

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

AWMF-Registernummer

015-062

Leitlinienklasse

S3

Stand

Oktober 2018

Version

1.0



AWMF-Registernummer

015-062

Leitlinienklasse

S3

Oktober 2018

Version Oktober 2018

1.0

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

Inhaltsverzeichnis

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

- 8 Verbreitung und Implementierung
- 9 Literaturverzeichnis.....

1 Leitlinieninformationen

1.1 Template-Version

Version 2018-7-1

1.2 Herausgeber

Federführende Fachgesellschaft

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

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Hausvogteiplatz 12

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

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

In Repräsentanz durch die Präsidentin der DGGG

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel

Universität Regensburg

Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

St. Hedwig-Krankenhaus Barmherzige Brüder

Steinmetzstr. 1-3

D-93049 Regensburg

1.3 Zitierweise des Leitlinienreports

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

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

1.4 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

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

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

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

1.5 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Langtext
AFC	Antraler Follikel Count
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ALP	Alkalische Phosphate
AMH	Anti-Müller-Hormon
AUC	Area under the curve
BHT	Bioidentische HRT
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CBT	Kognitive Verhaltenstherapie
ccEPT	Kontinuierlich kombinierte EPT
CEE	Konjugierte equine Östrogene
CHM	Chinese herbal medicine
CI	Konfidenzintervall

CMA	Chlormadinonacetat
CPA	Cyproteronacetat
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNG	Dienogest
DRSP	Drospirenon
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogentherapie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HABITS	Hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?
HDL	high density Lipoprotein
HERS	Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormone replacement therapy
HTA	Health Technology Assessment
HWI	Harnwegsinfekt
LDL	low density lipoproteine
LoE	Level of Evidence
MD	Mean difference
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MRT	Magnetresonanztomographie
NET(A)	Norethisteron(acetat)
OAB	overactive bladder
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
POF	premature ovarian failure
POI	Prämatüre Ovarialinsuffizienz
OR	Odds Ratio
QCT	quantitative Computertomographie
QUS	quantitative Ultraschallmessung
RCT(s)	randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
scEPT	Sequenziell kombinierte EPT
SSRI	Selektiver Serotoninwiederaufnahmehemmer

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

2 Geltungsbereich und Zweck

2.1 Patientenzielgruppe und Adressaten

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

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

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

2.2 Zielsetzung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.4 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

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

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

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

festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit. Es wurde festgestellt, dass eine geringe Dringlichkeit der Überarbeitung vorliegt. Stand der Aktualisierung dieser Version ist Oktober 2018.

3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1 Koordination und Redaktion

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

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

Leitlinienkoordinator:

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Lehrstuhl der Universität Regensburg

Caritas-Krankenhaus St. Josef

Landshuter Straße 65

93053 Regensburg

fon +49 (941) 782-7511

fax +49 (941) 782-7515

www.caritasstjosef.de

olaf.ortmann@klinik.uni-regensburg.de

2. Leitlinienkoordinatorin:

PD Dr. med. Elisabeth C. Inwald

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Lehrstuhl der Universität Regensburg

Caritas-Krankenhaus St. Josef

Landshuter Straße 65

93053 Regensburg

fon +49 (941) 782-7511

fax +49 (941) 782-7515

www.caritasstjosef.de

elisabeth.inwald@klinik.uni-regensburg.de

Redaktion Ansprechpartnerin:

Anja Murrer

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Lehrstuhl der Universität Regensburg

Caritas-Krankenhaus St. Josef

Landshuter Straße 65

93053 Regensburg

fon +49 (941) 782-7511

fax +49 (941) 782-7515

www.caritasstjosef.de

amurrer@caritasstjosef.de

Journalistische Anfragen sind an den 1.2 Herausgeber oder alternativ an die
Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. dieser Leitlinie zu richten.

Leitlinienbeauftragter der DGGG

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

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

Leitlinienbeauftragter der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

Leitlinienbeauftragter der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Leitliniensekretariat der Leitlinienprogramme der DGGG, OEGGG und SGGG

Dr. med. Paul Gaß, Christina Fuchs

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

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

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

fk-dggg-leitlinien@uk-erlangen.de

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

3.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB)
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
D·A·CH-Gesellschaft Herz-Kreislauf-Prävention
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Angiologie/Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

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

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)

Deutsche Gesellschaft für Pharmakologie (DGP)

Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)

Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Menopause Gesellschaft (DMG)

Dachverband Osteologie (DVO)

European Menopause and Andropause Society (EMAS)

Frauenselbsthilfe nach Krebs

Gesellschaft für Phytotherapie (GPT)

International Menopause Society (IMS)

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

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

3.3 Gesamte Leitliniengruppe mit Funktion, Stimmberechtigung und aktivem Zeitraum

Tabelle 2: Beteiligte Leitlinienautoren/innen:

Autor/in Mandatsträger/in			Funktion, Zeitraum			DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr.	med.	C.	Steuergruppe,	nicht	stimm-	BVF

Autor/in Mandatsträger/in	Funktion, Zeitraum	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF- Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Albring,	berechtigt, 2015 - 2018	
Prof. Dr. E. Baum	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DEGAM
Dr. med. M. Beckermann	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGPFG
Prof. Dr. K. Bühling	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	D·A·CH
Prof. Dr. G. Emons	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGGG
Prof. Dr. T. Gudermann	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGP
Prof. Dr. P. Hadji	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DVO
Prof. Dr. B. Imthurn	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	SGGG
PD Dr. med. E.C. Inwald	2. Leitlinienkoordinatorin, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2018	2. Leitlinienkoordinatorin
Prof. Dr. L. Kiesel	Mandatsträger, Steuergruppe, stimmberechtigt, 2015 - 2018	DMG
Prof. Dr. D. Klemperer	Experte, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2018	Experte, Risikokommunikation
Dr. Petra Klose	Mandatsträgerin in Vertretung von Prof. Langhorst, stimmberechtigt, 2017 – 2018	GPT
Dr. med. K. König	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	BVF
Prof. Dr. S. Krüger	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGPPN
Prof. Dr. J. Langhorst	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	GPT
Prof. Dr. M. Leitzmann	Experte, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2018	Experte, Epidemiologie
Prof. Dr. A. Ludolph	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGN
Prof. Dr. D. Lüftner	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGHO
Frau D. Müller	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2018	Frauenselbsthilfe nach Krebs
Prof. Dr. J. Neulen	Mandatsträger,	DGGEF

Autor/in Mandatsträger/in	Funktion, Zeitraum	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF- Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
	stimmberechtigt, 2016 - 2018	
Dr. med. M. Nothacker	Moderatorin, nicht stimmberechtigt, 2015 - 2016	AWMF
Prof. Dr. O. Ortmann	Leitlinienkoordinator, nicht stimmberechtigt, 2015 - 2018	Leitlinienkoordinator, federführender Leitlinienautor
Prof. Dr. E. Petri	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	AGUB
Dr. med. H. Prautzsch	Mandatsträger in Vertretung von Frau Prof. Baum, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DEGAM
Prof. Dr. F. Regitz-Zagrosek	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGK
Dr. med. K. Schaudig	Expertin, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2018	Expertin, Gynäkologische Endokrinologie
Prof. Dr. F. Schütz	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGS
Dr. med. A. Schwenkhagen	Expertin, nicht stimmberechtigt, 2016 - 2018	Expertin, Gynäkologische Endokrinologie
Prof. Dr. T. Strowitzki	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGE
Prof. Dr. P. Stute	Mandatsträgerin, Steuergruppe, stimmberechtigt, 2015 - 2018	EMAS
Prof. Dr. B.-M. Taute	Mandatsträgerin, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGA
Prof. Dr. C. Tempfer	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	AGO
Prof. Dr. C. von Arnim	Mandatsträgerin in Vertretung von Herrn Prof. Ludolph, stimmberechtigt, 2016 - 2018	DGN
Prof. Dr. L. Wildt	Mandatsträger, stimmberechtigt, 2016 - 2018	OEGGG
Prof. Dr. E. Windler	Mandatsträger, Steuergruppe, stimmberechtigt, 2015 - 2018	DGIM

3.4 Themenkomplexe und Arbeitsgruppen

Tabelle 3: Themenkomplexe und Arbeitsgruppen

Titel der Arbeitsgruppe	Leiter der Arbeitsgruppe	Mitarbeiter der Arbeitsgruppe
AG 1: Diagnostik und therapeutische Interventionen bei peri- und postmenopausalen Frauen	Dr. med. M. Beckermann	Dr. med. K. Schaudig Dr. med. A. Schwenkhagen Prof. Dr. med. C. Tempfer Prof. Dr. med. J. Langhorst
AG 2: Urogynäkologie	Prof. Dr. med. E. Petri	Dr. med. K. König
AG 3: Kardiovaskuläre Erkrankungen	Prof. Dr. med. E. Windler	Prof. Dr. med. B.-M. Taute Prof. Dr. med. E. Baum Prof. Dr. med. B. Imthurn Prof. Dr. med. K. Bühling Prof. Dr. med. J. Neulen
AG 4: Osteoporose	Prof. Dr. med. P. Hadji	Prof. Dr. med. E. Baum Prof. Dr. med. D. Lüftner Fr. D. Müller
AG 5: Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen	Prof. Dr. med. C. von Arnim	Prof. Dr. med. S. Krüger Prof. Dr. med. C. Tempfer
AG 6: HRT und Krebsrisiko	Prof. Dr. med. O. Ortmann	Prof. Dr. med. G. Emons Prof. Dr. med. F. Schütz Prof. Dr. med. L. Kiesel Prof. Dr. med. C. Tempfer
AG 7: Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)	Prof. Dr. med. T. Strowitzki	Prof. Dr. med. Petra Stute
AG 8: Andere Erkrankungen	Prof. Dr. med. J. Neulen	Prof. Dr. med. S. Krüger Prof. Dr. med. E. Baum
AG 9: Substanzen, Darreichungsformen, Pharmakologie	Prof. Dr. med. T. Gudermann	
AG 10: Patientinneninformation	Prof. Dr. med. O. Ortmann	Prof. Dr. med. D. Klemperer

3.5 Methodische Begleitung

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

3.6 Patientinnenbeteiligung

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

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

4 Fragestellungen und Gliederung

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

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

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

Diagnostik und therapeutische Interventionen bei peri- und postmenopausalen Frauen

1. Aufgrund welcher diagnostischer Parameter werden die Peri- und Postmenopause diagnostiziert?
2. Welche peri- und postmenopausalen Symptome werden von Frauen berichtet und wie häufig sind diese in den verschiedenen Lebensphasen, welche Faktoren beeinflussen sie?
3. Welches sind die Informationsbedürfnisse peri- und postmenopausaler Frauen?

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

Urogynäkologie

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

Osteoporose

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

Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen

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

HRT und Krebsrisiko

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

Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)

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

Andere Erkrankungen

- 23. Verändert eine HRT das Risiko von Gallenwegserkrankungen?

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

5 Methodik

5.1 Evidenzbasierung

5.1.1 Systematische Literaturrecherchen

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

NGC Recherche 13.04.2016						
Verwendete Schlagwörter						
Treatment or Intervention: Keyword: 'menopause or menopausal' and 'hormone therapy'						
Publikationsjahr: 2013, 2014, 2015, 2016						
Geschlecht der Zielpopulation: Female						
Ergebnis						
	Titel	Organisation	Datum Publikation	Ausschlussgrund*	Endnote-referenz	Volltext vorhanden
	Menopause: diagnosis and management. 2015 Nov 12. NGC:010829	National Collaborating Centre for Women's and Children's Health - National Government Agency [Non-U.S.].	2015		EN	Volltext
siehe GIN	Management of menopausal symptoms. 2001 Jun (revised 2014 Jan). NGC:010193	American College of Obstetricians and Gynecologists - Medical Specialty Society.	2014		EN	Volltext
siehe GIN	Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. 1996 (revised 2013 Jan 1). NGC:009371	U.S. Preventive Services Task Force - Independent Expert Panel.	2013		EN	Volltext
	Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. 2007 May (revised 2013 Sep). NGC:010045	The North American Menopause Society - Nonprofit Organization.	2013	Indikation		
	Diagnosis and treatment of headache. 1998 Aug (revised 2013 Jan). NGC:009625	Institute for Clinical Systems Improvement - Nonprofit Organization.	2013	Indikation		
	ACR Appropriateness Criteria® local-regional recurrence (LRR) and salvage surgery—breast cancer. 1996 (revised 2013). NGC:010174	American College of Radiology - Medical Specialty Society.	2013	Indikation		
	(1) American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer. (2) Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. 2002 Aug 1 (revised 2010 Aug 10; addendum released 2014 Jul 20). NGC:010524	American Society of Clinical Oncology - Medical Specialty Society.	2014	Indikation		
	Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. 2013 May. NGC:009905	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - Medical Specialty Society.	2013	Indikation		
	Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. 2003 Apr (revised 2015 May). NGC:010803	Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.].	2015	Indikation		
	Optimal systemic therapy for early female breast cancer. 2014 Sep 30. NGC:010700	Program in Evidence-based Care - State/Local Government Agency [Non-U.S.].	2014	Indikation		
	ACR Appropriateness Criteria® role of adjuvant therapy in the management of early stage cervical cancer. 2011 (revised 2014). NGC:010466	American College of Radiology - Medical Specialty Society.	2014	Indikation		
	Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. 2006 (revised 2014 Oct). NGC:010719	The Endocrine Society - Professional Association.	2014		EN	Volltext
	Follow-up care for early-stage breast cancer. 2013 May. NGC:010374	CancerControl Alberta - State/Local Government Agency [Non-U.S.].	2013	Indikation		
	Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. 2013 Dec. NGC:010308	The Endocrine Society - Professional Association.	2013	Indikation		
	Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. 1998 Oct (revised 2013 Sep). NGC:010022	Scottish Intercollegiate Guidelines Network - National Government Agency [Non-U.S.].	2013	Indikation		
	Familial breast cancer: classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. 2004 May (revised 2013 Jun). NGC:009952	National Collaborating Centre for Cancer - National Government Agency [Non-U.S.].	2013	Indikation		
	Diagnosis and treatment of osteoporosis. 2002 Aug (revised 2013 Jul). NGC:010082	Institute for Clinical Systems Improvement - Nonprofit Organization.	2013	Indikation		
	ACR Appropriateness Criteria® abnormal vaginal bleeding. 1996 (revised 2014). NGC:010459	American College of Radiology - Medical Specialty Society.	2014	Indikation		
	Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. 2014 May. NGC:010288	American Heart Association - Professional Association; American Stroke Association - Disease Specific Society.	2014	Indikation		
	Medications for risk reduction of primary breast cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. 2002 Jul (revised 2013 Nov 19). NGC:010056	U.S. Preventive Services Task Force - Independent Expert Panel.	2013	Indikation		
	ACR Appropriateness Criteria® metastatic epidural spinal cord compression and recurrent spinal metastasis. 2014. NGC:010671	American College of Radiology - Medical Specialty Society.	2014	Indikation		
	ACR Appropriateness Criteria® breast pain. 2014. NGC:010682	American College of Radiology - Medical Specialty Society.	2014	Indikation		
	Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. 2004 Feb (revised 2013 Feb). NGC:009633	National Collaborating Centre for Women's and Children's Health - National Government Agency [Non-U.S.].	2013	Indikation		
	2013 UK national guideline for consultations requiring sexual history taking. 2007 Jan (revised 2013). NGC:009983	British Association for Sexual Health and HIV - Medical Specialty Society.	2013	Indikation		
	U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. 2013 Jun 21. NGC:010183	Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.].	2013	Indikation		
	Prevention and management of obesity for adults. 2004 Nov (revised 2013 May). NGC:009898	Institute for Clinical Systems Improvement - Nonprofit Organization.	2013	Indikation		
	ACR Appropriateness Criteria® follow-up of Hodgkin lymphoma. 1999 (revised 2014). NGC:010469	American College of Radiology - Medical Specialty Society.	2014	Indikation		
	Lymphoma. 2012 Sep (revised 2013 Apr). NGC:010256	CancerControl Alberta - State/Local Government Agency [Non-U.S.].	2013	Indikation		
			*Entspricht nicht den Selektionskriterien für Indikation: Beschwerden in der Peri- und Postmenopause und Intervention: Hormontherapie			

*Entspricht nicht den Selektionskriterien für
Indikation: Beschwerden in der Peri- und Postmenopause und
Intervention: Hormontherapie

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

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

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

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



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

Stand: 28.04.2016

Gutachter 1

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

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

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

29	Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.	☐	☐	x	☐
----	---	--------------------------	--------------------------	---	--------------------------

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

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

Gutachter 2

Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI)

Fassung 2005/2006 + Domäne 8 (2008) - Kurzversion, Teil 1 von 3

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

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

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

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

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

Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck

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

Maximale Punktzahl: 24, minimale Punktzahl: 6

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

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

Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen

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

Maximale Punktzahl: 32, minimale Punktzahl: 8

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

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

Domäne 3: Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung

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

Maximale Punktzahl: 56, minimale Punktzahl: 14

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

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

Domäne 4: Klarheit und Gestaltung

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

Maximale Punktzahl: 32, minimale Punktzahl: 8

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

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

Domäne 5: Generelle Anwendbarkeit

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

Maximale Punktzahl: 24, minimale Punktzahl: 6

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

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

Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit

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

Maximale Punktzahl: 16, minimale Punktzahl: 4

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

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

Domäne 7: Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem

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

Maximale Punktzahl: 48, minimale Punktzahl: 12

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

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

Übersicht standardisierte Domänenwerte

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

Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Intervention

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

Stand: 07.03.2017

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

Inhaltsverzeichnis der Quelleitlinie

1	ALLGEMEINE INFORMATIONEN.....	5
2	AUFGRUND WELCHER DIAGNOSTISCHEN PARAMETER WERDEN DIE PERI- UND POSTMENOPAUSE DIAGNOSTIZIERT?	5
2.1	Diagnose der Perimenopause bei prämenopausalen Frauen	5
2.2	Diagnose der Perimenopause bei postmenopausalen Frauen.....	7
2.3	Diagnose der Perimenopause bei allen andern Frauen	9
3	WELCHE PERI- UND POSTMENOPAUSALEN SYMPTOME WERDEN VON FRAUEN BERICHTET UND WIE HÄUFIG SIND DIESE IN DEN VERSCHIEDENEN LEBENSPHASEN, WELCHE FAKTOREN BEEINFLUSSEN SIE?	11
4	WELCHES SIND DIE INFORMATIONSBEDÜRFNISSE PERI- UND POSTMENOPAUSALER FRAUEN?	12
5	WELCHE WIRKUNGEN HABEN DIE ZUR VERFÜGUNG STEHENDEN INTERVENTIONEN AUF PERI- UND POSTMENOPAUSALE BESCHWERDEN?	16
5.1	Ergebnisse für die Outcomes Niedergeschlagenheit, Angst, muskuloskelettale Symptome und Häufigkeit des Sexualverkehrs	17
5.2	Urogentiale Athrophie	29
5.3	Start und Stop der HRT	37
6	BEEINFLUSST DIE HT DIE VULVOVAGINALE ATROPHIE?	41
7	SIND LOKAL ANGEWANDTE OESTROGENE EBENFALLS EINE FORM DER HRT?... 42	42
8	BEEINFLUSST DIE HT DIE ENTSTEHUNG EINER HARNINKONTINENZ? BEEINFLUSST DIE HT EINE BESTEHENDE HARNINKONTINENZ?	42
9	SIND EINE ORALE HT BZW. EINE VAGINALE ET FÜR DIE PRÄVENTION VON REZIDIVIERENDEN HARNWEGSINFEKTEN GEEIGNET?	43
10	WIE SOLL DIE EFFECTIVITÄT UND SICHERHEIT DER HT GEPRÜFT WERDEN?.....	43
10.1	Venöse Thromboembolien	43
10.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen	45
10.3	Entwicklung von Diabetes Typ 2	52
10.4	Management von Diabetes Typ 2 – Kontrolle des Blutzuckers	56
10.5	Brustkrebs	60
10.6	Osteoporose	61
10.7	Demenz	75
10.8	Verlust von Muskelmasse (Sarkopenie)	82
11	HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS RISIKO FÜR OSTEOPOROSE- ASSOZIIERTE FRAKTUREN?	84
12	HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS RISIKO FÜR KORONARE HERZKRANKHEIT?	84

