



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen
Stand September 2009

- 2 Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
 - 2.1 Gynäkologische Endokrinologie
 - 2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport
-

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG, herausgebende Fachgesellschaft), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS), Dachverband Osteologie (DVO), Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA), Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS), Deutsche Menopausengesellschaft (DMG), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFKG), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF), Berufsverband für Frauenärzte (BVF), Women's Health Coalition (WHC), Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT)

Interdisziplinäre S 3-Leitlinie

AWMF 015/062

Methodenreport

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Einführung	3
2 Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie:	4
3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen.....	4
3.1 Auswahlkriterien des Expertenkreises, Arbeitsgruppen und Aufgaben.....	4
3.2 Leitliniengruppe: beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	6
4. Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung.....	6
5 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege (Evidenzbasierung).....	8
5.1 Fragestellungen.....	9
5.2 Leitlinienrecherche und Bewertung	10
5.3 Literaturrecherche und Bewertung.....	12
6 Formulierung und Graduierung der Kernaussagen und Empfehlungen: Strukturierte Konsensusfindung	14
7 Verbreitung und Implementierung.....	15
8 Redaktionelle Unabhängigkeit: Finanzierung der Leitlinie und Darlegung potentieller Interessenskonflikte...	16
9 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	17
10 Literaturverzeichnis	18
Anhang 1: Leitlinien zur Hormontherapie in Peri- und Postmenopause: Bewertung nach DELBI	19
Anhang 2: Leitliniensynopse.....	20
Anhang 3: Suchstrategien der Systematischen Literaturrecherche	45
Anhang 4: Literaturbewertungsbogen für Metaanalysen/Systematische Übersichtsarbeiten nach SIGN (8)	55
Anhang 5: Schema zur Graduierung von Evidenzstärken.....	56
Anhang 6: Schema zur Graduierung von Empfehlungsstärken.....	57
Anhang 7: Formular zur Erklärung möglicher Interessenskonflikte.....	58

Autoren

Dr. D. Noss
Prof. Dr. I. Kopp
Prof. Dr. O. Ortman

Mitherausgebende Organisationen

Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)
Dachverband Osteologie (DVO)
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS)
Deutsche Menopausengesellschaft (DMG)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

Arbeitsgemeinschaften

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)
Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB)

Berufsverbände

Berufsverband für Frauenärzte (BVF)

Weitere Institutionen

Women's Health Coalition (WHC)
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

AWMF-Register Nr. 015/062

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Herausgebers reproduziert werden.

1 Einführung

Leitlinien sind

- systematisch entwickelte Aussagen zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von Ärzten und Patienten für eine angemessene Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen.
- konkrete Handlungsempfehlungen für den Versorgungsablauf und unterscheiden sich dadurch von ausschließlichen Evidenzberichten wie systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments.
- im Gegensatz zu Richtlinien nicht verbindlich, sondern geben einen Entscheidungs- und Handlungskorridor vor, von dem in begründeten Fällen nicht nur abgewichen werden kann, sondern sogar muss.

Leitlinien haben die Aufgabe, den aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand, bestehend aus wissenschaftlicher Evidenz und Praxiserfahrung, zu speziellen Versorgungsproblemen explizit darzulegen, unter methodischen und klinischen Aspekten zu bewerten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägen von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren (1).

Leitlinien sollen gute klinische Praxis fördern, die Öffentlichkeit informieren, Entscheidungen in der medizinischen Versorgung auf eine rationale Basis stellen, die Stellung von Betroffenen und Patienten als Partner im Entscheidungsprozess einbeziehen. Leitlinien als systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Ärzte und Patienten sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements in der Medizin und werden auch von der Gesundheitspolitik gefordert (§§ 137e–g SGBV).

Die kontinuierliche Aktualisierung und eine Verbesserung der methodischen Qualität von Leitlinien sind daher wichtige Ziele, denen mit der vorliegenden interdisziplinären, evidenzbasierten Leitlinie entsprochen werden soll. **Die vorliegende Leitlinie ersetzt die früheren „Konsensusempfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Menopause“ (AWMF-Registernr. 015/038)**, erstmals erschienen 12/2002, zuletzt aktualisiert 05/2004.

Nach den Vorgaben für eine S3-Leitlinie gemäß der AWMF-Klassifikation wurden die bisherigen Konsensusempfehlungen zwischen Mai 2006 und Juni 2009 auf der Basis systematischer Literaturrecherchen und -bewertungen überprüft und vollständig überarbeitet. Das methodische Vorgehen erfolgte entsprechend dem Regelwerk der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>), den im Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung von AWMF und ÄZQ (DELBI, <http://www.delbi.de>) (1) formulierten Anforderungen sowie den Empfehlungen des Europarats (5) und wurde in einer internen „Anleitung zur Erstellung von S3-Leitlinien“ festgehalten.

2 Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie:

Die Leitlinie besteht aus folgenden Dokumenten:

- **Langversion** mit Empfehlungen und Darlegung der diesen zugrunde liegenden wissenschaftlichen Evidenz, ausführlichen Hintergrundinformationen und Quellentexten sowie Hilfen zur Beratung und Risikokommunikation,
- **Leitlinienreport** mit ausführlichem Bericht zur Methodik,
- **Kurzversion** mit den wichtigsten Empfehlungen in Kurzform
- **Laienversion** mit Empfehlungen und Risikokommunikation.

Alle Dokumente sind im Internet frei verfügbar (<http://awmf-leitlinien.de>, Registernummer 015/062).

Zum Adressatenkreis der Leitlinie gehören alle Ärzte und Frauen, die sich über die Hormontherapie in Peri- und Postmenopause informieren möchten.

Weitere Adressaten sind:

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften,
- ärztliche Berufsverbände,
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen, Verbraucherschutz),
- gesundheitspolitische Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene (u. a. Gemeinsamer Bundesausschuss),
- Gesundheitseinrichtungen (u. a. GvG – Gesundheitsziele.de, GBA),
- Kostenträger.

Ziel der Leitlinie ist, Entscheidungshilfen für einen möglichst effektiven Einsatz der Hormontherapie unter Berücksichtigung der Balance möglicher positiver und negativer Effekte zu geben.

Die Leitlinie richtet sich an Frauenärzte in Klinik und Praxis sowie Ärzte anderer Fachgebiete (Allgemeinärzte, Internisten, Endokrinologen, Pharmakologen, Neurologen, Kardiologen, Osteologen), um durch die Vermittlung des aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstands zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause die angemessene Indikationsstellung und Information Rat suchender Frauen zu fördern. Die Leitlinie richtet sich an interessierte Frauen mit dem Ziel, den Kenntnisstand über die Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause zu verbessern und ihnen eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Dies soll durch eine laienverständliche Version unterstützt werden.

3 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

3.1 Auswahlkriterien des Expertenkreises, Arbeitsgruppen und Aufgaben

Der Koordinator wurde von der federführenden Fachgesellschaft (DGGG) beauftragt. Seine Aufgaben umfassten Projektplanung, Einberufung der Experten in die Leitliniengruppe und Einteilung der Arbeitsgruppen, Mitarbeit in Leitlinienarbeitsgruppen, Zusammenführung der

Ergebnisse sowie Entwurf und Überarbeitung der Leitlinienmanuskripte, administrative Aufgaben und Protokollführung. Zur Unterstützung des Koordinators wurde aus dem Kreis der Leitliniengruppe ein Steuerungsgremium (Leitliniensteuergruppe) benannt. Zu den Aufgaben der Leitliniensteuergruppe gehörten auch die Unterstützung der inhaltlichen Arbeit in den Arbeitsgruppen unter Wahrung der methodischen Anforderungen an eine S3-Leitlinie anhand einer internen „Anleitung zur Erstellung von S3-Leitlinien“ und die Rückkopplung zu den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen. Alle Mitglieder der Leitliniensteuergruppe und der Leitliniengruppe waren im Konsensusverfahren stimmberechtigt. Zur Unterstützung in methodischen Fragen und Aufgaben, zur Moderation der Konsensuskonferenzen und zur Unterstützung der inhaltlichen Arbeit am Thema Risikokommunikation wurden externe Sachverständige bzw. Methodiker hinzugezogen. Diese waren im Konsensusverfahren nicht stimmberechtigt. Zusammensetzung und Aufgabenbereiche des Expertenkreises wurden wie folgt festgelegt:

Leitlinienkoordination und Projektmanagement	Prof. Dr. O. Ortmann (Regensburg)
Methodische Begleitung	
Moderation/Leitlinien	Prof. Dr. I. Kopp (AWMF, Marburg)
Literaturrecherche	Dipl. math. oec. T. Zemmler, Prof. Dr. R. Kreienberg (Ulm)
Biometrie	Prof. Dr. M. Blettner, Mainz
Administration/Protokoll	Dr. D. Noss (Regensburg)
Risikokommunikation:	Prof. Dr. D. Klemperer (Regensburg)
Leitliniensteuergruppe	Dr. Albring, Prof. Dr. M. Dören, Prof. Dr. L. Kiesel, Prof. Dr. O. Ortmann, Prof. Dr. E. Windler
Leitliniengruppe	Mitglieder siehe Abschnitt 14.3.2., Tab. 1.

Der Expertenkreis zur Erstellung der S3-Leitlinie wurde nach dem Prinzip der Fach- und Sachkompetenz ausgewählt. Hierbei musste dem Leitlinieninhalt entsprechende Multidisziplinarität und Multiprofessionalität gewährleistet werden. Vertreterinnen der Women's Health Coalition (WHC) sowie der Frauenselbsthilfe nach Krebs waren aktiv an allen Prozessen der Leitlinienerstellung beteiligt.

Auswahlkriterien für den Expertenkreis waren:

- Leitlinienersteller (Steuergruppe, Arbeitsgruppenleitung),
- Leitliniennutzer (Teilnehmer der Arbeitsgruppen),
- ausgewiesene Fach- und Sachkompetenz.

