of Tribulus terrestris for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 2016;23(11):1252-1256 [Pubmed](#)
593. Delam H, Keshtkaran Z, Shokrpour N, Eidi A, Bazrafshan M-R. The effect of Crocus sativus L. (saffron) herbal tea on happiness in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *BMC complementary medicine and therapies* 2023;23(1):176 [Pubmed Journal](#)
594. Eatemadnia A, Ansari S, Abedi P, Najar S. The effect of Hypericum perforatum on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. *Complementary therapies in medicine* 2019;45:109-113 [Pubmed Journal](#)
595. Farshbaf-Khalili A, Kamalifard M, Namadian M. Comparison of the effect of lavender and bitter orange on anxiety in postmenopausal women: A triple-blind, randomized, controlled clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice* 2018;31:132-138 [Pubmed Journal](#)
596. Gholamrezayi A, Aryaeian N, Rimaz S, Abolghasemi J, Fallah S, Moradi N, et al. The effect of Cornus mas fruit extract consumption on lipid profile, glycemic indices, and leptin in postmenopausal women- A randomized clinical trial. *Phytotherapy research : PTR* 2019;33(11):2979-2988 [Pubmed Journal](#)
597. Ibrahim FM, Ibrahim MM, Abbassinya H, Rostami Cheri F, Nazarpoy Shirehjini S, Farahbod F, et al. The Effect of Dracocephalum Extract on Sleep Quality in Post-Menopausal Women: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Iranian journal of psychiatry* 2022;17(4):455-461 [Pubmed Journal](#)
598. Kamalifard M, Farshbaf-Khalili A, Namadian M, Ranjbar Y, Herizchi S. Comparison of the effect of lavender and bitter orange on sleep quality in postmenopausal women: A triple-blind, randomized, controlled clinical trial. *Women & health* 2018;58(8):851-865 [Pubmed Journal](#)
599. Karimi FZ, Nazari N, Rakhshandeh H, Mazloun SR. The effect of nettle vaginal cream on subjective symptoms of vaginal atrophy in postmenopausal women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2023;285:41-45 [Pubmed Journal](#)
600. Kim M-S, Lim H-J, Yang HJ, Lee MS, Shin B-C, Ernst E. Ginseng for managing menopause symptoms: a systematic review of randomized clinical trials. *Journal of ginseng research* 2013;37(1):30-6 [Pubmed Journal](#)
601. Li J, Fu S-F, Yang Y, An R, Liu H-Y, Mao H-P. Clinical practice of traditional Chinese medicine for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a literature review. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2022;25(6):562-569 [Pubmed Journal](#)
602. Lin W-L, Lin P-Y, Hung Y-C, Hsueh T-P. Benefits of Herbal Medicine on Bone Mineral Density in Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American journal of Chinese medicine* 2020;48(8):1749-1768 [Pubmed Journal](#)
603. Postigo S, Lima SMRR, Yamada SS, dos Reis BF, da Silva GMD, Aoki T. Assessment of the Effects of Tribulus Terrestris on Sexual Function of Menopausal Women. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* 2016;38(3):140-6 [Pubmed Journal](#)
604. Rahimikian F, Rahimi R, Golzareh P, Bekhradi R, Mehran A. Effect of Foeniculum vulgare Mill. (fennel) on menopausal symptoms in postmenopausal women: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 2017;24(9):1017-1021 [Pubmed Journal](#)
605. Refaei M, Karami Z, Kazemi F, Moradkhani S, Masoumi SZ, Jenabi E, et al. Cinnamon potential in alleviating early postmenopause symptoms: a randomized clinical trial. *Menopause (New York, N.Y.)* 2024;31(12):1078-1084 [Pubmed Journal](#)
606. Shabani M, Rezaei A, Badehnoosh B, Qorbani M, Yaseri M, Ramezani R, et al. The effects of Elaeagnus angustifolia L. on lipid and glycaemic profiles and cardiovascular function in menopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *International journal of clinical practice* 2021;75(4):e13812 [Pubmed Journal](#)
607. Shirazi M, Jalalian MN, Abed M, Ghaemi M. The Effectiveness of Melissa Officinalis L. versus Citalopram on Quality of Life of Menopausal Women with Sleep Disorder: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* 2021;43(2):126-130 [Pubmed Journal](#)
608. Sucu C, Çitil ET. The effect of progressive muscle relaxation exercises on postmenopausal sleep quality and fatigue: a single-blind randomized controlled study. *Menopause (New York, N.Y.)* 2024;31(8):669-678 [Pubmed Journal](#)