13 HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS RISIKO FÜR ZEREBROVASKULÄRE ERKRANKUNGEN?	84
14 HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS RISIKO VENÖSER THROMBOSEN UND LUNGENEMBOLIEN (VTE)?	84
15 VERÄNDERT EINE HT DAS RISIKO VON GALLENWEGSERKRANKUNGEN?	84
16 HAT EINE HT EINFLUSS AUF DIE KOGNITION?	84
17 HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS RISIKO VON DEMENZEN?	84
18 HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS MAMMAKARZINOMRISIKO?	84
19 HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS ENDOMETRIUMKARZINOMRISIKO?	85
20 HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS OVARIALKARZINOMRISIKO?	85
21 HAT EINE HT EINEN EFFECT AUF DAS RISIKO KOLOREKTALER KARZINOME? ...	85
22 BEEINFLUSST EINE HT NACH MAMMAKARZINOM DAS REZIDIVRISIKO/GESAMTÜBERLEBEN?	85
23 BEEINFLUSST EINE HT NACH GENITALKARZINOM DAS REZIDIVRISIKO/GESAMTÜBERLEBEN?	85
24 BEEINFLUSST EINE HT NACH KOLOREKTALEN UND ANDEREN KARZINOMEN DAS REZIDIVRISIKO/GESAMTÜBERLEBEN?	85
25 IST EINE HT BEI PRÄMATURER OVARIALINSUFFIZIENZ INDIZIERT?	85
26 WIE IST DIE EFFECTIVITÄT UND SICHERHEIT EINER HT IM VERGLEICH ZU ORALEN KONTRAZEPTIVA?	86

1 Allgemeine Informationen

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

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

2.1 Diagnose der Perimenopause bei prämenopausalen Frauen

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

Tabelle 1: Diagnosis of perimenopause in premenopausal women

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

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

2.2 Diagnose der Perimenopause bei postmenopausalen Frauen

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

Tabelle 2: Diagnosis of perimenopause in postmenopausal women

Parameter	Anzahl Studien	Anzahl Patientinnen	GRADE	Reference
Alter				
< 45	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
< 50	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
< 55	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
< 60	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
Vasomotorische Symptome				
Derzeit Hitzewallungen	n=1	n=282	Moderat	El Shafie 2011
Hitzewallungen innerhalb der letzten zwei Wochen	n=3	n=1657	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999, Punyahotra 1997
Hitzewallungen innerhalb der letzten 12 Monate	n=1	n=2669	Moderat	Brown 2002
Hitzewallungen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1619	Sehr niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1924	Moderat	Maartens 2001
Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=121	Moderat	Punyahotra 1997
Nachtschweiß innerhalb der letzten 4 Wochen	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
Nachtschweiß innerhalb der 12 Monate	n=1	n=2669	Moderat	Brown 2002
Nachtschweiß (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1619	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1924	Moderat	Maartens 2001
Kalter Schweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=2	n=1536	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999
Derzeit Hitzewallungen oder Nachtschweiß	n=2	n=6180	Niedrig	Blümel 2012, Chuni and Sreemareddy 2011
Derzeit starke Hitzewallungen oder Nachtschweiß	n=1	n=5718	Moderat	Blümel 2012
Hitzewallungen oder Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=5911	Moderat	Gold 2000
Hitzewallungen oder Nachtschweiß innerhalb der letzten 4 Wochen	n=1	n=3135	Moderat	Williams 2008
Herzklopfen innerhalb der letzten 2 Wochen	n=4	n=7568	Moderat	Dennerstein 1993, Gold 2000, Ho 1999, Punyahotra 1997

Herzklopfen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=1619	Niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=1924	Moderat	Maartens 2001
Endokrine Tests				
Inhibin A: Schnittpunkt nicht nachweisbar	n=1	n=82	Moderat	Burger 1998
Inhibin B: Schnittpunkt nicht nachweisbar	n=1	n=82	Moderat	Burger 1998
n: Anzahl				
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 16.				

2.3 Diagnose der Perimenopause bei allen andern Frauen

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

Tabelle 3: Diagnosis of perimenopause in all other women

Parameter	Anzahl Studien	Anzahl Patientinnen	GRADE	Reference
Alter				
Keine Evidenz identifiziert				
Vasomotorische Symptome				
Derzeit Hitzewallungen	n=1	n=479	Moderat	El Shafie 2011
Hitzewallungen innerhalb der letzten zwei Wochen	n=3	n=3358	Sehr niedrig	Dennerstein 1993, Ho 1999, Punyahotra 1997
Hitzewallungen innerhalb der letzten 12 Monate	n=1	n=8236	Moderat	Brown 2002
Hitzewallungen (Zeit nicht spezifiziert)	n=1	n=2354	Sehr niedrig	Chompootweep 1993
	n=1	n=2450	Moderat	Maartens 2001
Nachtschweiß innerhalb der letzten 2 Wochen	n=1	n=248	Moderat	Punyahotra 1997

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

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

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

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

Tabelle 4: Peri- und postmenopausale Symptome

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

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

4 Welches sind die Informationsbedürfnisse peri- und postmenopausaler Frauen?

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

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

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

	Can I have children during menopause? What effect does menopause have on my body? Who do I talk to about sexuality issues?		
Wahrgenommene Symptome der Menopause			
n=114	Percentage of 114 women who wanted the following advice topics recommended to doctors: Topics which women felt should be Risk of breast cancer: 77% Medication: 73% Osteoporosis: 69% Prevention of heart disease: 58% Insomnia: 54% Living with medical uncertainty: 54% Genitourinary symptoms: 50% included in guidelines for menopause counselling (ranked by popularity) %:	Moderate quality	Connelly 1999
n=161	N (%) of 161 women who found knowing the following valuable: Physical and emotional changes at menopause: 19 (12%) Risk factors for heart disease: 10 (6%)	Very low quality	Mahon 2000
n=165	Women felt they needed information on more than the 'core' symptoms of menopause (change in menstrual pattern, hot flushes, vaginal dryness, urinary incontinence). They would like HPs to give them information on memory loss, changes in skin, 'feeling blue', tender breasts, metallic taste, hot feet, burning head, mental lapses, formication ('bugs crawling'), chills, shape-changing, weight-gain, moodiness ('hating your husband'), change in libido and muscle pain (including waist).	Moderate quality	Mingo 2000
n=24	How do I manage symptoms? What does a hot flush feel like? What effect does menopause have on my body?	Low quality	Thewes 2003
n=23	Women needed to have known that their oestrogen would fluctuate and they might have menopausal symptoms following (surgical menopause) as none were told this.	Moderate quality	Hallowell 2000

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

n=31	Women wanted information from their doctors about incontinence as it was embarrassing to bring it up.	Low quality	Alfred . 2006
n=665	Questions women wanted their HCP to answer: When will periods end with HRT? Why do I feel so lousy when I'm taking hormones? What does one believe with all the conflicting reports one hears? Will all my questions be answered?	Low quality	Clinkingbeard 1999
HRT: Vorteile, Risiken und Dauer der Behandlung			
n=31	Which treatments can be combined (e.g. complementary and conventional): 1=2 (0.5); 2=1 (0.2); 3=11 (2.7); 4=49 (12.0); 5=344 (84.5)	Low quality	Alfred 2006
n=148	Women needed information that was clear and not contradictory: <i>"You hear such divergent opinions"</i>	Very low quality	Fox-Young 1995
n=161	N (%) of 161 women who found knowing the following valuable: Risks of HRT: 45 (71%) Benefits of HRT: 54 (35%) Expected tests at menopause: 29 (19%) Risk factors for breast cancer: 24 (15%)	Very low quality	Mahon 2000
n=165	Women found it helpful to have a gynaecologist who gave information about coming off HRT. Some did not give information on discontinuing and some did.	Moderate quality	Mingo 2000
n=24	Women who had had total hysterectomies felt their doctors had not prepared them for menopause beforehand: <i>"I was very angry about the lack of preparation for the (menopausal) changes I experienced after my operation"</i>	Low quality	Thewes 2003
n=23	Women needed to have known how long to take HRT for (some HCPs did not know this). They would also like to have been informed of the likely cost of prescriptions for HRT as money was an issue and they had assumed it would be free. Although most women (with surgical menopause) were informed that they would have to take HRT following surgery, many said this was the only information they received: <i>"My information from the hospital was about the operation ...it just tells you</i>	Moderate quality	Hallowell 2000

	<i>what it does. That was it. It didn't say - it said a bit about, you will be given HRT, and that was it."</i> Only 1 woman recalled being given a choice about the different forms of HRT.		
	37% of women wanting information would like to have known the long term effects of HRT, and 26% would have liked information about the optimal duration of therapy. When asked what worries about HRT they had (in an information-receiving context), 2% said weight gain. No other specific worries were mentioned.	Low quality	Roberts 1991
Selbstmanagement-Strategien			
n=413	Women wanted comprehensive information on self-management practices; alternative options; acknowledgement of therapy risks and referral to reliable sources.	Very low quality	Armitage 2007
n=121	<i>"I learnt that we do not have to leave everything up to the doctor";</i> <i>"It is very important to start working with ourselves: taking care, exercising. (If) we are not aware of this we will always continue living for others."</i>	Moderate quality	Doubova 2012
n=165	23/155 (15%) of surveyed women thought self-management strategies were important to have known.	Moderate quality	Mingo 2000
n=7	Information women thought important: Lifestyle changes they could make to manage symptoms, and facts that empowered them to make choices.	Moderate quality	Theroux 2007
n=20	A proportion of women cited "themselves" as their main source of information.	Moderate quality	Wathen 2006
n=30	Women wanted the information to make the decision for themselves. A woman with local oestrogen implanted during oophorectomy had to delay decision-making by 6 months.	Low to moderate quality	Walter 2004
n=23	Women wanted the information to make the decision for themselves.	Moderate quality	Hallowell 2000
Nicht-hormonelle Behandlung			
n=31	Women wanted information from their doctors on 'natural' treatments	Low quality	Alfred 2006
n=413	Relevance of the following information, n(%): 1 – 5 on Likert scale: Not important (1) - very important (5): Which treatments relate to which symptoms: 1=0 (0%); 2=0 (0%); 3=7 (1.7%); 4=40 (9.9%); 5=358 (88.4%) How a therapy works: 1=3 (0.7%); 2=5 (1.2%); 3=32 (7.8); 4=99 (24.2); 5=270 (66.0)	Very low quality	Armitage 2007

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

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

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

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

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Oestrogen	Placebo	Relative	Absolute		
Anxiety: final score (follow-up mean 2 months; measured with: Hamilton Anxiety Score; Better indicated by lower values)						
1	17	17	-	MD 0.2 higher (2.88 lower to 3.28 higher)	Very low	Thomson 1977
Anxiety: change in scores from baseline, measured by Greene Scale (Estradiol 50 mcg/day), 13-wk (Better indicated by lower values)						
1	113 MD (CI): -2.56 (not reported)	108 MD (CI): -1.94 (not reported)	-	Significant difference p<0.002	Moderate	Speroff 2003
Anxiety: change in scores from baseline, measured by Greene Scale (Estradiol 100 mcg/day), 13-wk (Better indicated by lower values)						
1	112 MD (CI): -2.86 (not reported)	108 MD (CI): -1.94 (not reported)	-	Significant difference p<0.002	Moderate	Speroff 2003
Anxiety: prevalence of self-reported anxiety after intervention						
1	3/14 (21.4%)	7/19 (36.8%)	RR 0.58 (0.18 to 1.86)	155 fewer per 1000 (from 302 fewer to 317 more)	Very low	Hachul 2008
Low mood: final score measured by various scales (Better indicated by lower values)						
2	33	35	-	SMD 0.54 lower (2.09 lower to 1.01 higher)	Very low	Schmidt 2000, Thomson 1977
Low mood: final score measured by Montgomery-Asberg scale, 4-wk (Better indicated by lower values)						
1	25	25	-	MD 2.08 lower (4.95 lower to 0.79 higher)	Low	De, NovaeSoares 2001
Low mood: final score measured by Montgomery-Asberg scale, 8-wk (Better indicated by lower values)						
1	25	25	-	MD 5.12 lower (7.97 to 2.27 lower)	Low	De, NovaeSoares 2001
Low mood: final score measured by Montgomery-Asberg scale, 12-wk (Better indicated by lower values)						

Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

1	25	25	-	MD 7.74 lower (10.89 to 4.59 lower)	Moderate	De, NovaeSoares 2001
Anxiety/low mood: mood changes measured by Women's Health Questionnaire (WHQ), 2-yr, Estradiol 150 mcg/d (Better indicated by lower values)						
1	114	118	-	MD 1.1 higher (1.92 lower to 4.12 higher)	Moderate	Nielsen 2006
Anxiety/low mood: mood changes measured by WHQ, 2-yr, Estradiol 300 mcg/d (Better indicated by lower values)						
1	103	118	-	MD 3.5 higher (0.5 to 6.5 higher)	Low	Nielsen 2006
Low mood: mean changes measured by Hamilton Low mood scale, 8-wk (Better indicated by lower values)						
1	31	26	-	MD 2.4 higher (0.17 to 4.63 higher)	Low	Morrison 2004
Low mood: mean changes measured by Centre Epi studies Low mood scale, 8-wk (Better indicated by lower values)						
1	31	26	-	MD 2.4 higher (0.97 lower to 5.77 higher)	Low	Morrison 2004
Low mood: mean changes from baseline measured by Greene Scale, 13-wk, Estradiol 50 mcg/d (Better indicated by lower values)						
1	113 (MD: -2.10)	108 (MD: -0.97)	-	Significant difference p<0.002	Moderate	Speroff 2003
Low mood: mean changes from baseline measured by Greene scale, 13-wk, Estradiol 100 mcg/d (Better indicated by lower values)						
1	113 (MD: -1.88)	108 (MD: -0.97)	-	Significant difference p<0.002	Moderate	Speroff 2003
Low mood: prevalence of low mood after intervention						
1	8/14 (57.1%)	13/19 (68.4%)	RR 0.84 (0.48 to 1.44)	109 fewer per 1000 (from 356 fewer to 301 more)	Very low	Hachul 2008
Risk of musculoskeletal symptoms: among those without joint pain present at baseline, 1-year follow-up						
1	522/3261 (16%)	596/3,333 (17.9%)	RR 0.91 (0.81 to 1.01)	3 fewer per 100 (from 7 to 0.1 fewer)	Moderate	Brunner 2010
Risk of musculoskeletal symptoms: among those with joint pain present at baseline, 1-year follow-up						
1	968/1,467 (66%)	1028/1,520 (37.6)	RR 0.98 (0.93 to 1.03)	2 fewer per 100 (from 6 to 1.9 fewer)	Moderate	Brunner 2010
CI: Konfidenzintervall; Epi: epidemiologische; HRT: HRT; mcg: Mikrogramm; MD: Mittlere absolute Abweichung; n/N: Anzahl; RR: Relatives Risiko; wk: week(s) Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015) , Appendices I-K, S. 32 ff.						

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

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

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

No of studies	Anzahl der Patientinnen		Effect		GRADE	Reference
	Tibolone	Placebo/no treatment	Relative (95% CI)	Absolute		
Low mood: final scores (measured with: WHQ scale; 1 year, Better indicated by lower values)						
1	42	44	-	MD 0.42 lower (2.22 lower to 1.38	Low	Polisseni 2013

				higher)		
Anxiety: final scores (measured with: WHQ scale; 1 year, Better indicated by lower values)						
1	42	44	-	MD 0.06 higher (-1.01 lower to 1.13 higher)	High	Polisseni 2013
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere absolute Abweichung; WHQ: The Women's Health Questionnaire						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 36 f.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Testosterone	Placebo/no treatment	Relative (95% CI)	Absolute		
Frequency of satisfying sexual activity: final frequency at endpoint (24 week, Better indicated by higher values)						
1	283	279	-	MD 1.00 higher (0.17 to 1.83 higher)	Low	Simon 2005
Frequency of satisfying sexual activity (4 week, Better indicated by higher values)						
1	254	265	-	Increase of 2.1 episodes vs 0.7, p<0.001	Moderate	Davis 2008
Low mood: final score (measured with: PGWB; Better indicated by lower values)						
1	27	26	-	p = 0.382	Low	Nathorst-Boos 2006

CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere absolute Abweichung; PGWB: Psychological General Well-Being Index

Quelle: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s (2015), Appendices I-K, S. 37.

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Tibolone (2.5 mg)	CEE plus MPA (Oestrogen plus Progestogene)	Relative (95% CI)	Absolute		

Frequency of satisfying sexual activity: final frequency at endpoint (24 week, Better indicated by higher values)						
1	18	18	-	MD 0.39 lower (1.27 lower to 0.49 higher)	Very low	Wu 2001
Frequency of satisfying sexual activity (4 week, Better indicated by higher values)						
1	18	18	-	MD 0.78 lower (1.76 lower to 0.2 higher)	Very low	Wu 2001
CEE: Konjugiertes equines Oestrogen; CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteronacetat Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 38.						

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

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

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	SNRI-desvenlafaxine	SSRI-escitalopram	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (measured with: HAM-A, change at 8 months; Better indicated by lower values)						

1	110	124	-	MD 0.08 lower (1.94 lower to 1.78 higher)	Moderate	Soares 2010
Low mood (measured with: HAMD, change at 8 months; Better indicated by lower values)						
1	110	124	-	MD 0.94 lower (2.29 lower to 0.41 higher)	Low	Soares 2010
CI: Konfidenzintervall; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAMD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere Absolute Abweichung; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 39.						