Zusätzlich wurden folgende Gesichtspunkte berücksichtigt:

- Vertretung der Frauengesundheits- und Selbsthilfeorganisationen,
- Vertretung der fachärztlichen Versorgung ambulant und stationär einschließlich hausärztlicher Versorgungsebene,
- Vertretung der stationären Versorgungseinrichtungen, universitär und außeruniversitär,
- Vertretung des Forschungsgebiets Gender-Mainstreaming,
- Einbeziehung von Methodikern (aus den Gebieten Leitlinien, Biometrie, Epidemiologie, Public Health, Sozialpsychologie, Sozialmedizin).

3.2 Leitliniengruppe: beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Das Mandat für die Vertretung der mitherausgebenden wissenschaftlichen medizinischen Organisationen und Fachgesellschaften sowie der nichtwissenschaftlichen Organisationen in der Leitliniengruppe (siehe Tab. 1) wurde von den jeweiligen Vorständen eingeholt.

Tab. 1: Leitliniengruppe: Liste der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen sowie ihrer für die Leitlinie nominierten Experten; * = Mitglied der Steuergruppe

Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen	Stimmberechtigter Vertreter
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. G. Emons
Deutsche Krebsgesellschaft	Prof. Dr. O. Ortmann *
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. M.W. Beckmann
Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB)	Prof. Dr. E. Petri
Berufsverband der Frauenärzte (BVF)	Prof. Dr. C. Brucker PD Dr. D. Foth Dr. K. König
Women´s Health Coalition (WHC)	Fr. I. Naß-Grigoleit
Frauenselbsthilfe nach Krebs	Fr. H. Schulte
Deutsche Gesellschaft für Senologie	Prof. Dr. O. Ortmann *
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	Prof. Dr. B. Böhm Prof. Dr. G. Emons Prof. Dr. Th. Gudermann
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. A. Ludolph
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Dr. E. Windler
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)	Prof. Dr. V. Regitz-Zagrosek
Deutsche Menopausegesellschaft (DMG)	Prof. Dr. L. Kiesel *
International Menopause Society (IMS)	Prof. Dr. A.O. Mueck
European Menopause and Andropause Society (EMAS)	Prof. Dr. M. Dören *
Dachverband Osteologie (DVO)	Prof. Dr. P. Hadji
Deutsche Gesellschaft für Angiologie (DGA)	Prof. Dr. E. Lindhoff-Last
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)	Prof. Dr. F. Geithövel Prof. Dr. Th. Rabe Prof. Dr. Th. Strowitzki
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. E. Baum
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)	Dr. M. J. Beckermann Dr. F. Siedentopf

4. Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung

Die Entwicklung der Leitlinie erfolgte in einem strukturierten Prozess nach den Vorgaben der AWMF. Im Folgenden wird der zeitliche Ablauf in Kurzform dargestellt (Tab. 2, Projektskizze). Es fanden insgesamt drei Arbeitstreffen und zwei Konsensuskonferenzen statt.

Tab. 2: Zeitlicher Ablauf der Leitlinienentwicklung: Projektskizze

Arbeits-schritte	Verantwort-lich	Aufgaben	Zeitfenster
Initialisie- rung	Leitlinien- beauftragter der DGGG, Auto- ren der Konsen- susempfehlun- gen	<ul style="list-style-type: none"> • Beschluss zur Entwicklung einer S 3-Leitlinie „Hormon- therapie in Peri- und Postmenopause“ im Rahmen einer Telefonkonferenz (Teilnehmer: Prof. Dr. R. Kreienberg, Prof. Dr. O. Ortmann, Prof. Dr. L. Kiesel) • Benennung des Koordinators (Prof. Dr. O. Ortmann) • Erstellung eines Projektablaufplans • Formierung der Leitliniensteuergruppe 	10.5.2006
Planung und Orga- nisation	Koordinator, Steuergruppe	Bildung der Leitliniengruppe (mitherausgebende Organisati- onen) <ul style="list-style-type: none"> • Einladung der hinzuzuziehenden Fachgesellschaf- ten/Organisationen • Benennung der Vertreter, Einladung des Expertenkreises • Erstellung einer Synopse aller bisherigen Statements und Empfehlungen als Grundlage für die Formulierung von Fragestellungen für die S3-Leitlinie 	2006
	Leitliniengrup- pe	1. Arbeitstreffen zur <ul style="list-style-type: none"> • Einführung in die Methodik der S3-Leitlinienentwicklung • Festlegung des Rahmens der Leitlinie sowie Geltungsbe- reich und Zweck/Ziele • Erläuterung der Vorgehensweise zur Formulierung von Fragestellungen als Grundlage zur Erarbeitung der S3- Leitlinienempfehlungen 	14.2.2007
	Leitlinienbeauf- tragter der DGGG	Öffentliche Ausschreibung des Projekts: Anmeldung bei der AWMF	15.9.2007
	Leitliniengrup- pe	2. Arbeitstreffen zur <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung des Projektablaufplans („interne Anlei- tung zur Erstellung der S3-Leitlinie“), Festlegung der themenspezifischen Arbeitsgruppen • Konsentierung der Fragestellungen für die themenspezifi- schen AG und Priorisierung der Fragestellungen, die eine systematische Recherche und Bewertung der Evidenz de novo erfordern, im nominalen Gruppenprozess 	4.10.2007
Leitlinien- entwick- lung: Systemati- sche Evi- denzbasier- ung	Methodiker	Systematische Recherche nach Leitlinien als Quellen aufbe- reiteter Evidenz:	8.10.2007
		<ul style="list-style-type: none"> • TRIP-Database, Suchbegriff „hormone replacement ther- apy“: 166 Treffer 	
		Systematische Literaturrecherche: <ul style="list-style-type: none"> • OVID (einschließlich Cochrane Library, PubMed): siehe Anhang, 33.305 Treffer • Ausschluss von Publikationen vor 1.1.2003 sowie von Doubletten und themenirrelevanten Publikationen: siehe Anhang, Auswahl von 6156 Treffern 	1.2008
	Koordinator und Administ- rator	Versand der Suchergebnisse an die Leitliniengruppe (n = 6156, sortiert nach themenspezifischen AG)	2.2008
	Leitliniengrup- pe	3. Arbeitstreffen zur <ul style="list-style-type: none"> • Formulierung erster Thesen zu den Fragestellungen der themenspezifischen AG • Erläuterung der Vorgehensweise bei der Erarbeitung von Empfehlungen 	8.5.2008

	Koordinator und Administrator	<p>Auswahl von Leitlinien als Quellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorselektion von in der Leitlinien-Literaturrecherche identifizierten Leitlinien nach thematischer Relevanz • Bewertung der relevant beurteilten Leitlinien nach DELBI (n = 8): siehe Anhang • Ausschluss von Leitlinien mit einem Score < 0,5 in DELBI Domäne 3 (n = 4) • Erstellung einer Synopse der Empfehlungen der Quell-Leitlinien: siehe Anhang 	6.–7.2008
	Leitliniengruppe	<p>Auswahl, Bewertung und Verwendung der Quellen aus syst. Literaturrecherche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sichtung aller Titel, Abstracts in themenspezifischen AG • Primär-Auswahl von Arbeiten mit bestverfügbarem Studiendesign (Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen), Bewertung der Volltexte hinsichtlich methodischer Qualität (SIGN-50-Checkliste), Erstellung von Evidenztabellen • bei Bedarf Suche nach und Bewertung von Arbeiten des nächstbestverfügbaren Studiendesigns • Verwendung der bestverfügbaren Quellen für die Formulierung und Graduierung von Statements und Empfehlungen • Darstellung und Diskussion der Evidenzlage für jede Fragestellung in Form ausführlicher Quellentexte 	6–7.2008
Leitlinienentwicklung: Strukturierte Konsensusfindung	Leitliniengruppe	<p>Strukturiertes Konsensusverfahren (zwei Tage, Nominaler Gruppenprozess):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergabe von Empfehlungsgraden für die gemäß der Evidenzbewertung modifizierten Statements und Empfehlungen • Konsentierung der Statements und Empfehlungen • Diskussion der Leitlinieninhalte aus der Langversion 	4.7.2008
			8.8.2008
Redaktion und Verbreitung		<ul style="list-style-type: none"> • finale Formulierung: Langversion, Leitlinien-Methodenreport, Kurzversion • Verabschiedung im schriftlichen Verfahren durch die Autoren • formale Verabschiedung durch die Vorstände der mit herausgebenden Fachgesellschaften und Organisationen <p>Publikation</p>	8.2008–4.2009
Implementierung	Steuergruppe	Erstellung einer Patientenversion, Öffentlichkeitsarbeit, Vorträge, CME	2009–2010
Evaluierung und Fortschreibung	Koordinator, AG „ongoing trials“	Geplant	2010

5 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege (Evidenzbasierung)

Für die Literaturbewertung wurde ein prioritätenorientiertes Vorgehen beschlossen:

1. Als Ausgangspunkt für eine Literaturrecherche erfolgte eine inhaltliche Rahmenbildung der Leitlinie und die Identifikation von Schlüsselfragen auf der Basis der früheren Konsensusempfehlungen im interdisziplinären Konsensus (Nominaler Gruppenprozess) (siehe Abschnitt 5.1) sowie die Formulierung erster Thesen.

2. Um die Schlüsselfragen zu beantworten und die ersten Thesen zu überprüfen, wurde ein Konzept zu ihrer gegenüberstellenden Darstellung mit den Aussagen nationaler und internationaler Leitlinien und der ihnen zugrunde liegenden Literatur entwickelt (siehe Abschnitt 5.2).
3. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche vorgenommen (siehe Abschnitt 5.3).
4. Für Fragestellungen/Thesen, für die anhand der internationalen Leitlinien keine ausreichenden Literaturbelege identifiziert werden konnten oder zu welchen widersprüchliche Empfehlungen oder Angaben zur Stärke der Evidenz bzw. der Empfehlungen vorlagen, sowie für den Zeitraum ab 2003 wurden systematische Literaturbewertungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).
5. Für jede Fragestellung wurden die verwendeten Quellen (Leitlinien, Metaanalysen und Systematische Übersichtsarbeiten, weitere Literatur) spezifisch zitiert. Die Evidenzlage dazu wurde in Form ausführlicher Quellentexte dargestellt (siehe Kapitel 15 der Langversion).
6. Für alle Empfehlungen/Statements zur Beantwortung der Fragestellungen wurde die Evidenzstärke entsprechend der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre of Evidence-based Medicine (7) angegeben.