609. Yaralizadeh M, Abedi P, Najar S, Namjoyan F, Saki A. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas* 2016;84:75-80 [Pubmed Journal](#)
610. Canonico M, Oger E, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2006;4(6):1259-65 [Pubmed](#)
611. Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2011;38(3):567-86 [Pubmed Journal](#)
612. Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, Nesbitt-Hawes E, Budden A, Nguyen K, et al. Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(14):1381-1389 [Pubmed Journal](#)
613. IQWiG. Fezolinetant (vasomotorische Symptome bei Menopause) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1773 2024. [Journal Webseite](#)
614. Comini ACM, Carvalho BM, Moreira MJB, Reis PCA, Colapietro L, Northern J, et al. Safety and Serum Estradiol Levels in Hormonal Treatments for Vulvovaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical breast cancer* 2023;23(8):835-846 [Pubmed Journal](#)
615. Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast cancer research and treatment* 2012;135(2):603-9 [Pubmed Journal](#)
616. Challberg J, Ashcroft L, Laloo F, Eckersley B, Clayton R, Hopwood P, et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. *British journal of cancer* 2011;105(1):22-7 [Pubmed Journal](#)
617. Gaba F, Manchanda R. Systematic review of acceptability, cardiovascular, neurological, bone health and HRT outcomes following risk reducing surgery in BRCA carriers. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* 2020;65:46-65 [Pubmed Journal](#)
618. Ortmann O, Schüler-Toprak S, Kast K, . The risk of endocrine interventions in carriers of a genetic predisposition for breast and gynecologic cancers: recommendations of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2024;150(9):417 [Pubmed Journal](#)
619. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstetrics and gynecology* 2009;113(5):1027-1037 [Pubmed Journal](#)
620. Vermeulen RFM, Beurden MV, Korse CM, Kenter GG. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2017;20(3):212-221 [Pubmed Journal](#)
621. Michaelson-Cohen R, Gabizon-Peretz S, Armon S, Srebnik-Moshe N, Mor P, Tomer A, et al. Breast cancer risk and hormone replacement therapy among BRCA carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2021;148:95-102 [Pubmed Journal](#)
622. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast cancer research and treatment* 2016;155(2):365-73 [Pubmed Journal](#)
623. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).. ationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2. 2022. [Webseite](#)
624. Hasper I, Ventskovskiy BM, Rettenberger R, Heger PW, Riley DS, Kaszkin-Bettag M. Long-term efficacy and safety of the special extract ER 731 of *Rheum rhaponticum* in perimenopausal women with menopausal symptoms. *Menopause (New York, N.Y.)* 2009;16(1):117-31 [Pubmed Journal](#)
625. Heger PW, Hotz D, Kalder M, Kostev K. Association between Extract *Rheum rhaponticum* 731 (ER 731) prescription and subsequent breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2025;212(1):139-148 [Pubmed Journal](#)

626. Heger M, Ventskovskiy BM, Borzenko I, Kneis KC, Rettenberger R, Kaszkin-Bettag M, et al. Efficacy and safety of a special extract of Rheum rhaponticum (ERr 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Menopause (New York, N.Y.) 2006;13(5):744-59 [Pubmed](#)

627. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline Menopause (update). Evidence review. [C] Cardiovascular disease and stroke. 2024. [Webseite](#)

DRAFT