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

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

Tabelle 14: Tibolone versus oestradiol for the outcome of anxiety

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Tibolone	Oestrogen/Progestogen (E2/NETA)	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety: final scores (measured with: Greene; Better indicated by lower values)						
1	20	20	-	MD 0.57 lower (1.20 lower to 0.06 higher)	Very low	Somunkiran

CI: Konfidenzintervall; E2: Estradiol; MD: Mittlere Absolute Abweichung; NETA: Norethisterone Acetate
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 40.

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

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

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Black cohosh	Oestradiol plus MPA	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (final) (follow-up mean 3 months; measured with: HAD score; range of scores: 0-42; Better indicated by lower values)						
1	31	28	-	MD 0.37 lower (1.97 lower to 1.23 higher)	Low	Zheng 2013
Low mood (final) (follow-up mean 3 months; measured with: HAD score; range of scores: 0-42; Better indicated by lower						

values)						
1	31	28	-	MD 0.62 lower (2.43 lower to 1.19 higher)	Low	Zheng 2013
CI: Konfidenzintervall; HAD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteronacetat Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 41.						

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

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

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Herbal treatment	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (final scores at endpoint 16 weeks) Ginseng/black cohosh/pycogneal (measured with: PGWB, HAMA, Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						

3	330	316	-	SMD 0.93 higher (0.01 higher to 1.86 higher)	Very low	Wiklund 1999, van Die 2009, Yang 2007
Anxiety (change scores at endpoint 12 to 16 weeks) Ginseng/black cohosh/St. John's Wort plus Chaste (measured with: PWGB, HAMD, Greene Climacteric scale; Better indicated by lower values)						
3	258	254	-	SMD 0.48 lower (1.57 lower to 0.62 higher)	Very low	Amsterdam 2009, van Die 2009, Wiklund 1999
Anxiety (mean reduction difference at endpoint 12 months) Black cohosh (measured with: Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
1	21	21	-	MD 0.47 (0.81)	Moderate	Geller 2009
Low mood (final scores at endpoint 16 weeks) Ginseng/black cohosh/black cohosh plus St. John's Wort/pycogneal (measured with: WHQ, Greene Climacteric scale, HAM-D; Better indicated by lower values)						
4	474	459	-	SMD 0.16 higher (0.88 lower to 1.2 higher)	Very low	Wiklund 1999, van Die 2009, Uebelhack 2006, Yang 2007
Low mood (change scores at endpoint 12 to 16 weeks) Ginseng/black cohosh/black cohosh plus St. John's Wort/St. John's Wort plus Chaste (measured with: WHQ, Greene Climacteric scale, HAM-D; Better indicated by lower values)						
4	409	397	-	SMD 0.39 lower (1.13 lower to 0.36 higher)	Very low	Amsterdam 2009, Uebelhack 2006, van Die 2009, Wiklund 1999
CI: Konfidenzintervall; HAD/HAMA: Hamilton-Skala; HAMD: Hamilton-Skala; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteronacetat; PGWB: Psychological General Well-Being Index; WHQ: The Women's Health Questionnaire Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 42 f.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Phytoestrogens	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Low mood (final scores at endpoint 12-16 weeks) Genistein/isoflavones (measured with: Greene Climacteric scale, CES-D scale; Better indicated by lower values)						
2	82	84	-	SMD -0.23 lower (-0.54 lower to 0.07 higher)	Low	Evans 2011, de Sousa-Munoz 2009)

Low mood (change scores at endpoint 12 weeks) Promensil (measured with: Greene Climacteric scale; Better indicated by lower values)						
1	84	85	-	MD 0.4 lower (1.1 lower to 0.2 higher)	Moderate	Tice 2003
Low mood (change scores at endpoint 12 weeks) Rimostil (measured with: Greene Climacteric scale; Better indicated by lower values)						
1	83	85	-	MD 0.1 lower (0.9 lower to 0.7 higher)	Moderate	Tice 2003
Anxiety (change scores at endpoint 12 weeks) Promensil (measured with: Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
1	83	85	-	MD 1.1 lower (1.6 lower to 0.6 higher)	Very low	Tice 2003
Anxiety (change scores at endpoint 12 weeks) Rimostil (measured with: Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
1	82	85	-	MD 0.8 lower (1.3 lower to 0.3 higher)	Low	Tice 2003
Anxiety (final scores at endpoint 12 weeks) Genistein (measured with: Greene Climacteric scale for anxiety; Better indicated by lower values)						
1	42	42	-	MD 1.32 lower (2.54 to 0.1 lower)	Moderate	Evans 2011
Anxiety (mean reduction difference at endpoint 12 months) Red clover (measured with: Greene Climacteric scale ; Better indicated by lower values)						
1	22	21	-	MD 1.64 (0.8)	Moderate	Gller 2009
CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 43 f.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Acupuncture	Sham acupuncture	Relative (95% CI)	Absolute		

Anxiety: final scores (measured with: Greene; Better indicated by lower values)						
1	24	23	-	P= 0.442	Moderate	Bao 2014
CI: Konfidenzintervall						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 45.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Citaloprame	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Anxiety (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-anxiety; 6 week, Better indicated by higher values)-10 mg						
1	54 Mean change score=5.8	28 Mean change score=3.3	-	-	Moderate	Barton 2010
Anxiety (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-anxiety; 6 week, Better indicated by higher values)-20 mg						
1	56 Mean change score=12.9	27 Mean change score=3.3	P <0.01	-	Moderate	Barton 2010
Anxiety (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-anxiety; 6 week, Better indicated by higher values)-30 mg						
1	55 Mean change score=4.1	28 Mean change score=3.3	-	-	Moderate	Barton 2010
Low mood (measured with: mean change scores with Profile of Mood Scale-low mood; 6 week, Better indicated by higher values)-10 mg						
1	54 Mean change score=6.0	28 Mean change score=-0.1	-	-	Moderate	Barton 2010

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

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

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

Tabelle 23: Gabapentin versus placebo for the outcome of anxiety

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Gabapentine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		

Anxiety (measured with: Profile of Mood Scale-anxiety change scores at 12 week; Better indicated by higher values)						
1	30	29	-	MD 1.7 lower (4.32 lower to 0.92 higher)	Moderate	Guttuso 2003
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 46.						

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

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

5.2 Urogentiale Athrophie

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Intervention	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Decrease in vaginal pH (better indicated by lower value) (12 weeks)						
4	293	169	-	MD 0.95 lower (1.19 lower to 0.71 lower)	Moderate	Cano 2012; Karp 2012; Griesser 2012; Dessole 2004
Maturation index (better indicated by higher value) (12 weeks)						
5	436	205	-	MD 17.73 higher (7.66 higher to 27.00 higher)	Very low	Bachmann 2008; Cano 2012; Karp 2012; Griesser 2012; Dessole 2004
Patient assessment of symptom improvement at 12 weeks						
4	123/270 (45.6%)	47/210 (22.4%)	RR 2.23 (1.4 to 3.57)	275 more per 1000 (from 90 more to 575 more)	Low	Eriksen 1992; Griesser 2012; Casper 1999
Assessment of endometrial stimulation at 12 weeks						
2	2/257 (0.78%)	0/122 (0%)	RR 1.28 (0.14 to 12.08)	NC	Moderate	Bachmann 2008; Simon 2008
Breast pain at 12 weeks						
1	0/114 (0%)	1/53 (1.9%)	RR 0.16 (0.01 to 3.78)	16 fewer per 1000 (from 19 fewer to 52 more)	Moderate	Cano 2012
Adverse events at 12 weeks						
2	64/189 (33.9%)	35/132 (26.5%)	RR 1.09 (0.77 to 1.53)	24 more per 1000 (from 61 fewer to 141 more)	Moderate	Cano 2012; Eriksen 1992
Withdrawal due to adverse events at 12 weeks						
8	42/995 (4.2%)	21/658 (3.2%)	RR 1.23 (0.72 to 2.11)	7 more per 1000 (from 9 fewer to 35 more)	Moderate	Bachmann 2008; Bachmann 2009; Cano 2012; Casper 1999; Dessole 2004; Griesser 2012; Simon 2008; Eriksen 1992
Treatment adherence at 12 weeks						
1	19/22 (86.4%)	18/21 (85.7%)	RR 1.01 (0.79 to 1.28)	9 more per 1000 (from 180 fewer to 240 more)	Moderate	Karp 2012
Treatment acceptability at 12 weeks						

2	207/256 (80.9%)	131/200 (65.5%)	RR 1.38 (0.93 to 2.04)	249 more per 1000 (from 46 fewer to 681 more)	Very low	Cano 2012; Griesser 2012
Health related quality of life at 12 weeks						
Keine Evidenz verfügbar						
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; RR: Relatives Risiko						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 50 f.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Oestrogene	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Improvement in vaginal dryness at 12 months' treatment duration						
1	472/560 (84.3%)	143/504 (28.4%)	RR 2.97 (2.57 to 3.43)	559 more per 1000 (from 445 more to 689 more)	Moderate	Simunic 2003
Improvement in dyspareunia at 12 months' treatment duration						
1	265/361 (73.4%)	80/298 (26.8%)	RR 2.73 (2.24 to 3.33)	464 more per 1000 (from 333 more to 626 more)	Moderate	Simunic 2003
Improvement in itching and/or discomfort at 12 months' treatment duration						
1	329/410 (80.2%)	132/361 (36.6%)	RR 2.19 (1.9 to 2.53)	435 more per 1000 (from 329 more to 559 more)	Moderate	Simunic 2003
Endometrial hyperplasia or cancer, confirmed by biopsy, at 12 months' treatment duration						
1	1/205 (0.49%)	0/104 (0%)	RR 1.53 (0.06 to 37.21)	-	Low	Simon 2008
Withdrawal due to adverse effects at 12 months' treatment duration						
1	11/205 (5.4%)	5/104 (4.8%)	RR 1.12 (0.4 to 3.13)	6 more per 1000 (from 29 fewer to 102 more)	Low	Simon 2008
Acceptability of treatment to women at 12 months' treatment duration						

1	700/828 (84.5%)	675/784 (86.1%)	RR 0.98 (0.94 to 1.02)	17 fewer per 1000 (from 52 fewer to 17 more)	Low	Simunic 2003
CI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 52.						

Tabelle 27: Ospemifene versus placebo (short term treatment)

No of studies	Anzahl der Patienten		Effect		GRADE	Reference
	Ospemifene	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Maturation index: Percentage change in Parabasal cells (better indicated by lower value; treatment of less than 1 year)						
60 mg ospemifene						
5	1142	827	-	MD 35.54 lower (41.25 to 29.82 lower)	Low	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; Rutanen, 2003; and Goldstein, 2014
25 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 47.20 lower (75.04 to 19.36 lower)	Very low	Voipio 2002
50 mg ospemifene						
1	7	8	-	MD 97.40 lower (130.09 to 64.71 lower)	Low	Voipio 2002
100 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 64.70 lower (99.52 to 29.88 lower)	Very low	Voipio 2002
200 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 85.30 lower (117.69 to 52.91 lower)	Low	Voipio 2002
Maturation index: Percentage change in Superficial cells (better indicated by higher value; treatment of less than 1 year)						
60 mg ospemifene						
5	1142	827	-	MD 8.33 higher (7.43 to	Very low	Bachmann, 2010;

				9.22 higher)		Portman, 2014; Portman, 2013; Rutanen, 2003; and Goldstein, 2014
25 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 11.40 higher (3.29 to 19.51 higher)	Very low	Voipio 2002
50 mg ospemifene						
1	7	8	-	MD 15.40 higher (3.87 to 26.93 higher)	Very low	Voipio 2002
100 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 18.30 higher (5.02 to 31.58 higher)	Very low	Voipio 2002
200 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 10.10 higher (2.96 to 17.24 higher)	Very low	Voipio 2002
Maturation index: Percentage change in Intermediate cells (treatment of less than 1 year)						
25 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 28.10 lower (55.15 to 1.05 lower)	Very low	Voipio 2002
50 mg ospemifene						
1	7	8	-	MD 24.30 lower (49.20 lower to 0.60 higher)	Very low	Voipio 2002
100 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 26.10 lower (52.18 to 0.02 lower)	Very low	Voipio 2002
200 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 32.20 lower (58.99 to 5.41 lower)	Very low	Voipio 2002
Patient assessment of symptoms improvement: Change in dyspareunia, severity score (60 mg; better indicated by lower value; treatment of less than 1 year)						
2	579	570	-	SMD 0.30 lower (0.39 to 0.21 lower)	Moderate	Bachmann, 2010; and Portman, 2013

Measurement of vaginal pH: Change in vaginal pH (60 mg; better indicated by lower value; treatment of less than 1 year)						
4	1102	787	-	MD 0.87 lower (0.95 to 0.79 lower)	Moderate	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; and Goldstein, 2014
Patient assessment of symptoms improvement: Change in vaginal dryness, severity score (60 mg; treatment of less than 1 year)						
2	436	422	-	SMD 0.20 lower (0.33 lower to 0.06 lower)	Moderate	Bachman 2010; Portman, 2014
Assessment of endometrial stimulation: Change in endometrial thickness from baseline (mm) (treatment of less than one year)						
25 mg ospemifene						
1	8	8	-	MD 0.28 lower (0.78 lower to 0.22 higher)	Very low	Voipio 2002
30 mg ospemifene						
2	322	308	-	MD 0.48 higher (0.30 to 0.66 higher)	Low	Rutanen, 2003 and Bachmann, 2010
50 mg ospemifene						
1	7	8	-	MD 1.53 higher (1.18 lower to 4.24 higher)	Very low	Voipio 2002
60 mg ospemifene						
5	1142	827	-	SMD 0.41 higher (0.20 to 0.63 higher)	Low	Portman, 2013; Portman, 2014; Bachmann, 2010; Goldstein 2014; Rutanen 2003
90 mg ospemifene						
1	40	40	-	MD 0.43 higher (0.10 to 0.76 higher)	Low	Rutanen 2003
100 mg ospemifene						
1	10	10	-	MD 0.45 higher (0.20 lower to 1.10 higher)	Very low	Voipio 2002
200 mg ospemifene						

1	10	8	-	MD 1.25 higher (0.45 to 2.05 higher)	Very low	Voipio 2002
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (25 mg)						
1	8	8	-	No cases	Low	Voipio 2002
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (30 mg)						
1	40	40	-	No cases	Moderate	Rutanen 2003
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (50 mg)						
1	10	10	-	No cases	Moderate	Voipio 2002
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (60 mg)						
4	406	403	-	No cases	Moderate	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; Rutanen, 2003
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (90 mg)						
1	40	40	-	No cases	Moderate	Rutanen 2003
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (100 mg)						
1	10	10	-	No cases	Low	Voipio 2002
Endometrial hyperplasia (treatment of less than one year) (200 mg)						
1	10	10	-	No cases	Low	Voipio 2002
Frequency of adverse events relating to treatment (treatment of less than one year)						
60 mg ospemifene						
3	739	724	RR 1.60 (1.04 - 2.46)	167 more per 1000 (from 11 more to 407 more)	Very low	Bachmann, 2010; Portman, 2014; and Portman, 2013
30 mg ospemifene						
1	276	268	RR 1.26 (1.09 - 4.46)	136 more per 1000 (from 47 more to 1000 more)	Low	Bachmann 2010
Withdrawal due to treatment related adverse events (treatment of less than one year)						
60 mg ospemifene						
4	779	764	RR 1.59 (0.94 - 2.68)	17 more per 1000 (from 2 fewer to 48 more)	Low	Bachmann, 2010; Portman, 2014; Portman, 2013; Rutanen, 2003

30 mg ospemifene						
1	276	268	RR 1.12 (0.54 – 2.31)	6 more per 1000 (from 22 fewer to 64 more)	Very low	Bachmann 2010
CI: Konfidenzintervall; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; pH: Potentia Hydrogenii; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 53 ff.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Ospemifene	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Assessment of endometrial stimulation: Change in endometrial thickness, mm (treatment duration of more than one year)						
30 mg ospemifene						
1	62	49	-	MD (CI): 0.72 (0.00-1.44)	Low	Simon 2013
60 mg ospemifene						
2	432	112	-	SMD (CI): 0.59 higher (0.16-1.02 higher)	Low	Goldstein 2014, Simon, 2013
Endometrial hyperplasia or carcinoma (treatment duration of more than one year)						
30 mg ospemifene						
1	0/62	0/49	-	No cases	Moderate	Simon 2013
60 mg ospemifene						
2	1/432	0/112	RR 0.52 (0.02-12.57)	Not estimable	Very low	Simon, 2013; Goldstein 2014
Frequency of adverse events relating to treatment (treatment duration of more than one year)						
60 mg ospemifene						
2	352/432	69/112	RR 1.16 (1.01 – 1.33)	99 more per 1000 (from 6 more to 205 more)	Low	Goldstein 2014 and Simon, 2013
30 mg ospemifene						
1	38/62	22/49	RR 1.34 (0.93 – 1.94)	153 more per 1000 (from 31 fewer to 422 more)	Low	Simon 2013

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

5.3 Start und Stop der HRT

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Tapered discontinuation	Abrupt discontinuation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Occurrence of menopausal symptoms						
Blatt Kupperman score (at 2 months, during 2 month tapering process)						
1	18	17	-	MD 4.10 lower (from 8.44 lower to 0.24 higher)	Low	Cunha 2010
Blatt Kupperman score (at 4 months, during 4 month tapering process)						
1	19	17	-	MD 4.30 lower (from 8.91 lower to 0.31 higher)	Low	Cunha 2010
Hot flush component of Blatt Kupperman score (at 2 months, during 2 month tapering process)						
1	18	17	-	MD 5.00 lower (from 7.18 lower to 2.82 lower)	Moderate	Cunha 2010
Hot flush component of Blatt Kupperman score (at 4 months, during 4 month tapering process)						

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

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

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

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

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

			between groups.			
Vasomotor Greene Climacteric Score (at 9 months, following 6 month tapering process)						
1	41	50	No significant difference between groups.	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Vasomotor Greene Climacteric Score (at 12 months, following 6 month tapering process)						
1	41	50	No significant difference between groups.	-	Low	Haimov-Kochman 2006
Health related quality of life (at 6 weeks, following tapering over 4 weeks)						
1	45	36	P = 0.50	-	Low	Lindh-Åstrand 2010
Recommencing HRT treatment by 12 months (following tapering over 4 weeks or 6 months)						
2	85	86	RR 1.11 (0.78 to 1.58)	45 more per 1000 (from 90 fewer to 236 more)	Low	Haimov-Kochman 2006, Lindh- Åstrand 2010
CI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 60 ff.						