5.1 Fragestellungen

Für die Abstimmung der Fragestellungen wurde die Technik des Nominalen Gruppenprozesses (NGP) eingesetzt (zur Technik des NGP siehe Abschnitt 14.6). Im Folgenden werden die konsentierten Fragestellungen, sortiert nach themenspezifischen Arbeitsgruppen (AG), dargestellt.

AG 1: Substanzen, Pharmakologie und Darreichungsformen

- Allgemeine Recherchestrategie, keine spezifische Fragestellung

AG 2: Klimakterische Symptome/Lebensqualität

1. Welche klimakterischen Symptome werden von Frauen berichtet, wie häufig sind diese in den verschiedenen Lebensphasen, welche Faktoren beeinflussen sie?
2. Welche Wirkung hat die HT auf klimakterische Beschwerden?
3. Verändert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Eintritt der Menopause?
4. Welchen Einfluss haben klimakterische Beschwerden auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität?
5. Wie wirken sich Hormontherapien und Alternativen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden?

AG 3: Urogenitale Symptome

1. Beeinflusst die HT die vulvovaginale Atrophie?
2. Beeinflusst die HT die Entstehung einer Harninkontinenz?
3. Beeinflusst die HT eine bestehende Harninkontinenz?

AG 4: Bewegungsapparat

1. Beeinflusst die HT das Risiko für osteoporotisch bedingte Frakturen?

AG 5: Herz-Kreislauf-Erkrankungen

1. Hat die HT einen Effekt auf koronare Herzerkrankung?

2. Hat die HT einen Effekt auf thromboembolische Erkrankungen?
3. Hat die HT einen Effekt auf arterielle und venöse zerebrovaskuläre Erkrankungen?

AG 6: Andere Erkrankungen und Alterungsprozess

1. Gibt es einen positiven Einfluss der Hormontherapie (HT) auf die peri- und postmenopausal in Erscheinung tretenden Alterungsprozesse der Haut?
2. Gibt es einen positiven Einfluss der HT auf die peri- und postmenopausal in Erscheinung tretenden Androgenisierungserscheinungen der Haut?
3. Verändert eine HT das Risiko von Gallenwegserkrankungen?

AG 7: Erkrankungen des ZNS

1. Beeinflusst die HT das Risiko für neurodegenerative Erkrankungen?
2. Hat die HT Einfluss auf die Kognition?

AG 8: Malignome

1. Beeinflusst die HT das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken?
2. Beeinflusst eine HT das Risiko, an einem Genitalkarzinom zu erkranken?
3. Beeinflusst eine HT das Risiko, an einem kolorektalen oder anderen Karzinom zu erkranken?
4. Beeinflusst die HT nach Mammakarzinom das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?
5. Beeinflusst die HT nach Genitalkarzinom das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?
6. Beeinflusst die HT nach kolorektalen und anderen Karzinomen das Rezidivrisiko/Gesamtüberleben?

AG 9: Prämatüre Ovarialinsuffizienz

1. Welche Wirkung hat die HT bei Frauen mit prämaturer Menopause?

AG 10: Alternative Therapien

1. Sind alternative Therapien in ihrer Wirksamkeit auf vasomotorische Beschwerden einer HT äquivalent?
2. Sind alternative Therapien sicher?

5.2 Leitlinienrecherche und Bewertung

Die Recherche nach Leitlinien erfolgte über die TRIP-Database, Suchbegriff „hormone replacement therapy“ (166 Treffer) und über OVID im Rahmen der systematischen Literaturrecherche.

Folgende Leitlinien wurden als relevant identifiziert:

- NZGG 2001: Best practice evidence-based guideline. The appropriate prescribing of hormone replacement therapy. Published May 2001; ISBN 0-473-4 471 4185
- Arzneimittelkommission 2003: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003. Hormontherapie im Klimakterium. Therapieempfehlungen. Arzneiverordnung in der Praxis. 1. Auflage. 2003. http://www.akdae.de/35/82_Hormontherapie_2003_1Auflage.pdf
- NAMS 2007: North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182

- NAMS 2008: North American Menopause Society (NAMS Board). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2008; 15: 584–603
- U.S.P.S.T.F 2005: U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendation Statement. AHRQ Publication No. 05-0576, May 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf05/ht/htpostmenrs.htm>
- AACE 2006: American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. AACE Guideline 2006. *Endocrine Practice* 2006; 12: 315–337
- IMS 2007: International Menopause Society (IMS Board). IMS Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181–194
- EMAS 2005: European Menopause and Andropause Society (EMAS Board). EMAS 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 51: 8–14
- NZGG 2004: Hormone Replacement Therapy – Summary, 2004

Zusätzlich wurden folgende weitere Leitlinien berücksichtigt:

- Konsensusempfehlung zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause (DGGG), 2005, *Frauenarzt* 2004; 45: 620 ff.
- Anwendungsempfehlung zur Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause (DGGG), 2006
- Empfehlung zur postmenopausalen Hormontherapie. *J Gynäkologie und Endokrinologie* 2007; 1 (1): 18–20
- Hormonersatztherapie – Nutzen und Risiken. *J für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2004; 1 (2): 77–81
- Hormone Replacement Therapy. Australian Government, 2005
- Hormone Therapy Advice. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2007
- Guidelines for the Administration of Hormone Replacement Therapy, HKCOG Guidelines, 2006
- Menopause and Hormone Replacement – study group statements. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004

Die als relevant identifizierten internationalen Leitlinien wurden nach den Kriterien des Deutschen Leitlinienbewertungsinstrumentes DELBI (1) bewertet. Ausschließlich methodisch korrekt erstellte Leitlinien wurden für die Evidenzbasierung herangezogen (siehe Anhang 1: Leitlinienbewertung nach DELBI). Methodische Qualität wird anhand von sieben Aspekten der Domäne 3 innerhalb des Leitlinienbewertungsinstrumentes DELBI bewertet. Ein Domänenwert < 0,5 wurde als „keine ausreichende“ Qualität definiert (siehe Anhang 1). Insgesamt vier der acht als relevant identifizierten Leitlinien entsprachen nicht den geforderten methodischen Anforderungen. Zudem entsprachen die acht unter „weitere Leitlinien“ aufgeführten Leitlinien und Empfehlungen nicht den geforderten methodischen Ansprüchen. Abschließend konnten insgesamt vier Leitlinien mit ausreichender methodischer Qualität identifiziert werden, die als Grundlage für Statements und Empfehlungen herangezogen werden konnten. Die übrigen Leitlinien wurden zwar berücksichtigt, jedoch nicht als Grundlage für Statements und Empfehlungen herangezogen.

Aus den vier als primäre Quellen identifizierten Leitlinien wurden diejenigen Empfehlungen, die Relevanz für die vorliegende Leitlinie besitzen, in eine Datenbank übertragen und abgeglichen.

Der Vergleich erfolgte in vier Schritten:

1. Vergleich der Statements und Empfehlungen der einzelnen Leitlinien (Inhalt und Formulierung),
2. Gegenüberstellung der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade,
3. Gegenüberstellung der für die Vergabe des Evidenzniveaus ausgewählten Literatur und Vergleich der angegebenen Evidenzlevel,
4. Transformation der in den Leitlinien angewandten Graduierungsschemata für Evidenzlevel und Empfehlungsgrade auf das Oxford-Schema zur Vereinheitlichung.

Zur Erleichterung der Diskussion in der Leitliniengruppe wurden die Empfehlungen der vier Leitlinien tabellarisch gegenübergestellt (siehe Anhang 2: Leitliniensynopse).

Die Ergebnisse des Leitlinienvergleichs wurden hiernach in der Leitliniengruppe nach folgenden Gesichtspunkten diskutiert:

- Aktualität, Vollständigkeit sowie Übereinstimmung bzw. Widersprüchlichkeit der Empfehlungen, der angegebenen Evidenz- und Empfehlungsgrade und der zitierten Literatur,
- Beurteilung der zugrunde liegenden Studien und ihrer Ergebnisse im Hinblick auf methodische Qualität, klinische Relevanz und Anwendbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem, Abwägung von Kosten, Nutzen und Risiken (Outcome-Analyse),
- Vergleich mit den ersten von den Arbeitsgruppen zur Beantwortung der Schlüsselfragen formulierten Thesen,
- Beschlussfassung, welche Statements/Empfehlungen übernommen werden können (Leitlinienadaptation),
- Feststellung des Bedarfs weiterer Literaturbewertung, Festlegung der Aufgaben der themenspezifischen Arbeitsgruppen.

Bei der Entscheidung zur Leitlinienadaptation für ein Statement oder eine Empfehlung wurden Inhalt, Evidenzlevel und die hierzu zitierte Literatur vollständig übernommen. Für Thesen, für die anhand der internationalen Leitlinien keine ausreichenden Literaturbelege identifiziert werden konnten oder zu welchen widersprüchliche Evidenzlevel oder Empfehlungsgrade vorlagen, wurden Literaturrecherchen durchgeführt.

Nach Abschluss der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie wurden die konsentierten Statements/Empfehlungen in die Tabelle (Leitliniensynopse) aufgenommen, um Transparenz zu gewährleisten.

5.3 Literaturrecherche und Bewertung

Für 21 Fragestellungen wurde eine systematische Literaturrecherche mit vorgegebenen Suchbegriffen durchgeführt (siehe Anhang 3: Suchstrategien der systematischen Literaturrecherche). Die Suche erfolgte über OVID, einschließlich der Datenbanken Medline und Cochrane Database, bis Januar 2008. Insgesamt wurden 33.305 Suchergebnisse identifiziert.

Die Ergebnisse der bewusst eher großzügigen Suche wurden anschließend (außer bei AG1 und bei einer Trefferanzahl unter 100) nach folgenden Kriterien eingegrenzt:

- nicht themenrelevante Publikationen,
- Publikationsdatum vor 1.1.2003,
- Doppelpublikation.

Nach entsprechendem Ausschluss wurden 6.156 Treffer ausgewählt (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Anzahl der Suchergebnisse und eingeschlossene Treffer.