6 Beeinflusst die HT die vulvovaginale Atrophie?

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

7 Sind lokal angewandte Oestrogene ebenfalls eine Form der HRT?

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

Tabelle 31: Lokal angewendete Oestrogene

Content	Reference
Transdermal oestrogens are absorbed directly into the bloodstream, thus avoiding this first pass metabolism and therefore having less effect on the coagulation factors in the liver.	National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Full Guidance, S. 132.
Different routes and HRT preparations Current use of transdermal oestrogen only HRT RR (95% CI): 0.82 (0.64 to 1.06) Current use of oral oestrogen only HRT RR (95% CI): 1.42 (1.22 to 1.66) Current use of oral oestrogen plus progestin HRT RR (95% CI): 2.07 (1.86 to 2.32)	National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendix H, S. 353.

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

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

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

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

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

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

10.1 Venöse Thromboembolien

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
VTE (current HRT use, oral route)						
7	387/17604	211/16775	RR 1.78 (1.51 to 2.10)	10 more per 1000 (from 6 more to 14 more)	Low	Cherry 2002, Holmberg 2008, Høibraaten 2000, Manson 2013 Nachtigall 1979, Vickers 2007, Whiteman 1999
VTE (oestrogen alone)						
2	142/5823	102/5933	RR 1.42 (1.1 to 1.83)	7 more per 1000 (from 2 more to 14 more)	Low	Cherry 2002, Manson 2013
VTE (oestrogen plus progesterone)						
4	239/10857	107/10444	RR 2.13 (1.70 to 2.67)	12 more per 1000 (from 7 more to 17 more)	Low	Høibraaten 2000, Nachtigall 1979, Manson 2013, Vickers

						2007
VTE (current use of any HRT for 1 year or less)						
1	22/2196	3/2189	RR 7.31 (2.19 to 24.39)	9 more per 1000 (from 2 more to 32 more)	Moderate	Vickers 2007
VTE (current use of any HRT for between 1 and 5 years)						
4	19/1508	7/971	RR 2.12 (0.90 to 4.99)	8 more per 1000 (from 1 fewer to 29 more)	Low	Cherry 2002, Holmberg 2008, Høibraaten 2000, Whiteman 1999
VTE (current use of any HRT for over 5 years)						
2	346/13900	201/13615	RR 1.68 (1.42 to 2.00)	10 more per 1000 (from 5 more to 13 more)	Moderate	Manson 2013, Nachtigall 1979
VTE (oestrogen plus progesterone, women aged 50-59 years at baseline)						
1	32/2837	13/2683	HR 2.27 (1.19 to 4.33)	6 more per 1000 (from 1 more to 16 more)	Low	Manson 2013
VTE (oestrogen alone, women aged 50-59 years at baseline)						
1	20/1639	15/1674	HR 1.37 (0.70 to 2.68)	3 more per 1000 (from 3 fewer to 15 more)	Very low	Manson 2013
VTE (time since menopause (oestrogen plus progesterone, < 10 years)						
1	33/2758	10/2694	HR 3.4 (1.6-7.2)	9 more per 1000 (from 2 more to 23 more)	Moderate	Canonico 2014
VTE (timesince menopause (oestrogen alone, < 10 years)						
1	9/817	8/802	HR 1.1 (0.4-2.9)	1 more per 1000 (from 6 fewer to 19 m)	Very low	Canonico 2014
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko; VTE: Venöse Thromboembolie Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 63 f.						

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

No of studies	GRADE
42	9 x Moderate, 33 x Low to very low

Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 65 ff.

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

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

10.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo/ No HRT	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
CHD (Women aged 45-58 years, 10-year follow-up)						
1	16/502	33/504	HR 0.48 (0.26-0.87)	8 fewer per 1000 (from 11 fewer to 2 fewer)	Low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 50-58 years, 10-year follow-up)						
	N/R	N/R	HR 0.63 (0.29-1.36)	6 fewer per 1000 (from 11 fewer to 5 more)	Very low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 45-49 years, 10-year follow-up)						
1	N/R	N/R	HR 0.35 (0.13-0.89)	10 fewer per 1000 (from 13 fewer to 2 fewer)	Low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 45-58 years, total 16-year follow-up, 6 -year post-intervention)						

1	33/502	53/504	HR 0.61 (0.39-0.94)	6 fewer per 1000 (from 9 fewer to 1 fewer)	Low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 50-58 years, total 16-year follow-up, 6-year post-intervention)						
1	N/R	N/R	HR 0.68 (0.38-1.21)	5 fewer per 1000 (from 9 fewer to 3 more)	Low	Schierbeck 2012
CHD (women aged 45-49 years, total 16-year follow-up, 6-year post-intervention)						
1	N/R	N/R	HR 0.55 (0.29-1.05)	7 fewer per 1000 (from 11 fewer to 1 more)	Low	Schierbeck 2012
Stroke (women aged 45-58 years, 10-year follow-up)						
1	N/R	N/R	HR 0.77 (0.35-1.70)	3 fewer per 1000 (from 7 fewer to 8 more)	Very low	Schierbeck 2012
Stroke (women aged 45-58 years, total 16-year follow-up, 6-year post-intervention)						
1	19/502	21/504	HR (95% CI): 0.89 (0.48-1.65)	1 fewer per 1000 (from 6 fewer to 7 more)	Very low	Schierbeck 2012
Reduction of systolic BP (mmHg), (HRT use < 5 years)						
1	N= (19)	N= (23)	-	(p < 0.001)	Low	Brownley 2004
BP: Blutdruck; CHD: Koronare Herzkrankheit; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N/R: Keine Antwort Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 71 f.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Oestrogen plus progesterone	Placebo/ No HRT	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		

CHD (women aged 50-59 years)						
1	38/2837 (0.23)	27/2683 (0.17)	HR 1.34 (0.82- 2.19)	5 more per 1000 (from 3 fewer to 18 more)	Low	Manson 2013
CHD (women aged 50-59 years, ≤ 2 years duration)						
1	16/2839	10/2683	HR 1.60 (0.73- 3.55)	9 more per 1000 (from 4 fewer to 38 more)	Very low	Toh 2010
CHD (women aged 50-59 years, ≥ 2 years duration)						
1	21/2839	17/2683	HR 1.14 (0.60- 2.16)	2 more per 1000 (from 6 fewer to 17 more)	Very low	Toh 2010
CHD (women within 5 years from menopause and without prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 0.99 (0.49- 1.98)	0 fewer per 1000 (from 8 fewer to 15 more)	Very low	Prentice 2009
CHD (women within 5 years from menopause and with prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 1.57 (0.99- 2.50)	9 more per 1000 (from 0 fewer to 23 more)	Low	Prentice 2009
CHD (women within 10 years since menopause)						
1	31 (0.19)	34 (0.22)	HR 0.89 (0.40- 1.51)	2 fewer per 1000 (from 9 fewer to 8 more)	Very low	Manson 2002; also reported in Wassertheil- Smoller 2003
CHD (women within 10 years since menopause, ≤ 2 years duration)						
1	14/2782	12/2712	HR 1.17 (0.54- 2.52)	3 more per 1000 (from 7 fewer to 23 more)	Very low	Toh 2010
CHD (women within 10 years since menopause, ≥ 2 years duration)						
1	17/2782	22/2712	HR 0.74 (0.39- 1.40)	4 fewer per 1000 (from 9 fewer to 6 more)	Very low	Toh 2010
CHD (women 50-59 years at baseline, 8.2 years post-intervention follow-up)						

1	93/8506 (0.26)	69/8102 (0.21)	HR 1.27 (0.93- 1.74)	4 more per 1000 (from 1 fewer to 11 more)	Low	Manson 2013
MI (women 50-59 years at baseline, 8.2 years post-intervention follow-up)						
1	75/8506 (0.21)	57/8102 (0.17)	HR 1.25 (0.88- 1.76)	4 more per 1000 (from 2 fewer to 11 more)	Low	Manson 2013
Stroke (women aged 50-59 years)						
1	26/2839	16/2683	HR 1.51 (0.81- 2.82)	6 more per 1000 (from 2 fewer to 21 more)	Low	Manson 2013
Stroke (women within 5 years from menopause and without prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 0.92 (0.38- 2.24)	1 fewer per 1000 (from 7 fewer to 14 more)	Very low	Prentice 2009
Stroke (women within 5 years from menopause and with prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 1.20 (0.71- 2.03)	2 more per 1000 (from 3 fewer to 12 more)	Very low	Prentice 2009
Stroke (women within 10 years since menopause)						
1	24/2782	15/2712	HR 1.59 (0.81- 3.05)	7 more per 1000 (from 2 fewer to 23 more)	Low	Rossouw 2007
Stroke (women 50-59 years at baseline, 8.2 years post-intervention follow-up)						
1	52/8506 (0.15)	35/8102 (0.10)	HR 1.37 (0.89- 2.11)	4 more per 1000 (from 1 fewer to 13 more)	Low	Manson 2013
Reduction of Systolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA cyclic)						
1	174	174	-	MD 0.7 higher (0.6 lower to 2.1 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of systolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA daily)						
1	174	174	-	MD 1.8 higher (0.6 higher to 3.0 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995

Reduction of systolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA cyclic)						
1	178	174	-	MD 0.1 higher(0.1 lower to 1.1 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of diastolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA cyclic)						
1	174	174	-	MD 1.0 lower(1.8 lower to 0.1 lower)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of diastolic blood pressure (mmHg), (CEE + MPA daily)						
1	174	174	-	MD 0.2 higher (0.5 lower to 0.9 higher)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
Reduction of diastolic blood pressure (mmHg),(CEE + MPA)						
1	178	174	-	MD 0.6 lower (1.3 lower to 0.0)	Moderate	The Writing Group for the PEPI trial, 1995
CEE: Konjugiertes equines Oestrogen; CHD: Koronare Herzkrankheit; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MD: Mittlere Absolute Abweichung; MPA: Medroxyprogesteron; N/R: Keine Antwort						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 73 ff.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Oestrogen	No HRT	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
CHD (women aged 50-59 years)						
1	21/1639 (0.17)	35/1674 (0.28)	HR 0.60 (0.35-1.04)	6 fewer per 1000 (from 10 fewer to 1 more)	Low	Manson 2013
CHD (women within 5 years from menopause and without prior HRT use)						
1	N/R	N/R	N/R (less than 4 events among HRT users)	3 more per 1000 (from 2 fewer to 10 more)	Moderate	Prentice 2009
CHD (women within 5 years from menopause and with prior HRT use)						

1	N/R	N/R	HR 1.22 (0.89-1.67)	8 fewer per 1000 (from 12 fewer to 3 more)	Low	Prentice 2009
CHD (women within 10 years since menopause)						
1	8/826	16/817	HR 0.48 (0.20-1.17)	8 fewer per 1000 (from 12 fewer to 3 more)	Low	Rossouw 2007
CHD (women 50-59 at baseline, median 5.9 years post-intervention follow-up)						
1	33/1223 (0.18)	56/1232 (0.31)	HR 0.59 (0.38-0.90)	6 fewer per 1000 (from 9 fewer to 2 fewer)	Low	Lacroix 2009
MI (women 50-59 at baseline, median 5.9 years post-intervention follow-up)						
1	27/1223 (0.15)	50/1232 (0.27)	HR 0.54 (0.34-0.86)	7 fewer per 1000 (from 10 fewer to 2 fewer)	Low	Lacroix 2009
CHD (women aged 50-59 at baseline, median 6.6 years post-intervention follow-up)						
1	42 (0.21)	64 (0.32)	HR 0.65 (0.44-0.96)	5 fewer per 1000 (from 8 fewer to 1 fewer)	Low	Manson 2013
MI (women aged 50-59 at baseline, median 6.6 years post-intervention follow-up)						
1	35 (0.17)	58 (0.29)	HR 0.60 (0.39-0.91)	6 fewer per 1000 (from 9 fewer to 1 fewer)	Low	Manson 2013
Stroke (women aged 50-59 years)						
1	19/1639 (0.16)	21/1674 (0.17)	HR 0.99 (0.53-1.85)	0 more per 1000 (from 5 fewer to 10 more)	Low	Manson 2013
Stroke (women within 5 years since menopause and without prior HRT use)						
1	N/R	N/R	N/R (less than 4 events in the HRT group)	N/C	Low	Prentice 2009
Stroke (women within 5 years since menopause and with prior HRT use)						
1	N/R	N/R	HR 1.36 (0.98-1.90)	N/C	Low	Prentice 2009
Stroke (women within 10 years since menopause)						
1	17/826	8/817	HR 2.24 (0.92-5.44)	14 more per 1000 (from 1 fewer to 50 more)	Low	Rossouw 2007
Stroke (women 50-59 at baseline, median 5.9 years post-intervention follow-up)						

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

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

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

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

No of studies	GRADE
9	9 x Very low

Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 95 f.

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

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

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

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

10.3 Entwicklung von Diabetes Typ 2

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	131/4806	159/4906	HR 0.83 (0.66-1.05)	5 fewer per 1000 (from 11 fewer to 2 more)	Low	Bonds 2006
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 101.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Jetzige HRT	No HRT	HR, RR or OR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
T2 DM (12-year follow-up)						
1	160/91,680 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.80 (0.67-0.96)	1 fewer per 1000 (from 0 fewer to 1 fewer)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of current use of HRT < 1 year) (subgroup analysis)						
1	16/9,206 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.84 (0.50-1.40)	1 fewer per 1000 (from 2 fewer to 1 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of current use of HRT 1-3 years) (subgroup analysis)						
1	28/28,193 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.47 (0.31-0.69)	7 fewer per 1000 (from 3 fewer to 11 fewer)	Low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of HRT current use 4-6 years) (subgroup analysis)						
1	39/20,460 person-years	747/225,248 person-years	RR 0.89 (0.64-1.24)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 1 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (12-year follow-up) (duration of HRT current use more than 7 years) (subgroup analysis)						
1	72/30,771 person-years	747/225,248 person-years	RR 1.08 (0.84-1.38)	0 more per 1000 (from 1 fewer to 1 more)	Very low	Manson 1992
T2 DM (14-year follow-up)						
1	702/45,394	518/18,230	HR 0.75 (0.66-0.85)	7 fewer per 1000 (from 4 fewer to 10 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (duration of HRT current use 0-2 years) (subgroup analysis)						
1	144/7,300	518/18,230	HR 0.75 (0.61-0.91)	7 fewer per 1000 (from 3 fewer to 11 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009

T2 DM (14-year follow-up) (duration of HRT current use 2-5 years) (subgroup analysis)						
1	202/11,868	518/18,230	HR 0.84 (0.70-1.00)	4 fewer per 1000 (from 8 fewer to 0 more)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (duration of HRT current use more than 5 years) (subgroup analysis)						
1	294/23,460	518/18,230	HR 0.70 (0.59-0.82)	8 fewer per 1000 (from 5 fewer to 12 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (for fasting glucose $\geq$ mmol/litre or 2 hour glucose $\geq$ 11.1 mmol/L) (average 4 years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.1 (0.62-1.97)	N/C	Very low	Zhang 2002
T2 DM (for 2 hour glucose $\geq$ 11.1 mmol/litre) (average 4 years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.58 (0.81-3.1)	N/C	Very low	Zhang 2002
T2 DM (any duration) (fasting glucose $\geq$ 7.0 mmol/litre) (average 4-years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.01 (0.9-1.12)	N/C	Very low	Zhang 2002
T2 DM (any duration) (fasting glucose $\geq$ 7.0 mmol/L or 2 hour glucose $\geq$ 11.1 mmol/litre) (average 4 years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.10 (1.01-1.18)	N/C	Very low	Zhang 2002
T2 DM (any duration) (2 hour glucose $\geq$ 11.1 mmol/litre) (average 4 years follow-up)						
1	N/R	N/R	OR 1.10 (1.01-1.19)	N/C	Very low	Zhang 2002
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; mmol/L: Minmol pro Liter; N/C: Kein Kommentar; N/R: Keine Antwort; OR: odds ratio; RR: Relatives Risiko; T2 DM: Diabetes mellitus Typ 2 Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 102 ff.						

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

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

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

No of studies	No patients		Effect	GRADE	Reference
---------------	-------------	--	--------	-------	-----------

	Previous HRT	No HRT	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
T2 DM (14-year follow-up) (Oral) (subgroup analysis)						
1	121/11,263	518/18,230	HR 0.61 (0.50-0.76)	11 fewer per 1000 (from 7 fewer to 14 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (cutaneous) (subgroup analysis)						
1	425/25,740	518/18,230	HR 0.78 (0.67-0.90)	6 fewer per 1000 (from 3 fewer to 9 fewer)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
T2 DM (14-year follow-up) (Other route of administration) (subgroup analysis)						
1	49/2,533	518/18,230	HR 0.76 (0.56-1.04)	7 fewer per 1000 (from 12 fewer to 1 more)	Very low	de Lauzon-Guillain 2009
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko; T2 DM: Diabetes mellitus Typ 2 Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 105 f.						

10.4 Management von Diabetes Typ 2 – Kontrolle des Blutzuckers

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

HbA1c (oral 2 mg 17-β oestradiol/2mg 17-β oestradiol plus 1 mg norethisterone) (follow-up mean 12 weeks; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	11	13	-	MD 0.6 lower (1.72 lower to 0.52 higher)	Low	Darko 2001
HbA1c (transdermal patch 50 μg per 24 hrs 17-β oestradiol/50μg 17-β oestradiol plus 170 μg norethisterone) (follow-up mean 12 weeks; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	9	13	-	MD 0.4 higher (1.06 lower to 1.86 higher)	Very low	Darko 2001
HbA1c (oral 1mg 17-β oestradiol/0.5mg norethisterone) (follow-up mean 3 months; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	14	14	-	MD 0.7 lower (1.59 lower to 0.19 higher)	Low	Kernohan 2007
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2; μ g: Mikrogramm						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 107.						

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

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

mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	14	14	-	MD 1.7 lower (3 to 0.4 lower)	Low	Kernohan 2007
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; mmol/l: Millimol pro Liter; T2 DM: Diabetes mellitus Typ 2; □g: Mikrogramm						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 108.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT vs. Placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
HbA1c (1 mg oestradiol/0.5 mg norethisterone versus placebo for glycaemic control (follow-up mean 6 months; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	22	23	-	MD 0.59 lower (1.45 lower to 0.27 higher)	Very low	McKenzie 2003
HbA1c (transdermal 80 mcg oestradiol patch/1mg oral norethisterone) versus placebo for glycaemic control (follow-up mean 6 months; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	22	21	-	MD 0.2 lower (1.05 lower to 0.65 higher)	Very low	Perera 2000
HbA1c (oral 0.625 mg conjugated equine oestrogen/2.5 mg medroxyprogesterone acetate) versus placebo (follow-up mean 6 months; measured with: %; Better indicated by lower values)						
1	28	19	-	MD 0.6 lower (1.71 lower to 0.51 higher)	Very low	Sutherland 2001
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm						
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 108 f.						

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

No of	No patients	Effect	GRADE	Reference
-------	-------------	--------	-------	-----------

studies						
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Blood glucose (oral HRT 1 mg oestradiol/0.5 mg norethisterone) versus placebo (follow-up mean 6 months; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	22	23	-	MD 2.16 lower (4.06 to 0.26 lower)	Very low	McKenzie 2003
Blood glucose (transdermal 80 mcg oestradiol patch/1 mg oral norethisterone) versus placebo (follow-up mean 6 months; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	22	21	-	MD 0 higher (1.53 lower to 1.53 higher)	Very low	Perera 2000
Blood glucose (oral 0.625 mg conjugated equine oestrogen/2.5 mg medroxyprogesterone acetate) versus placebo (follow-up mean 6 months; measured with: mmol/litre; Better indicated by lower values)						
1	28	19	-	MD 2.01 lower (4.01 to 0.01 lower)	Very low	Sutherland 2001
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung; mg: Milligramm; mmol/l: Millimol pro Liter Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 109 f.						

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

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

10.5 Brustkrebs

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Breast cancer						
1	17/502	10/504	HR (95%CI): 0.59 (0.27-1.30)	9 fewer per 1000 (from 16 fewer to 7 more)	Very low	Schierbeck 2012
Breast cancer (Oestrogen plus progesterone)						
1	55/2837	42/2683	HR (95%CI): 1.21 (0.81 -1.80)	5 more per 1000 (from 4 fewer to 36 more)	Low	Manson 2013
1	5/2196	7/2189	RR (95%CI): 0.71 (0.18-2.61)	7 fewer per 1000 (from 18 fewer to 36 more)	Very low	Vickers 2007
Breast cancer (Oestrogen only)						
1	29/1639	36/1674	HR (95%CI): 0.82 (0.50-1.34)	4 fewer per 1000 (from 11 fewer to 8 more)	Low	Manson 2013
Breast cancer (Oestrogen plus Progesterone versus oestrogen)						
1	815	826	RR (95%CI): 1.52 (0.17-18.24)	12 more per 1000 (from 19 fewer to 388 more)	Very low	Vickers 2007
Randomised controlled trials with post-intervention follow-up						
Breast cancer (current HRT user, 10-year follow-up)						
1	502	504	HR (95%CI): 0.92 (0.52-1.62)	2 fewer per 1000 (from 11 fewer to 14 more)	Very low	Schierbeck 2012
Breast cancer (Oestrogen plus progesterone, 8.2 years post-intervention follow-up)						
1	132/2,837	93/2,683	HR (95%CI): 1.34 (1.03-1.75)	8 more per 1000 (from 1 fewer to 17 more)	Low	Manson 2013
Breast cancer (Oestrogen, 6.6 years post-intervention follow-up)						
1	45/	61/	HR (95%CI): 0.76	5 fewer per 1000 (from 11	Low	Manson 2013

			(0.52-1.11)	fewer to 2 more)		
Breast cancer (Oestrogen, 10.6 years post-intervention follow-up)						
1	2/162	5/134	RR (95%CI): 0.33 (0.06-1.68)	15 fewer per 1000 (from 21 fewer to 15 more)	Very low	Cherry 2014
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 110 ff.						

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

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

10.6 Osteoporose

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any fracture						
5	119/2724	178/2564	RR 0.67 (0.53 to 0.85)	23 fewer per 1000 (from 10 fewer to 33 fewer)	Low	Cherry 2002, Mosekilde 2000, PEPI 1996 Ravn 1999, Veerus 2006
Any non-vertebral fracture						
9	65/1962	90/1603	RR 0.65 (0.47 to 0.90)	20 fewer per 1000 (from 6 fewer to 30 fewer)	Low	Bjarnson and Christiansen 2000, Delmas ., 2000,

						Genant 1997, Hosking 1998, Komulainen 1998, Mosekilde 2000, Lees and Stevenson 2001, Weiss 1999, Wimalawansa 1998
Hip fracture						
2	3/2698	3/2693	RR 1.00 (0.23 to 4.39)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 4 more)	Very low	Mosekilde 2000, Vickers 2007
Vertebral fracture						
5	18/804	24/758	RR 0.75 (0.43 to 1.30)	8 fewer per 1000 (from 18 fewer to 9 more)	Very low	Delmas 2000, Lufkin 1992, Mosekilde 2000, Reid 2004, Wimalawansa 1998
Wrist fracture						
2	10/618	32/620	RR 0.31 (0.16 to 0.63)	36 fewer per 1000 (from 19 fewer to 43 fewer)	Moderate	Komulainen 1998, Mosekilde 2000
(Any non-vertebral fracture (duration up to 2 years))						
5	20/1098	22/808	RR 0.74 (0.37 to 1.49)	1 fewer per 1000. (from 2 fewer to 1 more)	Very low	Delmas 2000, Genant 1997, Hosking 1998, Lees and Stevenson 2001, Weiss 1999
Hip fracture (duration up to 2 years)						
1	2/2196	3/2189	RR 0.66 (0.11 to 3.97)	0 fewer per 1000. (from 1 fewer to 4 more)	Very low	Vickers 2007
Vertebral fracture (duration up to 2 years)						
2	7/126	14/84	RR 0.51 (0.24 to 1.10)	82 fewer per 1000. (From 127 fewer to 17 more)	Very low	Delmas 2000, Lufkin 1992
Any fracture (duration 2 to 5 years)						
4	108/2211	160/2060	RR 0.68 (0.53 to 0.88)	25 fewer per 1000. (from 9 fewer to 37 fewer)	Low	Mosekilde 2000, PEPI 1996 Ravn 1999, Veerus 2006
Any non-vertebral fracture (duration 2 to 5 years)						
3	34/636	59/638	RR 0.58	39 fewer per 1000.	Moderate	Komulainen 1998,

			(0.38 to 0.87)	(from 12 fewer to 57 fewer)		Mosekilde 2000, Wimalawansa 1998
Hip fracture (duration 2 to 5 years)						
1	1/502	0/504	RR 3.01 (0.12 to 73.76)	Unable to calculate as no events in control group	Low	Mosekilde 2000
Vertebral fracture (duration 2 to 5 years)						
3	11/678	10/674	RR 1.10 (0.48 to 2.52)	1 more per 1000. (from 8 fewer to 23 more)	Very low	Mosekilde 2000, Reid 2004, Wimalawansa 1998
Wrist fracture (duration 2 to 5 years)						
2	8/618	22/620	RR 0.36 (0.16 to 0.81)	23 fewer per 1000. (from 7 fewer to 30 fewer)	Moderate	Komulainen 1998, Mosekilde 2000
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 121 ff.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any fracture						
2	49/1008	108/1382	RR 0.62 (0.44 to 0.87)	30 fewer per 1000 (from 10 fewer to 44 fewer)	Low	Ravn 1999, Veerus 2006
Any fracture						
1	741/8506	903/8102	HR 0.76 (0.69 to 0.83)	26 fewer per 1000 (From 18 fewer to 33 fewer)	Low	Manson 2013
Any non-vertebral fracture						

5	28/916	47/910	RR 0.58 (0.36 to 0.94)	22 fewer per 1000 (from 3 fewer to 33 fewer)	Moderate	Delmas 2000, Hosking 1998, Komulainen 1998, Lees and Stevenson 2001, Wimalawansa 1998
Hip fracture						
1	2/2196	3/2189	RR 0.66 (0.11 to 3.97)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 4 more)	Very low	Vickers 2007
Hip fracture						
1	232/8506	270/8102	HR 0.81 (0.68 to 0.97)	6 fewer per 1000 (from 1 fewer to 11 fewer)	Low	Manson 2013
Vertebral fracture						
3	9/144	19/102	RR 0.48 (0.25 to 0.96)	97 fewer per 1000 (from 7 fewer to 140 fewer)	Very low	Delmas 2000, Lufkin 1992, Wimalawansa 1998
Vertebral fracture						
1	56/8506	78/8102	HR 0.68 (0.48 to 0.96)	3 fewer per 1000 (from 0 fewer to 5 fewer)	Low	Manson 2013
Wrist fracture						
1	2/116	7/116	RR 0.29 (0.06 to 1.35)	43 fewer per 1000 (from 57 fewer to 21 more)	Very low	Komulainen 1998
Osteoporotic fracture						
1	40/2196	58/2189	RR 0.69 (0.46 to 1.03)	8 fewer per 1000 (from 3 fewer to 12 fewer)	Low	Vickers 2007
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 124 f.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any fracture (age 50-54 years)						
1	67/1139	90/1050	HR 0.68 (0.49 to 0.93)	27 fewer per 1000. (from 6 fewer to 43 fewer)	Low	Cauley 2003
Hip fracture (age 50-59 years)						
1	1/2839	5/2683	HR 0.17 (0.02 to 1.43)	2 fewer per 1000. (from 2 fewer to 1 more)	Very low	Manson 2013
Hip fracture (age 50 to 59 years)						
1	17/8506	28/8102	HR 0.57 (0.31 to 1.04)	1 fewer per 1000 (from 2 fewer to 0 more)	Low	Manson 2013
Any fracture (age 55 to 59 years)						
1	124/1877	126/1744	HR 0.91 (0.71 to 1.16)	6 fewer per 1000. (from 20 fewer to 11 more)	Low	Cauley 2003
Any fracture (age 60 to 64 years)						
1	168/1961	184/1776	HR 0.80 (0.65 to 0.98)	20 fewer per 1000. (from 2 fewer to 35 fewer)	Low	Cauley 2003
Any fracture (age 65 to 69 years)						
1	161/1879	238/1809	HR 0.68 (0.49 to 0.93)	40 fewer per 1000. (from 9 fewer to 65 fewer)	Low	Cauley 2003
Hip fracture age (60 to 69 years)						
1	19/3853	23/3657	HR 0.76 (0.41 to 1.39)	2 fewer per 1000. (from 4 fewer to 2 more)	Very low	Cauley 2003
Hip fracture (age 60 to 59 years)						
1	103/8506	100/8102	HR 0.94 (0.71 to 1.24)	1 fewer per 1000 (from 4 fewer to 3 more)	Low	Manson 2013

CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT

Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 126 f.

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

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

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Any fracture						
1	11/513	18/504	RR 0.60 (0.29 to 1.26)	14 fewer per 1000 (from 25 fewer to 9 more)	Moderate	Cherry 2002
Any fracture (intervention phase)						
1	544/5310	767/5429	HR 0.72 (0.64 to 0.80)	37 fewer per 1000 (from 27 fewer to 98 fewer)	Low	Manson 2013

Any non-vertebral fracture						
2	3/197	3/112	RR 0.52 (0.10 to 2.73)	13 fewer per 1000 (from 24 fewer to 46 more)	Low	Aitken 1973, Weiss 1999
Hip fracture						
1	46/5310	73/5429	HR 0.64 (0.45 to 0.93)	5 fewer per 1000. (from 1 fewer to 7 fewer)	Low	Jackson 2006
Hip fracture (during and post intervention)						
1	134/5310	148/5429	HR 0.91 (0.72 to 1.15)	2 fewer per 1000 (from 8 fewer to 4 more)	Low	Manson 2013
Vertebral fracture						
1	1/158	1/152	RR 0.96 (0.06 to 15.24)	0 fewer per 1000 (from 6 fewer to 94 more)	Moderate	Reid 2004
Vertebral fracture						
1	44/5310	70/5429	HR 0.64 (0.44 to 0.93)	5 fewer per 1000 (from 1 fewer to 7 fewer)	Low	Manson 2013
Wrist fracture						
1	130/5310	227/5429	HR 0.58 (0.47 to 0.72)	17 fewer per 1000. (from 12 fewer to 22 fewer)	Moderate	Jackson 2006
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 128 f.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Hip fracture (age 50 to 59 years)						
1	5/1637	1/1673	HR 5.02 (0.59 to 43.02)	2 more per 1000. (from 0 fewer to 25 more)	Very low	Manson 2013

Hip fracture (age 50 to 59 years)						
1	5/5310	1/5429	HR 5.01 (0.59 to 42.91)	1 more per 1000 (from 0 fewer to 8 more)	Very low	Manson 2013
Hip fracture (age 50 to 59 years)						
1	9/5310	10/5429	HR 0.88 (0.36 to 2.17)	0 fewer per 1000 (from 1 fewer to 2 more)	Very low	Jackson 2006
Any fracture (age 50 to 59 years)						
1	153/1637	173/1673	HR 0.90 (0.72 to 1.12)	10 fewer per 1000. (from 28 fewer to 12 more)	Low	Jackson 2006
Any fracture (age 60 to 69 years)						
1	220/2387	348/2465	HR 0.63 (0.53 to 0.75)	50 fewer per 1000. (from 33 fewer to 64 fewer)	Moderate	Jackson 2006
Hip fracture (age 60 to 69 years)						
1	9/2387	20/2465	HR 0.47 (0.22 to 1.04)	4 fewer per 1000. (from 6 fewer to 0 more)	Very low	Jackson 2006
Hip fracture (age 60 to 69 years)						
1	9/5310	20/5429	HR 0.47 (0.22 to 1.04)	2 fewer per 1000 (from 3 fewer to 0 more)	Low	Manson 2013
Hip fracture (age 60 to 69 years)						
1	46/5310	49/5429	HR 0.95 (0.64 to 1.43)	0 fewer per 1000 (from 3 fewer to 4 more)	Very low	Manson 2013
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; HRT: HRT; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 129 ff.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Vertebral fracture						
1	0/65	0/23	unable to	-	Moderate	Liu 2005

			calculate as no events in either group			
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 131.						

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

No of studies	GRADE
9	9 x Low
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 140 f.	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

No of studies	GRADE
7	7 x Low to very low
Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 147 f.	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.7 Demenz

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	Continued conjugated equine oestrogen	Discontinued 17 β oestradiol	RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia (cerebral metabolism change) (2 year follow-up)						
1	28/28	17/17	RR 1.00 (0.91 to 1.10)	0 fewer per 1000 (from 90 fewer to 100 more)	Low	Rasgon 2014
Dementia (medial cortical area decline) (2 year follow-up)						

1	16/28	13/17	RR 0.75 (0.49 to 1.13)	191 fewer per 1000 (from 390 fewer to 99 more)	Very low	Rasgon 2014
Dementia (posterior cingulate decline (2 year follow-up))						
1	7/28	6/17	RR 0.71 (0.29 to 1.76)	102 fewer per 1000 (from 251 fewer to 268 more)	Very low	Rasgon 2014
CI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 159 f.						

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia						
1	87/1105	89/663	HR 0.80 (0.58 to 1.09)	25 fewer per 1000 (from 54 fewer to 11 more)	Very low	Shao 2012
Dementia (9 years follow-up)						
1	1384/5504	2454/5504	HR 0.74 (0.58 to 0.94)	92 fewer per 1000 (from 20 fewer to 156 fewer)	Very low	Whitmer 2011
Cognitive decline (TICs score) 6 ≥ 5 points (2 year follow-up)						
1	196/3814	169/3615	RR 1.10 (0.88 to 1.38)	5 more per 1000 (from 6 fewer to 18 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive decline						
1	Not reported	Not reported	OR 1.17 (0.76 to 1.79)	NC	Low	Fillenbaum 2001

Cognitive decline (by ≥5 points (TICs)6						
1	249/4611	202/4258	RR 1.07 (0.87 to 1.30)	3 more per 1000 (from 6 fewer to 14 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive impairment (5 years follow-up)						
1	1420/1462	1420/1462	OR 1.0 (0.6 to 1.8)	0 fewer per 1000 (from 18 fewer to 13 more)	Very low	Mitchell 2003
Cognitive impairment (5 years follow-up)						
1	1303/1462	1303/1462	OR 0.7 (0.3 to 1.8)	40 fewer per 1000 (from 180 fewer to 45 more)	Very low	Mitchell 2003
Cognitive decline						
1	Not reported	Not reported	OR 0.94 (0.42 to 2.15)	NC	Low	Fillenbaum 2001
Cognitive decline (intermittent use of HRT)						
1	Not reported	Not reported	OR 1.16 (0.76 to 1.75)	NC	Low	Fillenbaum 2001
Cognitive decline (continuous use of HRT)						
1	Not reported	Not reported	OR 0.68 (0.23 to 1.99)	NC	Very low	Fillenbaum 2001
Dementia (age <80.4 years for “mid-life”)						
1	121/579	253/1167	RR 0.96 (0.80 to 1.17)	9 fewer per 1000 (from 43 fewer to 37 more)	Very low	Whitmer 2011
Dementia (age <80.4 years for “late-life”)						
1	99/132	253/1167	RR 0.79 (0.64 to 0.97)	46 fewer per 1000 (from 7 fewer to 78 fewer)	Very low	Whitmer 2011
Cognitive decline (≥5 years use) (5 years follow-up)						

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

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

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

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

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

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

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

No of studies	No patients	Effect	GRADE	Reference
---------------	-------------	--------	-------	-----------

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

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	HR or RR (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Dementia (by prescription and self-report) (5 years follow-up)						
1	48/410	80/879	HR 1.32 (0.91 to 1.91)	27 more per 1000 (from 8 fewer to 76 more)	Low	Petitti 2008
Cognitive decline (by ≥ 5 points (TICs))						
1	82/1358	202/4258	RR 1.27 (0.97 to 1.68)	13 more per 1000 (from 1 fewer to 32 more)	Low	Kang 2004
Cognitive decline (by ≥ 5 points (TICs)6) (10+ years duration)						
1	48/732	202/4258	RR 1.36 (0.97 to 1.92)	17 more per 1000 (from 1 fewer to 44 more)	Very low	Kang 2004
Cognitive decline ((MMSE)7 by ≥ 10%) (early initiation)						
1	90/158	213	HR 0.85 (0.38 to	N/C	Very low	Khoo 2010

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

Verlust von Muskelmasse (Sarkopenie)

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	No HRT	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Change in muscular strength						
Knee extension torque (isometric)						
2	40	40	-	MD 11.40 higher (1.79 to 21.01 higher)	Low	Sipila, 2001 and Taaffe, 2005
Knee extension strength (isokinetic)						
1	20	20	-	MD.95 higher (3.87 lower to 13.77 higher)	Low	Ribom, 2002
Knee flexion strength (isokinetic)						
1	20	20	-	MD 2.80 higher (4.02 lower to 9.62 higher)	Low	Ribom, 2002
Handgrip strength						
2	77	79	-	MD 0.01 higher (0.92 lower to 0.94 higher)	Low	Armstrong, 1996; Ribom, 2002
Adductor pollicis muscle strength						
1	50	52	-	Mean percentage difference 15.4 higher (12.9 higher to 17.9 higher)	Low	Skelton, 1999

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

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

No of studies	No patients		Effect		GRADE	Reference
	HRT	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Change in muscular strength						
Total muscle strength (composite)						
1	67	59	-	MD (95% CI): 0.52 lower (3.91	Very low	Maddalozzo, 2004

				lower to 2.87 higher)		
CI: Konfidenzintervall; HRT: HRT; MD: Mittlere Absolute Abweichung Quelle: National Collaborating Centre for Women's and Children's (2015), Appendices I-K, S. 169.						

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Verändert eine HT das Risiko von Gallenwegserkrankungen?