AG / Teilauswertung	Anzahl Suchergebnisse	Eingeschlossene Treffer
AG 1-1	654	654
AG 1-2	531	531
AG 2-1-SP	512	147
AG 2-2-SP	258	85
AG 2-3-SP	184	39
AG 3-1	330	53
AG 3-2_3	851	200
AG 4-1	2810	376
AG 4-2	2315	238
AG 4-3	1662	24
AG 4-4	59	59
AG 5-1	6779	1002
AG 5-2	401	182
AG 5-3	24	24
AG 5-4	1332	141
AG 6-1	3963	117
AG 6-2	1131	38
AG 6-3-SP	40	40
AG 6-4-SP	157	103
AG 6-5-SP	194	146
AG 7	2442	409
AG 8-1_Mamma-Ca	1864	436
AG 8-1_Genital-Ca	654	97
AG 8-2_Genital-Ca	310	90
AG 8-1_Kolorektal-Ca	484	50
AG 9-1_2-Mamma-Ca	279	53
AG 9-1_2-Ovarial-Ca-SP	82	82
AG 9-1_2-Endometrium-Ca-SP	97	97
G 9-1_Kolorektal-Ca-SP	73	73
AG 10-1	532	49
AG 10-2-SP	67	67
AG 10-3	79	79
AG 11-1_2-SP	1529	99
AG 11-3-SP	237	131
AG 11-4-SP	322	78
AG 11-5-SP	67	67

Die Auswahl und Bewertung der Literatur erfolgte durch die Mitglieder der themenspezifischen Arbeitsgruppen.

Alle aus den eingeschlossenen Treffern identifizierten Systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden formal hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet. Hierfür wur-

de eine deutsche Übersetzung des Bewertungsbogens des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (8) verwendet (siehe Anhang 4). Die Kerncharakteristika dieser Publikationen wurden in Evidenztabelle zusammengefasst. Zusätzlich wurde die Evidenzlage für die spezifischen Fragestellungen in Form ausführlicher Quellentexte dargestellt (siehe Kapitel 15 der Langversion der Leitlinie).

Anhand der Vergleiche mit den nationalen/internationalen Leitlinien und der aktuellen Literaturrecherche wurden von den Arbeitsgruppen Empfehlungen und Statements formuliert.

Als Grundlage der Evidenzdarlegung für die Empfehlungen und Statements wurde die Evidenzklassifizierung des Oxford Centre of Evidence-based Medicine (7) verwendet (siehe Anhang 5). Die Stärke der Evidenz ist kennzeichnend für die methodische Validität der einer Empfehlung oder einem Statement zugrunde liegenden Studien.

6 Formulierung und Graduierung der Kernaussagen und Empfehlungen: Strukturierte Konsensusfindung

Konsens ist notwendig, um bei wenig überzeugender oder widersprüchlicher Evidenz Entscheidungen bzw. Empfehlungen zu begründen, eine Abwägung alternativer Optionen und Ergebnisse unter Berücksichtigung von potentielltem Nutzen und Schaden vorzunehmen, Akzeptanz für eine Leitlinie zu erzeugen und die Implementierung der Leitlinie zu unterstützen. Daher erfolgte ein abschließendes Konsensusverfahren der gesamten Leitliniengruppe nach Recherche und Bewertung der Literatur zur Abstimmung der von den Arbeitsgruppen vorgeschlagenen Statements und Empfehlungen und zur Festlegung der Empfehlungsstärken.

Die Stärke einer Empfehlung korrespondiert mit dem Ergebnis der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen, im Englischen auch „considered judgement“ genannt. Die Vergabe der Empfehlungsgrade enthält explizit und implizit wertende Elemente und erfolgte im Rahmen des abschließenden strukturierten Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt neben der zugrunde liegenden Evidenz auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und das deutsche Gesundheitssystem, Präferenzen der Patienten und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag, insbesondere in den verschiedenen Versorgungsbereichen.

Bei den Empfehlungen wird zwischen drei Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Qualität bzw. Härte durch die Formulierung („soll“, „sollte“, „kann“) und Symbole (A, B, 0) ausgedrückt wird. Empfehlungen *gegen* eine Intervention werden entsprechend sprachlich ausgedrückt bei Verwendung der gleichen Symbole. In der Regel bestimmt die Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) den Empfehlungsgrad. D. h., eine Empfehlung auf Basis einer mittleren Evidenzstärke ist in der Regel mit einem mittleren Empfehlungsgrad verknüpft. Bei der Festlegung dieser Empfehlungsgrade im formalen Konsensusverfahren wurden neben der Güte der zugrunde liegenden Evidenz auch die Direktheit/externe Validität und Homogenität der Gesamtevidenz, die Nutzen-Risiko-Abwägung, die klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, die Umsetzbarkeit in der Versorgungsrealität und ethische Verpflichtungen mitbetrachtet (3, 5). Aufgrund dieser Konsensusaspekte konnten in begründeten Fällen Abweichungen vorgenommen werden (siehe Anhang 6).

Um Transparenz zu erzeugen und Verzerrungen der verabschiedeten Feststellungen infolge gruppenspezifischer Prozesse, aber auch Status- oder Persönlichkeitsvariablen der Teilnehmer sowie deren politische und wirtschaftliche Interessen zu vermeiden, wurde eine formale Methodik angewandt (Nominaler Gruppenprozess, NGP), unter Leitung unabhängiger, in den Konsensstechniken geschulter und erfahrener Moderatoren.

Der Ablauf des NGP erfolgte in sechs Schritten (2, 4):

- Stillarbeitsphase: Notiz von Stellungnahmen,
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel- Umlaufverfahren durch den Moderator,
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge,
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen,
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens,
- Debattieren und Diskutieren,
- endgültige Abstimmung.

Die Abstimmungsverläufe mit allen inhaltlichen Beiträgen sowie die Abstimmungsergebnisse und die Bewertung der Stärke des Konsenses, einschließlich der Bereiche, in denen kein Konsens erzielt wurde, wurden unter Darstellung der Gründe, z. B. Minderheitenmeinungen, dokumentiert (siehe Tabelle 4). Sofern im Leitlinientext nicht anders angegeben, wurden die Statements und Empfehlungen einschließlich der Graduierungen im starken Konsens oder Konsens verabschiedet. Ein Antrag auf Einsichtnahme in die vollständige Dokumentation zu den Konsensusverfahren kann schriftlich an den Koordinator gestellt werden.

Tab. 4: Definition der Konsensstärke

Starker Konsens	≥ 95% der Teilnehmer
Konsens	> 75–95%
Mehrheitliche Zustimmung	> 50–75%
Kein Konsens	≤ 50% der Teilnehmer

7 Verbreitung und Implementierung

Die S3-Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause wird in folgenden Formaten erstellt:

1. Kurzversion,
2. Kurzversion in englisch,
3. Langversion: Buchpublikation,
4. Patientinnenversion,
5. Onlineversion.

Die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie wird weiterhin durch die Steuergruppe unterstützt durch:

- Pressemeldungen,
- Pressekonferenzen,
- Beiträge in Fachzeitschriften; Buchbeiträge,
- Kongresse, Vorträge, Seminare,

- Unterstützung der Erstellung von Materialien für die Fort- und Weiterbildung.

Zur Erleichterung der Entscheidungsfindung für oder gegen eine HT wurde ein eigenes Kapitel „Risikokommunikation“ in der Langversion verfasst.

8 Redaktionelle Unabhängigkeit: Finanzierung der Leitlinie und Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Die DGGG hat für die S3-Leitlinie „Hormontherapie in Peri- und Postmenopause“ keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenskonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

Die Kosten setzten sich zusammen aus Personalkosten, Kosten für Literaturbeschaffung, im Rahmen der Planungstreffen und Konsensusverfahren angefallene Reiskosten sowie Aufwandsentschädigungen für den Einsatz externer Experten zur methodischen Unterstützung, Kosten für Büromaterial etc. Den Autoren und Teilnehmern der Konsensusverfahren ist zu danken für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit.

Alle an der inhaltlichen Erstellung der Leitlinie mitwirkenden Experten legten eine schriftliche Erklärung (Formblatt, siehe Anhang 7) zu eventuell bestehenden Interessenskonflikten, vor allem gegenüber der Industrie, vor. Ein Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da durch die Transparenz eventuell bestehender Verbindungen und die methodische Vorgehensweise eine inhaltliche Einflussnahme Dritter vermieden werden konnte.

Erklärungen der Autoren über Verbindungen zu Industrieunternehmen (Darlegung potenzieller Interessenskonflikte:

- C. Albring: keine Interessenskonflikte
- E. Baum: keine Interessenskonflikte
- M.J. Beckermann: keine Interessenskonflikte
- M.W. Beckmann: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Astra Zeneca, Novartis, GSK, Organon, Sanofi Aventis, Pfizer
- M. Blettner: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Astra Zeneca
- B. Böhm: keine Interessenskonflikte
- C. Brucker: keine Interessenskonflikte
- M. Dören: keine Interessenskonflikte, Beratertätigkeit für „Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung“ (BZgA)
- G. Emons: keine Interessenskonflikte
- D. Foth: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Ferring, Jenapharm, Hexal, Schering, Organon, Sono Promedico, Orthomol
- F. Geithövel: keine Interessenskonflikte
- T. Gudermann: keine Interessenskonflikte
- P. Hadji: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Astra Zeneca, Novartis, Pfizer, Wyeth, Elli Lilly, Roche
- D. Klemperer: keine Interessenskonflikte

- L. Kiesel: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Astra Zeneca, Wyeth, Procter Gamble, Organon, Pfizer, Ferring, Sanofi Aventis
- K. König Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung
- Kopp: keine Interessenskonflikte
- E. Linhoff-Last: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK
 - a) Ludolph: keine Interessenskonflikte
- O. Mück: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Hexal, Novartis, Marvecs, Dr. Kade, Besins, Schering, Jenapharm, Organon, Solvay, Novo Nordisk, Wyeth, Procter Gamble, Merck, Lilly
- Naß-Grigoleit: keine Interessenskonflikte
- D. Noss: keine Interessenskonflikte
- O. Ortmann: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Medinova, Dr. Wolff Pharma
- E. Petri: keine Interessenskonflikte
- T. Rabe: keine Interessenskonflikte
- V. Regitz-Zagrosek: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Pharma Schwarz
- H. Schulte: keine Interessenskonflikte
- F. Siedentopf: keine Interessenskonflikte
- T. Strowitzki: keine Interessenskonflikte
- E. Windler: Honorare für Referenten- und Beratertätigkeit sowie Forschungsförderung von Astra Zeneca, Essex, Sanofi Aventis, Schering, Solvay, Organon, Merck

9 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist bis 2011 gültig.