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

16. Hat eine HT Einfluss auf die Kognition?

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

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

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

18. Hat eine HT einen Effect auf das Mammakarzinomrisiko?

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

19. Hat eine HT einen Effect auf das Endometriumkarzinomrisiko?

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

20. Hat eine HT einen Effect auf das Ovarialkarzinomrisiko?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25. Ist eine HT bei prämaturer Ovarialinsuffizienz indiziert?

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

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

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

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

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

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

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
		control groups in RANDOMIZED CONTROLLED TRIALSs			
2b	Individual cohort study (including low quality RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS; e.g., <80% follow- up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS; Derivation of CLINICAL DECISION RULE" or validated on split-sample\$\$\$ only	Exploratory** cohort study with good" " " reference standards; CLINICAL DECISION RULE" after derivation, or validated only on split-sample\$\$\$ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi- way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of case- control studies		SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of 3b and better studies		
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non- consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"				Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

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

5.1.1.1 Berücksichtigung evidenzbasierter Leitlinien

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

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

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

Für wenige Fragestellungen wurden z. T. andere herangezogen.

- Leitlinienprogramm DGU: Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Langversion 1.1-2, 2017, AWMF Registernummer: 043/044,

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen.pdf (Zugriff am: 31.07.2018).

- Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau, Langversion 2015, AWMF Registernummer: 015/005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015_005l_S2e_Belastungsinkontinenz_2013-07.pdf (Zugriff am: 31.07.2018)
- Urinary incontinence in women: management, Clinical guideline Published: 11 September 2013, nice.org.uk/guidance/cg171 (Zugriff am 31.07.2018)
- S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Langfassung 2. Auflage, 2015, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf (Zugriff am 31.07.2018)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Endometriumkarzinom, Langversion 1.0, 2018, AWMF Registernummer: 032/034-OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/endometriumkarzinom/> (Zugriff am: 31.07.2018).
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, Langversion 2.0 2016, AWMF-Registernummer: 032/035OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Ovarialkarzinom.61.0.html>, (Zugriff am 31.07.2018)

5.1.1.2 Adaptierungsprozess

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

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

5.1.1.3 Systematische Recherche nach aggregierter Evidenz

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

5.1.1.4 Evidenzbasierung der Statements und Empfehlungen

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

5.2 Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

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

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

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

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

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

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen, ggf. Erläuterung durch Kapitelautor
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?

- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatorin
- Vorabstimmung der Empfehlung und ggf. der Änderungsvorschläge
- Bei Nicht-Erreichen eines Konsens: Debattieren / Diskussion der strittigen Punkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen
- Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt

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

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

5.2.1 Festlegung des Empfehlungsgrades

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

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

Konsistenz der Studienergebnisse

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

Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

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

Nutzen-Risiko-Verhältnis

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

Ethische Verpflichtungen

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

Patientenpräferenzen

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

Anwendbarkeit/Umsetzbarkeit in der Versorgung

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

5.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

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

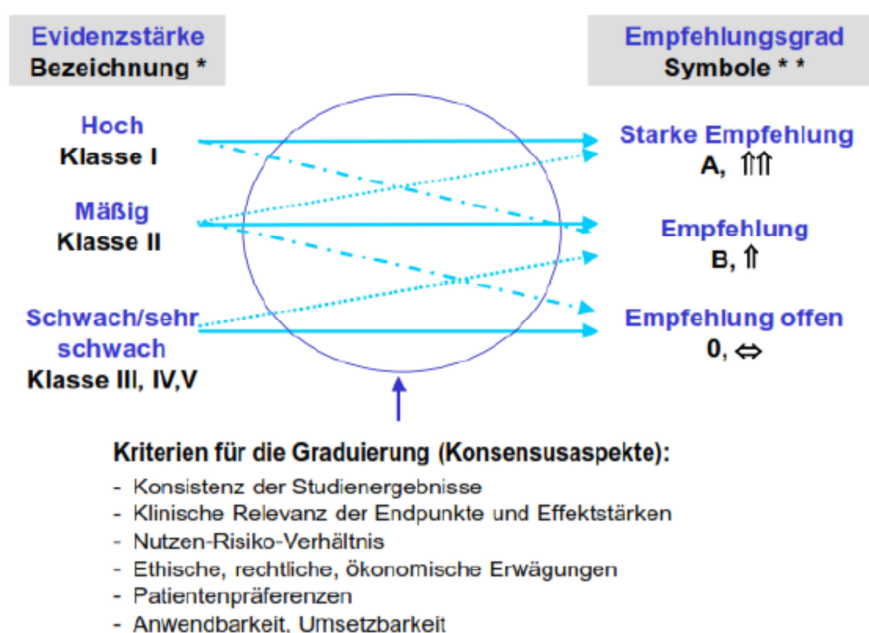
In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (= Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (Tabelle 6), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln. Die Empfehlungsgrade drücken den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von

Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt. Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studien – die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaße, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse – die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag oder ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung:

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

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



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

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

5.2.3 Festlegung der Konsensstärke

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

Tabelle 6: Definition der Konsensstärke

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

5.2.4 Evidenzbasierte Statements und Empfehlungen

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

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

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

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

Diagnostik

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

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Bestimmung des FSH zur Diagnose der Peri- und Postmenopause soll nur bei Frauen zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr mit klimakterischen Symptomen (z. B. Hitzewallungen, Zyklusveränderungen) sowie bei Frauen unter 40 Jahren mit Hinweisen auf vorzeitige Ovarialinsuffizienz erfolgen.
Level of Evidence LLA	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 LLA
	Konsensstärke: Konsens 89,5 % (17/19) Kein Ausschluss wegen Interessenskonflikt.

Therapeutische Interventionen

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

	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-

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

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

Tabelle 7: Wirksamkeit und Risiken verschiedener Interventionen bei Hitzewallungen

	Nutzen nachgewiesen	Nutzen möglich	Nutzen unwahrscheinlich
Geringes Risiko für Schaden bzw. Therapieabbruch	Abwarten bzw. Placebo, CBT (Achtsamkeit, kognitive und Verhaltenstherapie)	Cimicifuga, Isoflavone 30-80mg/d, inkl. Phytoöstrogen-reiche Ernährung, Rotklee, S-Equol, Genistein 30-60mg/d, Rheum rhapontikum Akupunktur, Johanniskraut 300 mg/d	Sport (3-6 Monate) Tiefenentspannung (4-12 Wochen), Vitamin E

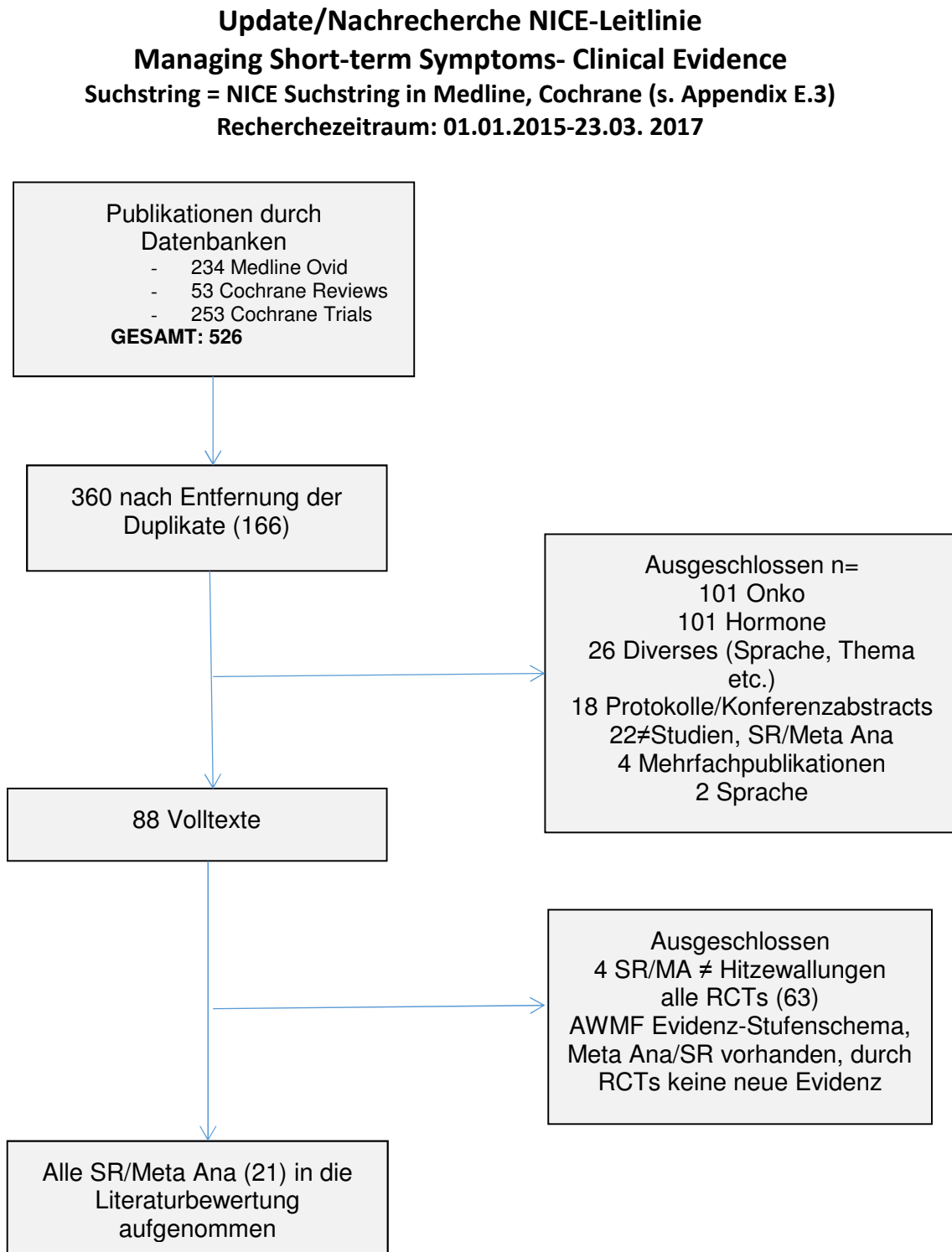
Mittleres Risiko für Schaden bzw. Therapieabbruch	Östrogene, Tibolon	SSRI, SNRI, Gabapentin, Clonidin	DHEA (Dehydroepiandrosteron) Raloxifen
Risiko für Schaden nicht ausreichend untersucht			Chinesische Kräuter im Rahmen der TCM, Melatonin

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

In die Tabelle aufgenommen wurden:

1. Alle Interventionen gegen Hitzewallungen, für die ein systematisches Review in der Cochrane Datenbank vorliegt. Suchstrategie: „menopause“ ergibt 39 Treffer, davon beziehen sich 9 auf die Fragestellung, „hot flush“ ergibt 31 Treffer, davon schließen 11 die Fragestellung ein, und sie beinhalten auch die 9 Treffer unter „menopause“. Alle 11 Reviews werden in die Auswertung einbezogen.
2. Alle Interventionen gegen Hitzewallungen, die in der NICE Guideline von November 2015 gefunden und ausgewertet wurden. Zusätzlich haben wir ein Update für den Zeitraum 2015 bis März 2017 vorgenommen (s. Suchstring Anlage 1). 21 systematischen Reviews bzw. Metaanalysen haben wir in die Tabelle bzw. Tabellenbeschreibung aufgenommen.

Abb.: 2 Update/Nachrecherche NICE-Leitlinie



Veränderung der sexuellen Funktion

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

Urogenitale Atrophie

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

2. Urogynäkologie

Belastungsinkontinenz

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

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

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

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

Überaktive Blase

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

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

Rezidivierende Harnwegsinfekte

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

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

3. Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

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

Thromboembolien

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

Zerebrovaskuläre Ereignisse

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

Koronare Herzkrankheit

Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Frauen sollen darüber informiert werden, dass eine EPT das kardiovaskuläre Risiko nicht oder nur geringfügig erhöht bzw. eine ET das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöht oder verringert. Unter Berücksichtigung dieser Evidenz und der Risiken für Thromboembolien und ischämische Schlaganfälle ist eine HRT zur Prävention der Koronaren Herzkrankheit ungeeignet.
Level of Evidence	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12

2b	November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 Canonico et al. 2007: In der Eshterstudie wurden die Effekte von Progesteron und des Aufnahmeweges von Östrogen auf die Entwicklung von thromboembolischen Ereignissen untersucht. Boardman et al. 2015: Dieser systematische Review aufgrund der Cochrane Datenbank beleuchtet den Effekt einer HRT auf das kardiovaskuläre Risiko. LLA mit Modifikation
	Konsensstärke: Konsens 85,0 % (17/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,2 % (15/17)

4. Osteoporose

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

	Evidenzbasiertes Statement
Level of Evidence 2a	Der fraktur-reduzierende Einfluss einer HRT war unabhängig von der Einnahmedauer (d.h. bereits nach einer kurzen <1 jährigen Einnahme nachweisbar) und des Alters bei Therapiebeginn. Zusätzlich scheint der fraktur-reduzierende Effekt nach Beendigung einer HRT in geringerem Maße weiter zu bestehen.
	Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261 Wells G et al. Endocr Rev. 2002;23(4):529-39; Torgerson DJ et al. JAMA. 2001 Jun 13;285(22):2891-7; Yu X. et al. Breast Cancer. 2017 Sep;24(5):643-657. LLA
	Konsensstärke: Konsens 90,0 % (18/20) Unter Berücksichtigung der Interessenskonflikte: Konsens, 88,2 % (15/17)

5. Demenz, Depression, Stimmungsschwankungen

Demenz

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

Depression

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

6. HRT und Krebsrisiko

HRT und Brustkrebsrisiko

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

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

HRT nach Mammakarzinom

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

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

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

HRT und Endometriumkarzinomrisiko

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HRT nach Endometriumkarzinom

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

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

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

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

Vaginale ET nach Endometriumkarzinom

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

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

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

HRT und Ovarialkarzinomrisiko

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

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

HRT nach Ovarialkarzinom

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

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

HRT und Risiko für kolorektale Karzinome

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

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

7. Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)

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

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

6 Konsultationsfassung und Verabschiedung

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

Kommentare:

Werden noch ergänzt.

7 Redaktionelle Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenskonflikten

7.1 Redaktionelle Unabhängigkeit und Finanzierung der Leitlinie

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

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

7.2 Offenlegung, Bewertung und Umgang mit Interessenskonflikten

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

Die Angaben wurden zunächst vom Leitlinienkoordinator geprüft.

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

Auf dem Ersten Konsensustreffen am 19.07.2016 in Frankfurt am Main präsentierte der Leitlinienkoordinator seine anonymisierte Auswertung der Interessenkonflikterklärungen. Keiner der Mandatsträger bewertete die Angaben als bedeutsame Interessenkonflikte für die Mitwirkung an der Überarbeitung der Leitlinie. Im Nachgang zu dem Konsensustreffen nahm der Leitlinienkoordinator Kontakt mit den Mandatsträgern auf, die Angaben zu Interessenkonflikten gemacht haben. Es wurde dann in jedem Einzelfall geklärt, ob ein Interessenkonflikt generell oder partiell

besteht und entschieden, ob ein Zurücktreten vom Abstimmungsrecht des Mandatsträgers erforderlich ist. Nach erneuter Prüfung der Interessenkonflikte durch Frau Dr. Nothacker (AWMF) sowie Frau Prof. Baum (interessenkonfliktfrei) wurde eine definitive Entscheidung über die Abstimmungsrechte getroffen. Mit diesem Vorgehen waren alle anwesenden Mandatsträger und Experten einverstanden. Im Rahmen einer Telefonkonferenz am 02.02.2017 wurde von den Teilnehmern beschlossen, dass die Definition eines cut offs, d.h. einer Summe aus Zuwendungen ab der ein Interessenskonflikt als relevant angesehen wird, nicht sinnvoll ist. Es bestand Übereinstimmung darüber, dass die Interessenkonflikte offengelegt werden sollten, aber daraus kein Ausschluss von Abstimmungen resultieren sollte. Bei der darauffolgenden Telefonkonferenz am 13.02.2017 wurde nach Diskussion in der Steuergruppe mit Frau Dr. Nothacker und Frau Prof. Baum beschlossen, dass die Interessenkonflikte durch die Angabe von Produkten der Firmen zu denen beraten bzw. referiert wurde, konkretisiert werden. Der Ausschluss von einer Fragestellung erfolgte, wenn das Produkt Gegenstand der Fragestellung ist.

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

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

Tabelle 8: Zusammenfassung aller Interessenkonflikte

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

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

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

	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autorenschaften ²	Finanzielle Zuwendungen (Dritt- mittel) ³	Eigentümer- interesse an Arzneimittel n/ Medizin- produkten ⁴	Besitz von Geschäfts- anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Bezieh- ungen ⁶	Mitglied- schaft Fachge- sellschaft- ten/ Berufs- verbände ⁷	Politische, wissen- schaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegen- wärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
Prof. Dr. B. Taute	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. C. Tempfer	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. C. von Arnim	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. E. Windler	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
1 = Berater-bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung 2 = Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung 3 = Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung 4 = Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) 5 = Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft 6 = Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft 7 = Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung 8 = Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte									

	Berater- bzw. Gutachtertä- tigkeit oder bezahlte Mitarbeit ¹	Honorare für Vortrags- und Schulungst- ätigkeiten, bezahlte Autoren- oder Co- Autoren- schaften ²	Finanzielle Zuwendun- gen (Dritt- mittel) ³	Eigentümer- interesse an Arzneimittel n/ Medizin- produkten ⁴	Besitz von Geschäfts- anteilen, Aktien, Fonds ⁵	Persönliche Bezieh- ungen ⁶	Mitglied- schaft Fachge- sellschaf- ten/ Berufs- verbände ⁷	Politische, wissen- schaftliche oder persönliche Interessen ⁸	Gegen- wärtiger und frühere Arbeit- geber (<3 Jahren)
begründen könnten									

8 Verbreitung und Implementierung

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

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

9 Literaturverzeichnis

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

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

Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau, Langversion 2015, AWMF Registernummer: 015/005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015_005I_S2e_Belastungsinkontinenz_2013-07.pdf (Zugriff am: 31.07.2018)

Urinary incontinence in women: management, Clinical guideline Published: 11 September 2013, [nice.org.uk/guidance/cg171](https://www.nice.org.uk/guidance/cg171) (Zugriff am 31.07.2018)

S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Langfassung 2. Auflage, 2015, Version 5, AWMF-Register-Nr.: nvl-005, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005I_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf (Zugriff am 31.07.2018)

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

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

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

Literatur Kapitel 1

- Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. *Menopause* 2015; 22:674-684.
- Avis, NE, Crawford, SL, Greendale, G, Bromberger, JT, Everson-Rose, SA, old, EB, Hess, R, Joffe, H, Kravitz, HM, Tepper, PG, Thurston, RC. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition, *JAMA Intern Med.* 2015, 175(4), 531-9
- Avis, NE, Colvin, A, Bromberger, JT, Hess, R, Matthews, KA, Ory, M, Schocken, M. Change in health-related quality of life over the menopausal transisiton in an multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Womens's Health Across the Nation (SWAN), *Neurology* 2009, 72(21) 1850-7
- Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial *Menopause.* 2012 Jul; 19(7):749-59. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.
- Baber R. The hot flush: symptom of menopause or sign of disease? *Climacteric* 2017 Aug; 20(4):291-292.
- Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008;199 (5):455-66.
- Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, Gunjal S, Farrell AM, Miller VM, Murad MH. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine.*2017 Mar; 55(3):702-711.
- Daley, A, Stokes-Lampard, H, Thomas, H, MacArthur, C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* November 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD006108.pub4
- Dodin, S, Blanchet, C, Marc, I, Ernst, E, Wu, T, Vaillancourt, C, Paquette, J, Maunsell, E. Acupuncture for menopausal hot flushes, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* , July 2013, DOI: 10.1002/14651858.CD007410.pub2
- Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, Hunter MS, Kieffer JM, Stuiver MM, Gerritsma MA, Menke-Pluymers MB, Plaisier PW, Rijna H, Lopes Cardozo AM, Timmers G, van der Meij S, van der Veen H, Bijker N, de Widt-Levert LM, Geenen MM, Heuff G, van Dulken EJ, Boven E, Aaronson NK. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial, *J Clin Oncol.* 2012 Nov 20; 30(33):4124-33. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8525. Epub 2012 Oct 8.