Die der aktuellen Version (2009) zugrunde liegende Literatur wird systematisch durch die Mitglieder der Expertengruppe analysiert. Hierbei werden vor allem die den Statements zugeordneten Literaturstellen geprüft.

Ferner wird eine Expertengruppe „ongoing trials“ die neuesten Entwicklungen bei klinischen Studien beobachten und in das Aktualisierungsverfahren einbringen.

Das Verfahren zur Aktualisierung wird in Zusammenarbeit mit dem Leitlinien-Koordinator durchgeführt. Zwischenzeitlich vorliegende, grundsätzlich neue wissenschaftliche Erkenntnisse mit Änderungskonsequenz werden berücksichtigt und als Addendum im Internet publiziert (www.dggg.de, www.awmf-leitlinien.de).

10 Literaturverzeichnis

1. *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. ZaeFQ 2005; 99 (8): 468–519. Mit Addendum 2008 verfügbar unter: <http://www.delbi.de>. Zugriff am 7.10.2009*
2. *Black N, Murphy M, Lamping D, McKee M, Sanderson C, Askham J, Marteau T. Consensus development methods: a review of best practice in creating clinical guidelines. J Health Serv Res Policy 1999; 4 (4): 236–248*
3. *Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien. Methoden-Report. 3. Auflage, Version 1.3, April 2008. Verfügbar: <http://www.versorgungsleitlinien.de>. Zugriff am 14.7.2008*
4. *Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH. Group techniques for program planning. Glenview,IL: Scott, Foresman and Company, 1975*
5. *Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001) 13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2002; 96 (Suppl III): 1–60*
6. *Kopp I, Lelgemann M, Ollenschläeger G. EbM und Leitlinien. In: Kunz R et al. (Hrsg.). Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. 2. Auflage. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2007*
7. *Philipps B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, Dawes M. Levels of evidence and grades of recommendations. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. Zugriff am 25.9.2007*
8. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A Guideline developers handbook. SIGN publication No. 50, 2001. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>. Zugriff am 1.9.2007*

Anhang 1: Leitlinien zur Hormontherapie in Peri- und Postmenopause: Bewertung nach DELBI

Tab.5. Leitlinien zur Hormontherapie in Peri- und Postmenopause: Bewertung nach DELBI

Leitlinie Jahr/Land	Organisation	Dom 1*	Dom 2*	Dom 3*	Dom 4*	Dom 5*	Dom 6*	Dom 7*	Gesamt	Rang
The Appropriate Prescribing of HRT New Zealand/2001	New Zealand Guideline Group	0,33	0,33	0,67	0,83	0	0,67	0,56	3,39	1
Hormontherapie im Klimakterium BRD/2003	Arzneimittelkommission	0,66	0,42	0,57	0,58	0,11	0,33	0,61	3,28	2
Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women USA/2007 Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society	NAMS	0,67	0,25	0,52	0	0	0,83	0,17	2,57	3
Postmenopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions USA/2002	U.S. Preventive Services Task Force	0,44	0,08	0,24	0,33	0	0,17	0,17	1,43	5
Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause USA/2006	AACE	0,33	0	0,28	0,33	0	0	0,17	1,11	6
Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy International/2007	IMS	0,33	0,08	0,19	0,08	0	0	0,06	0,74	7
European menopause and andropause society position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy Europe/2005	EMAS	0,33	0	0,1	0,14	0	0	0,06	0,63	8
The Appropriate Prescribing of HRT New Zealand/2004	New Zealand Guideline Group	0,33	0,33	0,50	0,83	0	0,67	0,56	3,22	4

*Der Domänen-Punktwert wurde entsprechend der Formel nach DELBI berechnet. Der Domänenwert ergibt sich aus der real erreichten Punktzahl minus der minimal möglichen Punktzahl, dividiert durch das Ergebnis aus der maximal möglichen Punktzahl minus der minimal möglichen Punktzahl.

Anhang 2: Leitliniensynopse

Tab. 6. Leitliniensynopse

	NZGG 2001	NZGG 2004	Arzneimittelkommission 2003	NAMS 2007	NAMS 2008
DELBI-Score	3,39	3,22	3,28	2,57	2,57
Domäne 3	0,67	0,50	0,57	0,52	0,52
Evidence	<p>Recommendation grade: A: The recommendation is supported by good evidence B: The recommendation is supported by fair evidence C: The recommendation is supported by expert opinion only I: No recommendation can be made because the evidence is insufficient</p>	<p>Recommendation grade: A: The recommendation is supported by good evidence B: The recommendation is supported by fair evidence C: The recommendation is supported by expert opinion only I: No recommendation can be made because the evidence is insufficient</p>	<p>Evidenz: ↑↑↑ Aussage wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische studien (RCT), bzw. durch mind.eine valide Metaanalyse ↑ Aussage wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie ↓↓↓ Negative Aussage wird gestützt durch eine oder mehrere valide klinische Studien(RCT) oder mind.eine Metaanalyse ⇔Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor</p>	k. A.	k. A.
DGGG 2008	NZGG 2001	NZGG 2004	Arzneimittelkommission 2003	NAMS 2007	NAMS 2008
Eine HT ist zur Vermeidung und/oder Be-	Low dose topical estrogen administered either in cream		Eine lokale Östrogen-therapie kann eine vaginale Atrophie verbessern und	Almost all systemic and vaginal ET/EPT products are government approved	ET is the most effective treatment for moderate to severe



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>handlung der Vaginalatrophie geeignet (LoE 1a). Wenn die Vaginalatrophie die einzige Therapieindikation ist, soll eine lokale vaginale ET empfohlen werden. A</p>	<p>or tablet form or by means of an estradiol-releasing ring is an effective treatment for symptoms of vaginal atrophy. For cream or tablets, the recommended regimen is daily for 3–4 weeks followed by once or twice a week. Low potency oral estrogen (estriol) therapy is also effective but requires either the addition of progestogen or close monitoring of the endometrium. Tibolone has been shown to be effective for vaginal atrophy but is not currently available in New Zealand. A vaginal moisturiser, Replens, (not currently available in New Zealand) is an effective non-hormonal treatment which may offer some relief from vaginal dryness. Intravaginal estrogen</p>		<p>der Prophylaxe und Therapie einer im Klimakterium neu aufgetretenen Dyspareunie dienen; die Sexualanamnese ist differenzialdiagnostisch wesentlich. Sofern der Uterus nicht entfernt wurde, ist eine zusätzliche Gestagentherapie obligat, es sei denn, es wird ausschließlich eine vaginale Östrogentherapie angewendet. Wenn die betroffene Frau eine Hormonmedikation ablehnt oder eine Kontraindikation gegen eine Östrogenbehandlung besteht (z. B. östrogenabhängiger Tumor), kann die lokale Anwendung mit hormonfreien Gels/Cremes versucht werden.</p>	<p>for treating moderate to severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy, such as vaginal dryness, dyspareunia, and atrophic vaginitis. When HT is considered solely for this indication, local (not systemic) vaginal ET is generally recommended.</p>	<p>symptoms of vulvar and vaginal atrophy (eg, vaginal dryness, dyspareunia, and atrophic vaginitis). Many systemic ET and EPT products and all local vaginal ET products have regulatory agency approval for treating these vaginal symptoms. When HT is considered solely for this indication, local vaginal ET is generally recommended.</p>
---	---	--	--	--	---



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

	therapy for 6–8 months results in reduced recurrence of urinary tract infection (UTI) in women susceptible to recurrent UTIs. Oral estrogen is not effective for the prevention of recurrent UTIs. There is insufficient or inconsistent evidence of benefit of oral or topical unopposed estrogen therapy for the treatment of urinary incontinence in postmenopausal women.				
<p>Eine orale HT hat einen negativen Effekt auf die Harninkontinenz. (LoE1a) Ein eindeutiger positiver Effekt einer lokalen und transdermalen Therapie konnte nicht gezeigt werden. LoE1a Eine orale HT ist</p>	<p>There is insufficient or inconsistent evidence of benefit of oral or topical unopposed estrogen therapy for the treatment of urinary incontinence in postmenopausal women. Oral estrogen is not effective for the prevention of recurrent UTIs. Intravaginal estrogen therapy</p>	<p>Low dose topical ERT administered either in cream or pessary form or by means of an estradiol-releasing ring is an effective treatment for symptoms of vaginal dryness. For cream or pessaries, the recommended regimen is daily for 3 to 4 weeks followed by once or twice a</p>	<p>Die derzeitige Datenlage stützt den Einsatz von Östrogenen bzw. Östrogen-Gestagen-Kombinationen zur Reduktion von Harnwegsinfekten nicht. Bei Diagnostik und Therapie ist gemäß den allgemeinen urologisch-nephrologischen Maßgaben (Blasenvorfall, neurogene Blasenentleerungsstörungen, z. B.</p>	<p>k. A.</p>	<p>Local ET may benefit some women with urge incontinence who have vaginal atrophy. Whether ET by any route is effective in treating overactive bladder is unclear. There is controversy as to whether local ET can improve certain cases of pure stress incontinence. On the other hand,</p>



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>zur Prävention rezidivierender HWI nicht geeignet. (LoE1a) Eine vaginale Östrogenbehandlung ist wirksam. LoE 1b/2a Zur Therapie der Harninkontinenz, sollte keine orale HT empfohlen werden. B Eine vaginale Östrogenbehandlung sollte bei rezidivierenden HWI empfohlen werden. B</p>	<p>for 6 to 8 months results in reduced recurrence of UTIs in women susceptible to recurrent UTIs.</p>	<p>week. *A Low potency oral estrogen (estriol) therapy is also effective but requires either the addition of progestogen or close monitoring of the endometrium. *A Tibolone has been shown to be effective for vaginal dryness but is not currently available in New Zealand. The potential harms of treatment have not yet been thoroughly assessed with long-term randomised (> 2 years) trials. †BA Vaginal moisturiser, Replens, is an effective non-hormonal treatment which may offer some relief from vaginal dryness. B Topical ERT for 6 to 8 months results in reduced recurrence of urinary tract infections (UTIs) in women susceptible to recurrent UTIs. B Oral ERT is not ef-</p>	<p>durch Diabetes mellitus) zu verfahren. Bei Harninkontinenz sollte eher keine Besserung durch eine Östrogenherapie erwartet werden. Die Möglichkeiten der nichtpharmakologischen Therapie (Übungen zur Stärkung der Beckenbodenmuskulatur) sowie der spezifischen Pharmakotherapie (z. B. Muskarinrezeptorantagonisten bei Dranginkontinenz) und operative Verfahren sollten erwogen werden (siehe jeweils entsprechende Literatur/Empfehlungen). Der angestrebte Nutzen jeder Östrogenherapie muss ins Verhältnis gesetzt werden zu den Risiken, die auch bei kurzzeitiger Therapie zu Therapiebeginn auftreten können: thromboembolische/kardiovaskuläre Ereignisse (s. Abschnitt „Kardiovaskuläre Erkrankungen“).</p>		<p>systemic HT may worsen or provoke stress incontinence, perhaps related to changes in uterine volume or periurethral collagen. The use of local ET may help reduce the risk of recurrent urinary tract infection (UTI) by a direct proliferative effect on the urethra and bladder epithelia helping to restore the acidic environment and normal lactobacillus-predominant flora of the vagina, thus discouraging colonization of the vagina by pathogens associated with UTI. Clinically, only ET administered by the vaginal route has been shown in an RCT to be effective in reducing the risk of recurrent UTI. However, no ET/EPT product has regulatory agency approval for any urinary health indication.</p>
--	--	---	--	--	--



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

		fective for the prevention of recurrent UTIs. There is insufficient or inconsistent evidence of benefit of oral or topical ERT for the treatment of urinary incontinence in postmenopausal women.			
Eine HT/ERT reduziert signifikant die Inzidenz osteoporoseassoziiierter Frakturen.	HRT has positive effects on bone density in postmenopausal women whether or not they have osteoporosis. (Recommendation A) Maintaining HRT use decreases the risk of vertebral fractures in women in the first decade after the surgical menopause. Maintaining HRT use decreases the risk of non-vertebral fractures in early postmenopausal women. Maintaining HRT use decreases the risk of vertebral fractures in women with established osteoporosis. (Rec-	In post-menopausal women aged 50 to 79 years, combined HRT prevents bone loss and decreases fractures. In this group of women, the estimated absolute risk of hip fractures is 15 per 10,000 women per year in non-users compared to 10 per 10,000 women per year in users of HRT (averaged over 5 years). (Recommendation A) There is insufficient evidence of the effects of ERT on the reduction of fractures.	Die mit 16.608 ganz überwiegend als gesund anzusehenden postmenopausalen Frauen durchgeführte prospektive, randomisierte Placebo-kontrollierte WHI-Studie (The Women's Health Initiative Study Group, 1998; 216) zeigte, dass eine Kombination aus konjugierten equinen Östrogenen 0,625 mg und Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg, beides jeweils täglich, eine Frakturrisiko senkt. Die Fallzahlberechnung der WHI-Studie stützte sich auf den sekundären Endpunkt „alle Frakturen“, nicht auf Schenkelhals-, Wirbelkörper- oder andere Frakturen,	There is strong evidence of the efficacy of ET/EPT in reducing the risk of postmenopausal osteoporotic fracture. Many ET/EPT products are government approved for prevention of postmenopausal osteoporosis through long-term treatment. For women who require drug therapy for osteoporosis risk reduction (including women at high risk of fracture during the next 5–10 y), ET/EPT can be considered an option, weighing its risks and benefits as well as those of other government-approved products. For the woman for whom, in her own opinion, the benefits of menopause symptom relief outweigh risks, notably after failing an attempt to stop	Bone strength depends on both bone quality and bone mineral density (BMD). Changes in BMD alone may not always reflect fracture risk. There is RCT evidence that HT reduces postmenopausal osteoporotic fractures, including hip fractures, even in women without osteoporosis, although no HT product has regulatory agency approval for treatment of osteoporosis. Many systemic ET-containing products have regulatory agency approval for prevention of postmenopausal osteopo-

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

	<p>ommendation B) The optimum timing for any agent used for osteoporosis prevention may be when a woman is in her 60s and 70s when fracture risk is rapidly increasing, rather than in her 50s when fracture risk is relatively low. (Recommendation D)</p>		<p>um einen Effekt mit hinreichender Trennschärfe (power) nachweisen zu können. In absoluten Risiken ausgedrückt, traten im medianen Beobachtungszeitraum von 5,2 Jahren fünf Schenkelhalsfrakturen weniger pro 10.000 hormonell behandelte Frauen und Anwendungsjahr im Vergleich zur Placebogruppe auf. Für Wirbelkörperfrakturen ergab sich ein ähnlich reduziertes Risiko. Die jeweiligen Unterschiede gegenüber Placebo waren nur beim Endpunkt „alle Frakturen“ auch bei Betrachtung der adjustierten Konfidenzintervalle noch signifikant.</p>	<p>HT. For women who are at high risk of osteoporotic fracture and also have moderate severe menopause symptoms. For further prevention of bone loss in the woman with established reduction in bone mass when alternate therapies are not appropriate for that woman or cause side effects or when the outcomes of the extended use of alternate therapies are unknown.</p>	<p>rosis through long-term treatment; a current list of these products can be found on the NAMS Web site (http://www.menopause.org/edumaterials/otcharts.pdf). Extended use of HT is an option for women who have established reduction in bone mass, regardless of menopause symptoms, for prevention of further bone loss and/or reduction of osteoporotic fracture when alternate therapies are not appropriate or cause side effects, or when the benefit/risk ratio of the extended use of alternate therapies is unknown.</p>
<p>Eine mehrjährige HT verändert nicht das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. LoE 1a Eine HT ist nicht zur Primär- oder</p>	<p>HRT is contraindicated for prevention of further coronary disease in women with established coronary artery disease because of lack of documented effi-</p>	<p>Combined HRT increases the risk of coronary heart disease (CHD). Most of this increased risk appears within the first year of use. In women aged 50 to 79</p>	<p>Östrogen-Gestagen-Kombinationen sollten nicht zur Vermeidung von Herzinfarkten oder Schlaganfällen, weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention, verordnet werden. Auch</p>	<p>Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women. March 2007 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 168–182 The role of ET/EPT in</p>	<p>The role of ET/EPT in primary prevention of CHD remains unclear when considered for perimenopausal and early postmenopausal women if initiated early after reach-</p>



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit indiziert. A</p>	<p>cacy and a possible early excess mortality. B There is insufficient evidence at present of benefit or harm from HRT for the primary prevention of coronary artery disease in menopausal or postmenopausal women. D</p>	<p>years, the estimated average absolute risk of CHD is 29 cases per 10,000 not using combined HRT in the first year of use, compared to 50 cases per 10,000 using combined HRT over the same period. The estimated average risk of CHD per year in this age group of women is 33 cases per 10,000 women not using combined HRT, compared to 39 cases per 10,000 women using combined HRT (averaged over 5 years). A (SIGN) Combined HRT is contraindicated for the primary prevention of CHD. A (SIGN) Combined HRT is contraindicated for the prevention of further cardiac disease in women with established coronary artery disease. A</p>	<p>für eine alleinige Östrogenanwendung, wie sie bei hysterektomierten Frauen möglich ist, oder die Wahl anderer, nicht-oraler Anwendungsformen besteht keine belastbare Evidenzbasis.</p>	<p>primary prevention of CHD remains unclear when considered for perimenopausal and early postmenopausal women if initiated early after reaching menopause and continued for a number of years thereafter. Thus, ET/EPT use for primary prevention needs further evaluation. Data do not currently support recommendations for use of EPT regimens in secondary prevention of CHD. Pending additional data, the use of ET/EPT is not recommended as a single or primary indication for coronary protection in women of any age.</p>	<p>ing menopause and continued for a number of years thereafter. Thus, ET/EPT use for primary prevention needs further evaluation. Data do not currently support recommendations for use of EPT regimens in secondary prevention of CHD. Pending additional data, the use of ET/EPT is not recommended as a single or primary indication for coronary protection in women of any age.</p>
<p>Eine HT erhöht</p>	<p>There is no evidence</p>	<p>Combined HRT in-</p>	<p>Östrogen-Gestagen-</p>	<p>No HT regimen should be</p>	<p>No HT regimen</p>



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>das Risiko für einen zerebralen ischämischen Insult. LoE 1a Die Erhöhung des Schlaganfallrisikos muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen. A</p>	<p>to justify prescribing of HRT for the purposes of preventing stroke. D</p>	<p>creases the risk of stroke. Its use is not indicated for the prevention of stroke. In women aged 50 to 79 years, the estimated average absolute risk is 16 cases per 10,000 women per year in non-users of combined HRT compared to 34 cases per 10,000 women per year in users of combined HRT (averaged over 5 years). A ERT does not reduce the risk of recurrence of stroke and should not be used for the prevention of further strokes. A</p>	<p>Kombinationen sollten nicht zur Vermeidung von Herzinfarkten oder Schlaganfällen, weder zur Primär- noch zur Sekundärprävention, verordnet werden. Auch für eine alleinige Östrogenanwendung, wie sie bei hysterektomierten Frauen möglich ist, oder die Wahl anderer, nicht oraler Anwendungsformen besteht keine belastbare Evidenzbasis</p>	<p>used for the primary or secondary prevention of stroke, and HT should be particularly avoided for women who have an elevated baseline risk of stroke.</p>	<p>should be used for the primary or secondary prevention of stroke, and HT should be particularly avoided for women who have an elevated baseline risk of stroke.</p>
<p>Eine orale HT erhöht das Risiko für venöse Thrombosen und Lungenembolien, wobei das Risiko im ersten Jahr besonders hoch ist und sich durch höheres Körpergewicht und hereditäre</p>	<p>HRT increases the risk for idiopathic Venous Thromboembolism (VTE) three-fold but the absolute risk in low risk women is low (9–11 cases/100,000 women per year in nonusers compared to 27–32 cases/100,000</p>	<p>Combined HRT doubles the risk of venous thromboembolism (VTE) in women using combined HRT – 16 cases per 10,000 women per year in non-users of combined HRT compared to 34 cases per 10,000 women per year in users of</p>	<p>Venöse Thromboembolien treten bei postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 50 und 79 mit einer Prävalenz von etwa 1,3 Ereignissen/10.000 im Jahr auf. Eine Metaanalyse von Beobachtungsstudien zeigte, dass eine bestehende Hormontherapie (ganz überwiegend kon-</p>	<p>The RCTs found an increased hazard ratio (HR) for VTE with both EPT and ET use. VTE risk appears during the first 1 to 2 years after initiation of therapy and decreases over time. In the WHI, excess VTE risk associated with EPT and ET use was low overall and even lower in women younger than 60 years when</p>	<p>Data from both observational studies and RCTs suggest an increased risk of VTE with oral HT. In the WHI trials, there were 18 additional VTEs per 10,000 women per year of EPT use and 7 additional VTEs per 10,000 women per year of</p>