Duffy, OK, Iverson, L, Hannaford, PC. The impact and management of symptoms experienced at midlife: a community-based study of women in north-east Scotland, *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012, 119, 554-64

Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, Oliver-Williams C, Muka, T. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms. A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA* 2016, 315(23) 2554-63

FSRH Guideline: Contraception for Women Aged Over 40 Years 2017. <http://www.fsrh.org/documents/fsrh-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/>

Gaudard, AM, de Souza SS, Puga M, Marjoribanks, J, da Silva, E, Torloni, MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1August 2016, DOI: 10.1002/14651858.CD010407.pub2

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

Hunter MS, Hardy, C, Norton S, Griffiths A, Study protocol of a multicenter randomized controlled trial of self-help cognitive behaviour therapy for working women with menopausal symptoms (Menos@Work), *Maturitas* 2016 Oct, 92: 186-92

Leach, MJ, Moore, V, Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, September 2012, DOI: 10.1002/14651858.CD007244.pub2

Lee HW, Choi J, Lee YJ, Kil KJ, Lee MS, Ginseng for managing menopausal women's health, A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials, *Medicine* 2016, 95:38 (e4914)

Leon-Ferre RA, Majithia N, Loprinzi CL. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer Treat Rev.* 2017 Jan; 52:82-90.

Lethaby, A, Marjoribanks, J, Kronenberg, F, Roberts, H, Eden, J, Brown, J, Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, March 2013, DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4

Liu YR, Jiang YL, Huang RQ, Yang JY, Xiao BK, Dong JX, *Hypericum perforatum* L. preparations for menopause: a meta-analysis for efficacy and safety. *Climacteric* 2014, 17, 325-35

MacLennan, A, Broadbent JL, Lester, S, Morre, V, Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* October 2004, DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pub2

Mann E, Smith MJ, Hellier J, Balabanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA, Hunter MS, Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):309-18. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70364-3. Epub 2012 Feb 15.

Mitchell, CM, Reed, SD, Diem, S, Larson JC, Newton, KM, Ensrud, KE, LaCroix, AZ, Caan, B, Guthrie, KA, Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vaginal Symptoms, *JAMA intern Med*, doi:10.1001/jamainternmed.2018.0116, published online March 19, 2018

Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Fachinetti F, Efficacy of Cimicifuga racemosa on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol, *Gynecological Endocrinology*, 2005, 20(1) 30-5

Nelson HD, Haney E, Humphrey L, Miller J, Nedrow A, Nicolaidis C, Vesco K, Walker M, Bougatsos C, Nygren P, Management of Menopause-Related Symptoms, *Evid Rep Technol Assess* 2005, 120, p12

NICE Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>

Rada, G, Capurro, D, Pantoja, T, Corbalan, J, Moreno, G, Letelier, LM, Vera, C, Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer, *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, September 2010, DOI: 10.1002/14651858.CD004923.pub2

Roberts H, Safety of herbal medicinal products in women with breast cancer. *Maturitas* 2010;66(4):363-369

Saensak, S, Vutyavanich, T, Somboonporn, W, Srisurapranont, M, Relaxation for perimenopausal and postmenopausal symptoms, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* July 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD008582.pub2

Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA, Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. *BJOG*. 2017 Sep; 124(10):1514-1523.

Scheffers, SC, Armstrong, C, Cantineau, AIP, Farquhar, C, Jordan, V, Dehydroepiandrosterone for Women in the peri- and postmenopausal phase, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* January 2015, DOI: 10.1002/14651858.CD011066.pub2

Somboonporn, W, Bell, RJ, Davis, SR, Testosterone for peri- and postmenopausal women, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* October 2005, DOI: 10.1002/14651858.CD004509.pub2

van Driel CM, Stuursma A, Schroevers MJ, Mourits MJ, de Bock GH, Mindfulness, cognitive behavioural and behaviour-based therapy for natural and treatment-induced

menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2018 Mar 15. doi: 10.1111/1471-0528.15153

Weidner, K, Richter, J, Bittner, A, Stöbel-Richter, Y, Brähler, E, Klimakterische Beschwerden über die Lebensspanne? Ergebnisse einer repräsentativen Umfrage in der deutschen Allgemeinbevölkerung, Psychother Psych Med 2012, Georg Thieme Verlag Stuttgart, ISSN 0937-2032, Doi <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1311561>

Zhu, X, Liew, Y, Liu, ZL, Chinese herbal medicine for menopausal symptoms, The Cochrane Database of Systematic Reviews, March 2016, DOI:10.1002/14651858 CD009023 pub.2

Literatur Kapitel 2

Andersson KE, CR Chapple, L Cardozo, F Cruz, C Gratzke, KS Lee, C Tannenbaum, AL Wein Pharmacological treatment of urinary incontinence. Incontinence – 5th Int Consult on Incont ICUD-EAU 2013 pp.625-728

Arbeitskreis "Krankenhaus- & Praxishygiene" der AWMF Working Group 'Hospital & Practice Hygiene' of AWMF Leitlinien zur Hygiene in Klinik und Praxis AWMF-Leitlinien-Register Nr. 029/007.09/2015.

Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. J Urol 2013; 190: 1981-1989

Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2012

Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G et al :Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. Menopause 2004;11:49-56

Eriksen B. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring(Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1999;180:1072-79

Lucas MG, Bosch RJJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, Neisius A, de Ridder DJMK Tubaro A, Turner WH, Pickard RS. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. Eur Urol 2012; 62:1130-1142

Lüthje P, Brauner H, Ramos NL, Övregaard A, Regine Gläser et al Estrogen Supports Urothelial Defense Mechanisms. Sci Transl Med 2013;190 (5):190ra80-190ra80

Lüthje P, Al Hirschberg, A Brauner Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. Maturitas 2014; 77(1): 32-36

NICE Guideline: Urinary incontinence in women: the management of urinary incontinence in women

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health September 2013

Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005131.

Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause – a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124(6): 1147-56

Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infection. *N Engl J Med* 1993; 329: 753-6

Reisenauer C, Muche-Borowski C, Anthuber C, Finas D, Fink T, et al: Interdisziplinäre S2e-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Belastungsinkontinenz der Frau. AWMF 015/005 2013

Robinson D, Cardozo L, Milsom I et al: Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2014 ; 33(7):1086-91

Wagenlehner F, Schmiemann G, Fünfstück R, Helbig S, Hofmann W, Hoyme U et al Interdisziplinäre S3 Leitlinie zur Prävention und Management unkomplizierter und erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen - Epidemiologie, Diagnostik, Therapie 2017 AWMF-Register-Nr. 043/044

Wang C, JW Symington, E Ma, B Cao, IU Mysorekar Estrogenic modulation of uropathogenic *Escherichia coli* infection pathogenesis in a murine menopause model. *Infect Immunity* 2013; 81(3): 733-739

Literatur Kapitel 3

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-1712

Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342

Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, Gabriel-Sanchez R, Knight B. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10. doi:10.1002/14651858.cd002229.pub4

Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:340-345

Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–845

Cherry N, McNamee R, Heagerty A, Kitchener H, Hannaford P. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG.* 2014;121:700-705

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–1580

Gu H, Zhao X, Zhao X, Yang Y, Lv X (2014) Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis. *Menopause* 2014; 21:1204–1210

Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hopkins PN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Neal-Perry G, Santoro N, Taylor HS, Vittinghoff E, Yan M, Hodis HN. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:249-260

Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, Howard BV, Kooperberg C, Rossouw JE, Trevisan M, Aragaki A, Baird AE, Bray PF, Buring JE, Cricqui MH, Herrington D, Lynch JK, Rapp SR, Torner J, WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425–2434

Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N, Stanczyk FZ, Selzer RH, Azen SP; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med.* 2016;374:1221-1231

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280: 605–613.

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349:523-534

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitamins MZ, Wallace RB. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368

Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. *N Engl J Med*. 2016;374:803-806

Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J; WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. [*JAMA*](#). 2017 Sep 12;318(10):927-938

Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:680-690

Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Prokop LJ, Montori VM, Faubion SS, Murad MH (2015) Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015. 100:4012–4020

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333

Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477

Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-554

Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008;29:2031–2041

Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to

use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2277-2286

The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *The Women's Health Initiative Study Group.* 1998;19:61-109

Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics -- 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85–151

Literatur Kapitel 4

Hadji P, Klein S, Gothe H, Haussler B, Kless T, Schmidt T, et al. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Deutsches Arzteblatt international.* 2013;110(4):52-7.

NICE Guidelines Menopause: diagnosis and management Nov. 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>: Bagger 2004, Banks 2004, Barrett-Connor 2003, Engel 2011, Heiss 2008, Høidrup 1999, Honkanen 2000, Hundrup 2004, Huopio 2000, LaCroix 2011, Lafferty 1994, Manson 2013, Maxim 1995, Melton III 1993, Middleton 2007, Paganini-Hill 1991, Paganini-Hill 2005, Prentice 2009, Randell 2002, Tuppurainen 1995, Yates 2004

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

Panay N, Hamoda H, Arya R, Savvas M, British Menopause S, Women's Health C. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. *Menopause international.* 2013;19(2):59-68.

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und Männern. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V., 2017, AWMF-Register-Nr.: 183/001

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2002;288(3):321-33.

Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2001 Jun 13;285(22):2891-7.

de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Baber RJ, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2013;16(3):316-37.

Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23(4):529-39.

Women's Health Initiative Steering Committee. (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *J Am Med Assoc* 291, 1701-1712

Yu X, Zhou S, Wang J, Zhang Q, Hou J, Zhu L, He Y, Zhao J, Zhong S. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer*. 2017 Sep;24(5):643-657. doi: 10.1007/s12282-017-0789-5. Epub 2017 Jun 10.

Literatur Kapitel 5

Bove,R., Secor,E., Chibnik,L.B., Barnes,L.L., Schneider,J.A., Bennett,D.A., De Jager,P.L., Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women, *Neurology*, 82, 222-229, 2014

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression*. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: YYYY-MM-DD]. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de

Fillenbaum,G.G., Hanlon,J.T., Landerman,L.R., Schmader,K.E., Impact of estrogen use on decline in cognitive function in a representative sample of older community-resident women, *American Journal of Epidemiology*, 153, 137-144, 2001

Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):149-157

Kang,J.H., Weuve,J., Grodstein,F., Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women, *Neurology*, 63, 101-107, 2004

Kawas,C., Resnick,S., Morrison,A., Brookmeyer,R., Corrada,M., Zonderman,A., Bacal,C., Lingle,D.D., Metter,E., A prospective study of estrogen replacement

therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging.[Erratum appears in Neurology 1998 Aug;51(2):654], Neurology, 48, 1517-1521, 1997

Khoo,S.K., O'Neill,S., Byrne,G., King,R., Travers,C., Tripcony,L., Postmenopausal hormone therapy and cognition: effects of timing and treatment type, Climacteric, 13, 259-264, 2010

Kornstein SG, Pedersen RD, Holland PJ, et al. Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patients with recurrent major depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: analysis of data from the PREVENT study. J Clin Psychiatry 2014;75(1):62-8.

Manson,J.E., Chlebowski,R.T., Stefanick,M.L., Aragaki,A.K., Rossouw,J.E., Prentice,R.L., Anderson,G., Howard,B.V., Thomson,C.A., LaCroix,A.Z., Wactawski-Wende,J., Jackson,R.D., Limacher,M., Margolis,K.L., Wassertheil-Smoller,S., Beresford,S.A., Cauley,J.A., Eaton,C.B., Gass,M., Hsia,J., Johnson,K.C., Kooperberg,C., Kuller,L.H., Lewis,C.E., Liu,S., Martin,L.W., Ockene,J.K., O'Sullivan,M.J., Powell,L.H., Simon,M.S., Van,Horn L., Vitolins,M.Z., Wallace,R.B., Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials, JAMA, 310, 1353-1368, 2013

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

Mitchell,J.L., Cruickshanks,K.J., Klein,B.E., Palta,M., Nondahl,D.M., Postmenopausal hormone therapy and its association with cognitive impairment, Archives of Internal Medicine, 163, 2485-2490, 2003

Petitti,D.B., Crooks,V.C., Chiu,V., Buckwalter,J.G., Chui,H.C., Incidence of dementia in long-term hormone users, American Journal of Epidemiology, 167, 692-700, 2008

Rasgon,N.L., Geist,C.L., Kenna,H.A., Wroolie,T.E., Williams,K.E., Silverman,D.H., Prospective randomized trial to assess effects of continuing hormone therapy on cerebral function in postmenopausal women at risk for dementia, PLoS ONE [Electronic Resource], 9, e89095-, 2014

Ryan,J., Carriere,I., Scali,J., Ritchie,K., Ancelin,M.L., Life-time estrogen exposure and cognitive functioning in later life, Psychoneuroendocrinology, 34, 287-298, 2009

Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. Menopause 2012;19(3):257 -71.

Shao,H., Breitner,J.C., Whitmer,R.A., Wang,J., Hayden,K., Wengreen,H., Corcoran,C., Tschanz,J., Norton,M., Munger,R., Welsh-Bohmer,K., Zandi,P.P.,

Cache,County,I, Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study, *Neurology*, 79, 1846-1852, 2012

Tang,M.X., Jacobs,D., Stern,Y., Marder,K., Schofield,P., Gurland,B., Andrews,H., Mayeux,R., Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease, *Lancet*, 348, 429-432, 1996

Whitmer,R.A., Quesenberry,Jr, Zhou,J., Yaffe,K., Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited, *Annals of Neurology*, 69, 163-169, 2011

Literatur Kapitel 6:

Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, Bakken K, Gavrilyuk O, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Fournier A, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N, Sacerdote C, Krogh V, Bendinelli B, Tumino R, Panico S, Bergmann M, Schuetze M, van Duijnhoven FJB, Bueno-de-Mesquita H, Onland-Moret NC, van Gils CH, Amiano P, Barricarte A, Chirlaque MD, Molina-Montes ME, Redondo ML, Duell EJ, Khaw KT, Wareham N, Rinaldi S, Fedirko V, Mouw T, Michaud DS, Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-1403.

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2016 Mar;127(3):e93-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000001351.

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner RL, Brzyski RG, Caan BJ. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with a hysterectomy. *JAMA* 2004;291:1701-1712.

Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Neusy S, Rozenberg S. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Hum Reprod*. 2007;22:616-22. Epub 2006 Oct 18. Review.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. HRT im Klimakterium. Therapieempfehlungen. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 1. Auflage; 2003. http://www.akdae.de/35/10/82_HRT_2003_1Auflage.pdf externer Link

Bakken,K., Alsaker,E., Eggen,A.E., Lund,E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *International Journal of Cancer* 2004; 112, 130-134

Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hémon B, Rinaldi S, Chajes V, Slimani N, Allen NE, Reeves GK, Bingham S, Khaw KT, Olsen A, Tjønneland A, Rodriguez L, Sánchez MJ, Etzezarreta PA, Ardanaz E, Tormo

MJ, Peeters PH, van Gils CH, Steffen A, Schulz M, Chang-Claude J, Kaaks R, Rumino R, Gallo V, Norat T, Riboli E, Panico S, Masala G, González CA, Berrino F. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144-156.

Beral V., Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Erratum appears in *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1160, *Lancet* 2003; 362, 419-427

Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.

Chan JA, Meyerhardt JA, Chan AT, Giovannucci EL, Colditz GA, Fuchs CS. Hormone replacement therapy and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:5680-5686.

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagarty A, Khan MA, Kitchener HC, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-2008

Chlebowski R. et al. *Aromatase Inhibitors, Tamoxifen, and Endometrial Cancer in Breast Cancer Survivors*. *Cancer* 2015; 121: 2147-55

Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R535-40. Epub 2005 May 19.

Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Hunter D.J., Manson J.E., Hennekens C.H., Rosner B.A., Speizer F.E. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes and Control* 1992; 3, 433-439

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. 385:1835-42

Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update* 2005; 11:545-560.

Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, Guénel P. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*. 2013; 8(11):e78016.

Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. LIFT trial investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359:697-708

DeLellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, Ma H, Clarke CA, Neuhausen SL, Templeman C, Bernstein L. Menopausal Hormone Therapy Use and Risk of Invasive Colon Cancer: The California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:415-425.

Denton AS, Maher EJ. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD003750. Review.

Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, Chen C, Weiss NS. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197 (2): 139.e1–7

Donders G et al. Ultra-low-dose estriol and *Lactobacillus acidophilus* vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145(2):371-9.

Eeles, R.A., et al. *Adjuvant Hormone* Therapy May Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(35): p. 4138-44.

Eeles, R.A., et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *BMJ* 1991; 302(6771): p. 259-62.

Ewertz,M., Mellemkjaer,L., Poulsen,A.H., Friis,S., Sorensen,H.T., Pedersen,L., McLaughlin,J.K., Olsen,J.H. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. *A Danish cohort study*. *British Journal of Cancer* 2005; 92, 1293-1297

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004143. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD004143.

Felix AS, Arem H, Trabert B, Gierach GL, Park Y, Pfeiffer RM, Brinton LA. Menopausal hormone therapy and mortality among endometrial cancer patients in the NIH-AART Diet and Health Study. *Cancer Causes Control* 2015; 26: 1055-1063

Folsom,A.R., Mink,P.J., Sellers,T.A., Hong,C.P., Zheng,W., Potter,J.D. *Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women*. *American Journal of Public Health* 1995; 85, 1128-1132

Fournier,A., Berrino,F., Riboli,E., Avenel,V., Clavel-Chapelon,F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *International Journal of Cancer* 2005; 114, 448-454

Fournier,A., Berrino,F., Clavel-Chapelon,F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 107, 103-111

Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. *Am J Epidemiol.* 2014;180(5):508-17.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85 (2): 304–313

Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Human Reprod Update* 2005; 11:561-573.