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>Prädisposition zusätzlich erhöht. LoE 1a Ein mindestens zweifach erhöhtes Risiko für VTE muss in die Nutzen-Risiko-Abwägung einer HT eingehen, wobei während des ersten Jahres und mit höherem Körpergewicht sowie bei genetischen Thrombophilien das Risiko höher eingestuft werden muss. A</p>	<p>women-years in users of HRT). The absolute risk rate for venous thromboembolism is higher in women with coronary artery disease (630/100,000 women-years) but this risk includes both idiopathic and nonidiopathic VTE. In women with known Coronary Artery Disease (CAD): The risk for venous thromboembolism is increased 18-fold for the first 90 days following a lower extremity fracture and six-fold following hip fracture. HRT should be withheld during this time. HRT should be withheld for 90 days following any surgery. HRT is contraindicated in women with a past history of venous thromboembolism.</p>	<p>combined HRT (averaged over 5 years). A (SIGN) The estimated absolute risk rate for VTE is higher in women with coronary artery disease and increases with use of combined HRT – 23 cases per 10,000 women per year in non-users compared to 62 per 10,000 women per year in users of combined HRT. A ERT has similar effects on the risk of VTE. A</p>	<p>jugierte equine Östrogene, mit und ohne Gestagen) das relative Risiko etwa verdoppelt. Bei genetischer Disposition wie der APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Punktmutation), die immerhin bei 2–7% der Frauen und Männer in verschiedenen europäischen und nordamerikanischen Populationen beschrieben wurde, wird ein Anstieg um den Faktor 15 angegeben. Im ersten Therapiejahr ist dieser Anstieg stärker ausgeprägt und vermindert sich im Laufe der Behandlung. Manchmal reklamierte geringere Risiken für transdermale Östradioltherapie oder Therapien mit anderen Östrogenen als konjugierten equinen Östrogenen konnten bisher zumindest, nicht zuletzt aufgrund einer dünnen Datenbasis, nicht bestätigt werden.</p>	<p>randomized to HT. In the WHI, excess VTE risk was 11 additional cases per 10,000 women per year of EPT and 2 additional cases per 10,000 women per year of ET in women aged 50 to 59 years. There are limited observational data but no RCT data regarding VTE risk differences between transdermal 17A-estradiol and oral therapies. Lower doses of oral estrogens may be safer than higher doses.</p>	<p>ET use when the entire cohort was analyzed. VTE risk in RCTs emerges soon after HT initiation (ie, during the first 1–2 y), and the magnitude of the excess risk seems to decrease somewhat over time. In the WHI trials, the absolute excess VTE risk associated with either EPT or ET was lower in women who were younger than age 60 when randomized to HT than in older women who initiated HT after age 60. There were 7 additional VTEs per 10,000 women per year of EPT use and 4 additional VTEs per 10,000 women per year of ET use in women aged 50 to 59 years when randomized to HT. These risks fall into the rare category of risk. Growing evidence suggests that women with a prior history of</p>
--	--	---	--	--	---



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

					VTE or women who possess factor V Leiden are at increased risk for VTE with HT use. There are limited observational data suggesting lower risks of VTE with transdermal than with oral ET, but there are no RCT data on this subject. Lower doses of oral ET may also confer less VTE risk than higher doses, but no RCT data are available to confirm this assumption.
Unter einer HT finden sich Hinweise erhöhter Gallenerkrankung.		HT steigert Gallenstein-/Gallen-OP-Gefahr. B	Gallenblasenkarzinom ist sehr selten, es scheint nach einer italienischen Fallkontrollstudie unter Hormonanwendung (ohne Differenzierung prä- und postmenopausal) erhöht zu sein. Nach Nurses-Health- und HERS-Studie (Daten zu diesem Thema aus WHI lagen noch nicht vor) ist damit zu rechnen, dass eine Cholezystitis gehäuft auftritt und Cholezystektomien häufiger durchgeführt werden ...;	k. A.	k. A.



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

			auch transdermales Östradiol kann laborchemisch messbare Veränderungen induzieren, die einer Gallensteinbildung Vorschub leisten. Nach Absetzen der Hormone bleibt das relative Risiko einer Cholezystitis für Jahre erhöht.		
Eine Aussage zu der Frage, ob eine HT zu einer Abmilderung des peri- und postmenopausal in Erscheinung tretenden Alterungsprozesses der Haut führen kann, ist in seiner Gesamtheit nicht möglich, nur bei einzelnen Partialeffekten gibt es nicht gesicherte Hinweise. Eine HT einzusetzen, um die peri- und postmenopausal in Erscheinung tretenden viel-					



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>schichtigen Alterungsprozesse der Haut abzumildern, ist nicht indiziert. Falls eine HT aus anderen Gründen indiziert ist, gibt es unter HT für einen diesbezüglich günstigen Gesamteffekt keinen Beleg, für einzelne günstige Partialeffekte keine ausreichenden Belege.</p>					
<p>Eine Aussage zu der Frage, ob kutane Androgenisierungsercheinungen wie Akne vulgaris, Hirsutismus und die diffuse, androgenetische und/oder frontal fibrosierende Alopezie mit HT-Präparaten, insbesondere durch solche mit anti-androgen wirksamen Ge-</p>					



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>stagenen (Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest, Drospirenon), in der Peri- und Postmenopause erfolgreich behandelt werden können, ist derzeit nicht möglich. Es gibt ausreichend belegte Hinweise, dass 17-Nortestosteronderivate androgene Partialwirkungen an der Haut entfalten.</p>					
<p>Eine HT zeigt keinen Nutzen in Bezug auf Demenzsymptome bei Frauen mit Alzheimer-Erkrankung. LoE 1a Ein kombinierte HT erhöht das Risiko einer Demenz für Frauen im Alter über 65 Jahren.</p>	<p>Estrogen is not an effective treatment in elderly women with established Alzheimer's disease (of mild to moderate severity). A There is insufficient or inconsistent evidence that HRT prevents of delays the development of Alzheimer's disease in postmenopausal women.</p>	<p>ERT is not an effective treatment in older women with established Alzheimer's disease (of mild to moderate severity). A In women aged 65 years and over, combined HRT doubles the risk of dementia (mostly of the Alzheimer's type). The estimated average absolute risk* of dementia in this</p>	<p>Eine Östrogentherapie ist kein Mittel zur Prävention oder Therapie einer Demenz (M. Alzheimer) sowie zur Verbesserung der Kognition.</p>	<p>Initiating EPT after 65 years should not be recommended for primary prevention of dementia or cognitive decline as it may increase the risk of dementia during the ensuing 5 years in this population. The evidence is insufficient to either support or refute the efficacy or harm of ET/EPT for primary prevention of dementia when therapy is initiated during the menopause transition or early</p>	<p>The term "cognition" describes the group of mental processes by which knowledge is acquired or used. It encompasses such mental skills as concentration, learning and memory, language, spatial abilities, judgment, and reasoning. Cognitive abilities change throughout life. With advancing</p>



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>Die HT soll zur Verringerung des Risikos einer Demenz nicht empfohlen werden.</p>	<p>It is unknown whether HRT has any benefits for younger postmenopausal women with Alzheimer's disease.</p>	<p>group of women is 22 per 10,000 women per year in non-users of HRT compared to 45 per 10,000 women per year in users of HRT (averaged over 4 years). B There is insufficient evidence to justify the prescribing of ERT to: improve cognitive function, prevent dementia or delay the progression of established Alzheimer's disease in mid-life women. (I)</p>		<p>postmenopause. ET does not appear to convey a direct benefit or harm for treatment of dementia due to Alzheimer's disease.</p>	<p>age, performance tends to decline on many, but not all, cognitive tests. Dementia is the progressive decline in cognitive function due to damage or disease in the brain beyond what might be expected from normal aging. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. Memory complaints are common in mid-life, but findings from well-characterized cohorts suggest that natural menopause has little effect on memory performance or other areas of cognitive function. Limited, short-term clinical trial data among younger postmenopausal women suggest that EPT does not have a substantial impact on cognition after natural menopause. As inferred from very small,</p>
---	--	--	--	---	---



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

					<p>short-term clinical trials, ET initiated promptly after bilateral oophorectomy may improve verbal memory. Several observational studies report no association between age at menopause and AD. However, a menopause was associated with an elevated risk of cognitive impairment or dementia, and this risk increased with younger age at oophorectomy.</p> <p>For postmenopausal women over age 60, findings from several large, well-designed clinical trials indicate that ET/EPT does not improve memory or other cognitive abilities.</p> <p>One trial within WHIV the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) of women aged 65 to 79 reported an increase in dementia incidence</p>
--	--	--	--	--	---



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

					<p>with ET and EPT use. The estimate of dementia cases attributed to HT was 12 per 10,000 persons per year of ET use and 23 per 10,000 persons per year of EPT use. By way of contrast, a number of observational studies have reported associations between HT use and reduced risk of developing AD. HT exposure in observational studies is more likely to involve use by younger women closer to the age of menopause than by women eligible for the WHIMS trial. Speculatively, this difference implies an early window during which HT use might reduce AD risk. However, recall bias and the healthy-user bias may account for protective associations in the observational studies, many of which are difficult</p>
--	--	--	--	--	---