Grodstein,F., Stampfer,M.J., Colditz,G.A., Willett,W.C., Manson,J.E., Joffe,M., Rosner,B., Fuchs,C., Hankinson,S.E., Hunter,D.J., Hennekens,C.H., Speizer,F.E. *Postmenopausal hormone therapy and mortality.* New England Journal of Medicine 1997; 336, 1769-1775

Guidozzi, F. and A. Daponte. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* 1999; 86(6): p. 1013-8.

Hedblad,B., Merlo,J., Manjer,J., Engstrom,G., Berglund,G., Janzon,L. Incidence of cardiovascular disease, cancer and death in postmenopausal women affirming use of hormone replacement therapy. *Scandinavian Journal of Public Health* 2002; 30, 12-19

Hintz BL, Kagan AR, Gilbert HA, Rao AR, Chan P, Nussbaum H. Systemic absorption of conjugated estrogenic cream by the irradiated vagina. *Gynecol Oncol.* 1981; Aug;12(1):75-82. No abstract available.

Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953.

Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Apr 2;100(7):475-82. Epub 2008 Mar 25. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:685.

Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363(9407): 453-5.

IARC Monographs, Review of Human Carcinogens, Volume 100A, 2012 (Package of 6 volumes A,B,C,D,E,F)

Jernstrom,H., Bendahl,P.O., Lidfeldt,J., Nerbrand,C., Agardh,C.D., Samsioe,G. A prospective study of different types of hormone replacement therapy use and the risk of subsequent breast cancer: The women's health in the Lund area (WHILA) study (Sweden). *Cancer Causes and Control* 2003; 14, 673-680

Johnson JR, Lacey JV jr, Lazovich D, Geller MA, Schairer C, Schatzkin A, Flood A. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;18:196-203

Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, McFadden E, Griffin J, Thomas D, Hemming J, Wright K, Ashworth A, Swerdlow AJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what ist the true size of the increased risk?. *Br J Cancer* 2016; Aug 23;115(5):607-15. Doi: 10.1038/bjc.2016.231

Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-46.

Lando,J.F., Heck,K.E., Brett,K.M. Hormone replacement therapy and breast cancer risk in a nationally representative cohort. *American Journal of Preventive Medicine* 1999; 17, 176-180

Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. *Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; Jul;14(7):1724-31.

Lee SA, Ross RK, Pike MC. *An overview of menopausal oestrogen-progestin hormone therapy and breast cancer risk.* *British Journal of Cancer* 2005;92:2049-2058.

Lee YK, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. *Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial.* *Obstet Gynecol.* 2011; Apr;117(4):922-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182118790.

Lester J, Pahouja G, Andersen B, Lustberg M. *Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: a difficult survivorship issue.* *J Pers Med.* 2015; Mar 25;5(2):50-66. doi: 10.3390/jpm5020050.

Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. *Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (2): CD000402

Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015; Nov;139(2):355-62. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.07.109

Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, et al. *The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestin therapy on the risk of colorectal cancer.* *Int. J Cancer.* 2012;130:419-30.

Lund,E., Bakken,K., Dumeaux,V., Andersen,V., Kumle,M. *Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives--The Norwegian Women and Cancer study.* *International Journal of Cancer* 2007; 121, 645-648

Manjer,J., Malina,J., Berglund,G., Bondeson,L., Garne,J.P., Janzon,L. *Increased incidence of small and well-differentiated breast tumours in post-menopausal women following hormone-replacement therapy.* International Journal of Cancer 2001; 92, 919-922

Manley K, Edey K, Braybrooke J, Murdoch J. *Hormone replacement therapy after endometrial cancer.* Menopause Int. 2012;18(4):134-8.

Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials.* JAMA. 2013; 310(13):1353-68.

Manson JoAnn E., Aragaki Aaron K.; Rossouw Jacques E.; et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific MortalityThe Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2017;318(10):927-938. doi:10.1001/jama.2017.11217

Mascarenhas, C., et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int J Cancer 2006; 119(12): p. 2907-15.

Mills,P.K., Beeson,W.L., Phillips,R.L., Fraser,G.E. Prospective study of exogenous hormone use and breast cancer in Seventh-day Adventists. Cancer 1989; 64, 591-597

Moegle M, Buchholz S, Seitz S, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; May;285(5):1397-402. doi: 10.1007/s00404-011-2181-6.

Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, Løkkegaard E, Kjær SK. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. European Journal Epidemiology 2016; 31:481-489, DOI 10.1007/s10654-016-0116-z

Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Mestrine S, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3 N prospective cohort: True associations or bias? Eur J Epidemiol. 2012;27:439-52

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002;288:872-881.

North American Menopause Society. POSITION STATEMENT Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 20, No. 9, pp. 888/902 DOI: 10.1097/gme.0b013e3182a122c2

North American Menopause Society. POSITION STATEMENT

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 24, No. 7, pp. 728-753 DOI: 10.1097/GME.0000000000000921

Newcomb PA, Chia VM, Hampton JM, Doria-Rose VP, Trentham Dietz A. Hormone therapy in relation to survival from large bowel cancer. *Cancer Causes Control* 2009;20:406-416.

Pitkin RM, VanVoorhis LW. Postirradiation vaginitis. An evaluation of prophylaxis with topical estrogen. *Radiology*. 1971; May;99(2):417-21. No abstract available.

Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, Johnson KC, Kuller LH, Lane DS, Wactawski-Wende J, Brzyski R, Allison M, Ockene J, Sarto G, Rossouw JE. Benefits and Risks of Postmenopausal Hormone Therapy When It Is Initiated Soon After Menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23

Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, Templeman C, Bernstein L, Ursin G. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2):475-83.

S3-Leitlinie Endometriumkarzinom; Diagnostik, Therapie und Nachsorge, AWMF-Registernummer: 032-034OL

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, AWMF-Registernummer: 032/035OL

Saxena,T., Lee,E., Henderson,K.D., Clarke,C.A., West,D., Marshall,S.F., Deapen,D., Bernstein,L., Ursin,G. Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2010; 19, 2366-2378

Schairer,C., Lubin,J., Troisi,R., Sturgeon,S., Brinton,L., Hoover,R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. Erratum appears in *JAMA* 2000; Nov 22-29;284(20):2597, *JAMA* 2000; 283, 485-491

Schuurman,A.G., van den Brandt,P.A., Goldbohm,R.A. Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cancer: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes and Control* 1995; 6, 416-424

Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 ; 50(9):1628-37.

Simon MS, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Johnson KC, Muskovitz A, Kato I, Young A, Hubbell FA, Prentice RL. Estrogen Plus Progestin and Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30 (32): 3983-3990

Singh P, Oehler MK. *Hormone replacement after gynaecological cancer*. *Maturitas*. 2010; Mar;65(3):190-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2009;11.017. Epub 2009 Dec 16. Review.

Sourander,L., Rajala,T., Raiha,I., Makinen,J., Erkkola,R., Helenius,H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). Erratum appears in Lancet 1999; Jan 23;353(9149):330, Lancet, 352, 1965-1969, 1998

Stahlberg,C., Pedersen,A.T., Lynge,E., Andersen,Z.J., Keiding,N., Hundrup,Y.A., Obel,E.B., Ottesen,B. Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. International Journal of Cancer 2004;109, 721-727

The women's health initiative steering committee: effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomised controlled trial. JAMA 2004;291:1701-1712.

Tjonneland,A., Christensen,J., Thomsen,B.L., Olsen,A., Overvad,K., Ewertz,M., Møller,M., L. Hormone replacement therapy in relation to breast carcinoma incidence rate ratios: a prospective Danish cohort study. Cancer 2004; 100, 2328-2337

Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015; Volume 100, Issue 11, 1 November, Pages 3975–4011, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>

Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, SanJoaquin MA, Bakken K, Berrino F, Fournier A, Lund E, Overvad K, Olsen A, Tjonneland A, Byrnes G, Chajes V, Rinaldi S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chang-Claude J, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Koumantaki Y, Palli D, Pala V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita H, van Duijnhoven FJB, van Gils CH, Peeters PHM, Rodriguez L, González CA, Sánchez MJ, Chirlaque MD, Barricarte A, Dorronsoro M, Khaw KT, Rodwell SA, Norat T, Romaguera D, Riboli E. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. Int J Cancer 2011;128:1881-1889

Ursic-Vrscaj, M., S. Bebar, and M.P. Zakelj, Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival. Menopause 2001; 8(1): p. 70-5.

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1243-1249.

Willis,D.B., Calle,E.E., Miracle-McMahill,H.L., Heath,C.W.,Jr., Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. Cancer Causes and Control 1996; 7, 449-457

Literatur Kapitel 7:

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

Guttmann, H., Weiner, Z., Nikolski, E., Ish-Shalom, S., Itskovitz-Eldor, J., Aviram, M., Reisner, S., Hochberg, Z., Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome, *Clinical Endocrinology*, 54, 159-164, 2001

Langrish, J.P., Mills, N.L., Bath, L.E., Warner, P., Webb, D.J., Kelnar, C.J., Critchley, H.O., Newby, D.E., Wallace, W.H., Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure, *Hypertension*, 53, 805-811, 2009

Literatur Kapitel 8:

Bitoska I, Krstevska B, Milenkovic T, Subeska-Stratrova S, Petrovski G, Mishevskaja SJ, Ahmeti I, Todorova B. Effects of Hormone Replacement Therapy on Insulin Resistance in Postmenopausal Diabetic Women. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016;4:83-8.

Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia*. 2006;49:459-68.

Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas*. 2000;35:107-17.

Cassidenti DL, Paulson RJ, Serafini P, Stanczyk FZ, Lobo RA. Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro. *Obstet Gynecol*. 1991;78:103-7.

Cesmeli E, Elewaut AE, Kerre T, De Buyzere M, Afschrift M, Elewaut A: Gallstone recurrence after successful shock wave therapy: the magnitude of the problem and the predictive factors. *American Journal of Gastroenterology*. 1999;94:474-9.

Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330-9.

Croston GE, Milan LB, Marschke KB, Reichman M, Briggs MR. Androgen receptor-mediated antagonism of estrogen-dependent low density lipoprotein receptor transcription in cultured hepatocytes. *Endocrinology*. 1997;138:3779-86.

Darko DA, Dornhorst A, Kennedy G, Mandeno RC, Seed M. Glycaemic control and plasma lipoproteins in menopausal women with Type 2 diabetes treated with oral and transdermal combined hormone replacement therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;54:157-64.

de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009;52:2092-100.

Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Diabetes Care 1998;21:1589-95.

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2012;(7):CD004143.

Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV; Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Diabetes Care. 2001;24:1144-50.

Gartlehner G et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women JAMA. 2017;318(22):2234-2249.

Graham I, Cooney MT, Bradley D, Dudina A, Reiner Z. Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: risks and causality. Curr Cardiol Rep. 2012;14:709-20.

Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol. 1994;83:5-11.

Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. N Engl J Med. 2002;346(5):340-52.

Hart AR, Luben R, Welch A, Bingham S, Kah KT: Hormone replacement therapy and symptomatic gallstones-a prospective population study in the EPIC-Norfolk Cohort. Digestion 2008;77:4-9.

Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2006;166:357-65.

Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease, and contemporary management. Mayo Clin Proc. 2013;88:1294-311.

Jin X, Lin Z, Liu Y, Lin L, Zhu B. Hormone replacement therapy benefits meibomian gland dysfunction in perimenopausal women. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4268

Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2003;138:1-9.

Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, Small M, Lumsden MA, Connell JM, Petrie JR. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on

glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:27-34.

La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Parazzini F, Gentile A, Franceschi S: Oral contraceptives and non-contraceptive oestrogens in the risk of gallstone disease requiring surgery. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1992;46:234-6.

Lee JY, Hyun HS, Park HG, Seo JH, Lee EY, Lee JS, Lee DY, Choi DS, Yoon BK. Effects of Hormone Therapy on Serum Lipid Levels in Postmenopausal Korean Women. *J Menopausal Med*. 2015;21:104-11.

Liu B, Beral V, Balkwill A, Jane Green et al for the Million Women Study Collaborators: Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337.

Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004143.

Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 1992;2:665-73.

Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV; Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004;47:1175-87.

Mamdani, M M, Tu, K, van Walraven, C, Austin, P C, Naylor, C. D: Postmenopausal estrogen replacement therapy and increased rates of cholecystectomy and appendectomy. *CMAJ*. 2000;162:1421-4.

McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, Crawford L, Greer IA, Rumley A, Petrie JR, Lowe GD, Paterson K, Sattar N. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:682-9.

Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA*. 2002;288:872-81.

Owen CM, Pal L, Mumford SL, Freeman R, Isaac B, McDonald L, Santoro N, Taylor HS, Wolff EF. Effects of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Fertil Steril*. 2016;106:1170-5.

Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry Eye Syndrome in Menopause and Perimenopausal Age Group *J Midlife Health*. 2017;8:51-4.

- Perera M, Sattar N, Petrie JR, Hillier C, Small M, Connell JM, Lowe GD, Lumsden MA (2001) The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1140-3.
- Piérard GE, Humbert P, Berardesca E, Gaspard U, Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C. Revisiting the cutaneous impact of oral hormone replacement therapy. *Biomed Res Int.* 2013;971760.
- Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, Nahavandi H, Radakovic S, Huber JC, Hönigsmann H. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric.* 2007;10(4):320-34.
- Schwarz S, Volzke H, Baumeister SE, Hampe J, Doren M: Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clinical Endocrinology.* 2007;67:51-9.
- Semenkovich CF, Ostlund RE Jr. Estrogens induce low-density lipoprotein receptor activity and decrease intracellular cholesterol in human hepatoma cell line Hep G2. *Biochemistry.* 1987;26:4987-92.
- Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, Lin F, Cauley JA, Ireland CC, Pickar JH. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med.* 2001;135:493-501.
- Sutherland WH, Manning PJ, de Jong SA, Allum AR, Jones SD, Williams SM. Hormone-replacement therapy increases serum paraoxonase arylesterase activity in diabetic postmenopausal women. *Metabolism.* 2001;50:319-24.
- Tanaka S, Hishiki M, Ogasawara J, Sorimachi E, Nakayama M. (2017) The Deterioration of the Glycemic Profile during Hormone Replacement Therapy in a Patient with Fulminant Type 1 Diabetes. *Intern Med.* 56: 531-534
- Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol.* 2006;15:83-94.
- Versura P, Campos EC. Menopause and dry eye. A possible relationship. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20:289-98.
- Versura P, Giannaccare G, Campos EC. Sex-steroid imbalance in females and dry eye. *Curr Eye Res.* 2015;40:162-75.
- Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation.* 2002;106:1771-6.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.

Zhang Y, Howard BV, Cowan LD, Yeh J, Schaefer CF, Wild RA, Wang W, Lee ET. The effect of estrogen use on levels of glucose and insulin and the risk of type 2 diabetes in american Indian postmenopausal women: the strong heart study. *Diabetes Care*. 2002;25(3):500-4.

Literatur Kapitel 9:

Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419

Beral V, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543

Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J et al. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1752

Edgren RA. Progestagens. In: Givens J (ed) *Clinical uses of steroids*. Chicago: Yearbook; 1980: 1 Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 335

Edwards DP. Regulation of signal transduction pathways by estrogen and progesterone. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 335

Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996; 54: 59

Ginsburg J, Prelevic G, Butler D et al. Clinical experience with tibolone (Livial) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71

Gudermann. Endokrinpharmakologie. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O (eds) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2014: 619-651

Gudermann. Sexualhormone. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (eds) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 12. Auflage. Elsevier, Deutschland; 2017:613-645

Hall JM, McDonnell DP. Coregulators in nuclear estrogen receptor action. *Mol Interventions* 2005; 5: 343

Korach KS, Wintermantel T. Tissue-Specific Estrogen Action - Novel Mechanisms, Novel Ligands, Novel Therapies? Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2007

Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252

Lippert TH, Mück AO. Der klinische Stellenwert von Dienogest. In: Teichmann AT (ed) Dienogest - Präklinik und Klinik eines Gestagens. Berlin, New York: Walther de Gruyter; 1995: 261

Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML, WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification, N Engl J Med 2007; 356: 2591

McDonnell DP, Norris JD. Connections and regulation of the human estrogen receptor. Science 2002; 296: 1642

Prossnitz ER, Arterburn JB. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVII. G protein-coupled estrogen receptor and its pharmacologic modulators. Pharmacol Rev 2015; 67: 505

Rigg IA, Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. N Engl J Med 1978; 298: 195

Ross LA, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. Maturitas 1995; 21: 127

Strowitzki T. Sexualhormone. In: Schwabe U, Paffrath D, Ludwig WD, Klauber J (eds) Arzneiverordnungsreport 2017. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 2017: 723-737

The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement. Menopause 2017; 24: 728

Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. Endocr Rev 2006; 27: 575

Turgeon JL, McDonnell DP, Martin KA, Wise PM. Hormone therapy: Physiological complexity belies therapeutic simplicity. Science 2004; 304: 1269

WHI, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321

WHI, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2004; 291: 1701

WHI, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality. JAMA 2017; 318: 927

Yager JD, Davidson NE. Mechanisms of Disease: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. N Engl J Med 2006; 354: 270

Literatur Kapitel 10:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (Hrsg.) Leitlinien-Glossar <http://www.versorgungsleitlinien.de/glossar/glossar/index?key=A> externer Link

Bundestag. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 20.2.2013, (Patientenrechtegesetz). Bundesärztekammer (BÄK). (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte. 2015

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, Heagerty A, Khan MA, Kitchener H, McNamee R, Elstein M, Kay C, Seif M, Buckley H. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 2001-2008

Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293: 330-339

Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEBM). Gute Praxis Gesundheitsinformation (GPGI). Version 2.0 vom 26.7.2016. Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e.V. 2016

Edwards A, Bastian H. Risk communication - making evidence part of patient choices. In: Edwards A, Elwyn G. *Evidence-Based Patient Choice: Inevitable or Impossible?* Oxford: University Press, 2001 Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003; 327 (7417): 741-744

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (3): CD004143

Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, and the Cochrane HT Study Group. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women (Review). New search for studies completed, conclusions not changed. *The Cochrane Library* 2008; (2): CD004143

Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, Boland E, Lux L, Viswanathan M. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017 Dec 12;318(22):2234-2249.

Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (5): 453-463. Epub 2007 Jun 15. Review

Hill AB: The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965, 58(5):295-300

Holmberg L, Anderson H, HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363 (9407): 453-455

Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R; Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365. Erratum in: *Arch Intern Med* 2006; 166: 759

Klemperer D. Sozialmedizin, Public Health, Gesundheitswissenschaften. 3. Aufl. Hogrefe, Bern 2015

Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation. Hamburg 2017; <http://www.leitliniegesundheitsinformation.de/>. (Zugriff am 03.07.2018)

MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; (4): CD002978

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534

National Institute for Clinical Excellence (NICE): Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]. 2015.

Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005131

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-333

The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289 (20): 2673-2684