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

					<p>to interpret because of fairly small numbers of study participants. The window of opportunity perspective is supported by limited evidence, but no clinical trial data address long-term cognitive consequences of ET/EPT exposure during the menopause transition and early postmenopause. For women with AD, limited clinical results suggest that ET has no substantial effect on dementia symptoms or progression. Based on these considerations, HT cannot be recommended at any age for the sole or primary indication of preventing cognitive aging or dementia. HT seems to increase the incidence of dementia when initiated in women age 65 and older. Similarly, HT should not be used to enhance cognitive</p>
--	--	--	--	--	---



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

					function in younger postmenopausal women with intact ovaries, although very small clinical trials support the use of ET initiated immediately after menopause induced by bilateral oophorectomy. Available data do not adequately address whether HT used soon after menopause increases or decreases later dementia risk. Limited data do not support the use of HT as treatment of AD.
Die HT hat keine positive Wirkung auf kognitive Funktionen bei älteren postmenopausalen Frauen. LoE 2a Die HT soll nicht zur Verringerung kognitiver Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden. B	There is insufficient or inconsistent evidence that HRT improves cognitive abilities in healthy postmenopausal women.	In women 65 years and over, combined HRT does not improve cognitive function (such as memory and recall, concentration and attention, and ability with language). A In women 65 years and over, combined HRT doubles the risk of dementia (mostly of the Alzheimer's type). The estimated absolute risk* of	Eine Östrogentherapie ist kein Mittel zur Prävention oder Therapie einer Demenz (M. Alzheimer) sowie zur Verbesserung der Kognition.	Initiating EPT after 65 years should not be recommended for primary prevention of dementia or cognitive decline as it may increase the risk of dementia during the ensuing 5 years in this population. The evidence is insufficient to either support or refute the efficacy or harm of ET/EPT for primary prevention of dementia when therapy is initiated during the menopause transition or early postmenopause. ET does	



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

		<p>dementia in this group of women is 22 per 10,000 women per year in non-users of HRT compared to 45 per 10,000 women per year in users of HRT (averaged over 4 years). B</p> <p>*The absolute risk estimates apply to the WHI population but the magnitude of the difference is likely to be similar in NZ.</p> <p>There is insufficient evidence to justify the prescribing of ERT to: improve cognitive function, prevent dementia or delay the progression of established Alzheimer's disease in mid-life women. I</p>		<p>not appear to convey a direct benefit or harm for treatment of dementia due to Alzheimer's disease.</p>	
<p>Die HT erhöht das Brustkrebsrisiko, das Risiko ist bei Anwendung einer EPT höher.</p>	<p>Short term HRT (< 5 years) can be used, for appropriate indications, without increasing the risk of breast cancer diagnosis. Longer term use of HRT (< 5 years) in postmenopausal women may be asso-</p>	<p>Use of combined HRT is associated with an increased risk of breast cancer that increases with duration of use. In postmenopausal women aged 50 to 79 years, the estimated absolute risk of breast cancer</p>	<p>Eine Hormontherapie geht mit einem erhöhten Risiko für ein invasives Mammakarzinom einher. Dieses Risiko steigt mit der Länge der Therapie. Auch Behandlungszeiträume unter 4 Jahren sind nicht als risikofrei anzusehen. Die</p>	<p>Breast cancer risk increases with EPT use beyond 5 years. There are limited observational data suggesting that ET for more than 15 years may increase the risk of breast cancer.</p>	<p>Diagnosis of breast cancer increases with EPT use beyond 3 to 5 years. In the WHI, this increased risk, in absolute terms, was in the rare category, being four to six additional invasive cancers per 10.000</p>



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

	<p>ciated with an increase in risk of breast cancer diagnosis but it is uncertain whether mortality from breast cancer is affected. For 1000 women commencing HRT at age 50, the excess numbers of breast cancers diagnosed would be 2 after 5 years of use, 6 after 10 years of use and 12 after 15 years of use. This increased risk of breast cancer diagnosis disappears 5 years after HRT is discontinued. B</p>	<p>is 30 cases per 10000 women per year in non-users of combined HRT compared to 38 cases per 10000 women per year in users of combined HRT (averaged over 5 years). (Recommendation A) Use of ERT is associated with an increased risk of breast cancer that increases with duration of use. Annualised figures per 10000 women based on randomised data are not available. For women aged 50 years not using ERT, the estimated cumulative absolute risk of breast cancer by age 65 years is 320 cases per 10000 women. The estimated increase in breast cancer cases for women at age 50 using ERT for 5 years is 15 cases per 10000 women and for women using ERT for 10 years an extra case of breast</p>	<p>EPT steht im Verdacht, das Risiko eines Mammakarzinoms noch stärker zu vergrößern als die alleinige Östrogentherapie.</p>		<p>women per year of EPT use for 5 or more years. In this trial, the increase in breast cancer risk was significantly related to EPT use before enrolment in the trail. Studies have not clarified whether the risk differs between continuous and sequential use of progestogen. Women in the ET arm of the WHI demonstrated no increase in risk of breast cancer after an average of 7,1 years of use, with six fewer cases of invasive breast cancer per 10.000 women per year of ET use, which is not statistically significant. The decrease in risk was observed in all three age groups studied (ie, starting ET at 50–59, 60–69 and 70–79 y). Available evidence suggests that ET for fewer than 5 years has little impact on breast cancer risk.</p>
--	---	--	--	--	---



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

		cancer per 10000 women. B The length of time combined HRT or ERT is taken before the risk of breast cancer becomes apparent is uncertain. It may be within the first 2 years of use. C			Specific subgroups may be affected in different ways. EPT and, to a lesser extent, ET, increase breast cell proliferation, breast pain, and mammographic density, and EPT may impede the diagnostic interpretation of mammograms.
Die ET erhöht das Endometriumkarzinomrisiko, eine adäquate kombinierte EPT nicht.	Unopposed estrogen therapy should not be used in women with a uterus because of an increased risk of endometrial cancer. A	ERT should not be used in women with a uterus because of an increased risk of endometrial cancer. A Continuous combined HRT regimes offer better protection of the endometrium than sequential regimes. A For continuous combined HRT regimes, a minimum of 2.5mg MPA daily or equivalent should be added to a moderate dose of estrogen. For sequential regimes, 10 days or more of 5mg MPA or equivalent are required to avoid endometrial changes. B	Eine Östrogenmonotherapie ist wegen des ansonsten erhöhten Endometriumkarzinomrisikos obsolet. Es ist derzeit nicht auszuschließen, dass auch eine sequenzielle Östrogen-Gestagen-Therapie ein Restrisiko beinhaltet. Die tägliche Anwendung eines Östrogen-Gestagen-Präparates geht offenbar nicht mit einer Erhöhung des Risikos einher.	k. A.	The use of unopposed systemic ET in postmenopausal women with an intact uterus is associated with increased endometrial cancer risk related to the ET dose and duration of use. Standard-dose therapy (0.625 mg/d CE or the equivalent), when used for more than 3 years, is associated with up to a fivefold increased risk of endometrial cancer; if used for 10 years, the risk increases up to tenfold. This increased risk persists for several years after ET discon-



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

					tinuation. Because abnormal uterine bleeding usually brings the disease to medical attention early in its course, most cases do not reduce life expectancy. To negate this increased risk, adequate concomitant progestogen use is recommended for women with an intact uterus (see Progestogen indication below, for more).
Eine Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos durch eine HT ist nicht sicher auszuschließen; inwieweit Unterschiede zwischen ET und EPT bestehen, ist unklar.	There is no conclusive evidence that HRT either increase or decreases the risk of developing ovarian cancer. ©	Women with an intact uterus taking high dose of ERT, particularly for 10 years or more, are at increased risk of developing ovarian cancer. C There is insufficient data of the effect of low-dose ERT on the risk of ovarian cancer. I There is insufficient evidence of the effect of combined HRT on the risk of ovarian cancer. I	Möglicherweise ist bei langzeitiger postmenopausaler Hormontherapie auch das Risiko für das Ovarialkarzinom erhöht.	k. A.	k. A.
Die HT senkt das	HRT use is not asso-	Combined HRT use	Eine Östrogen-	k. A.	



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

<p>Risiko für kolorektale Karzino-</p>	<p>ciated with an in- creased risk of colo- rectal cancer. B</p>	<p>is associated with a decreased risk of colorectal cancer. B</p>	<p>Gestagen-Therapie ver- mag vielleicht das Risi- ko kolorektaler Karzi- nome zu senken, eine Indikation leitet sich daraus nicht ab.</p>		
<p>Das Risiko der HT nach behan-</p> <p>delter Karzi-</p> <p>nomerkrankung</p> <p>ist nicht ausrei-</p> <p>chend unter-</p> <p>sucht, um Emp-</p> <p>fehlungen zu</p> <p>geben. Die Indi-</p> <p>kation zur HT ist</p> <p>daher immer</p> <p>eine individuelle</p> <p>Entscheidung.</p>	<p>Estrogen replace- ment for women who are endometrial can- cer survivors (stage 1 and 2) can be consid- ered if severe meno- pausal symptoms are present. C Previous ovarian cancer is not a con- traindication for HRT. A Cautions short term use (< 5years) of low dose HRT in local- ised cancer survivors may be considerd if severe menopausal symptoms or low bone density are present and are unre- sponsive to other treatment. C Several observational studies have sug- gested that there is no increased risk of breast cancer recur- rence in women with</p>	<p>k. A.</p>	<p>k. A.</p>	<p>k. A.</p>	<p>The question of HT use in women with a history of breast can- cer is unresolved. The limited epidemiologic evidence is mixed; there are no com- pleted long-term RCTs. There is limited evi- dence to support the use of HT in women with a history of early stage (stages I and II) endometrial cancer The question of HT use in women with a history of breast can- cer is unresolved. The limited epidemiologic evidence is mixed; there are no com- pleted long-term RCTs. There is limited evi- dence to support the use of HT in women with a history of early stage (stages I and II)</p>



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

	breast cancer who are given HRT. However the follow-up periods in these studies are short and the women are likely to have early stage disease.				endometrial cancer.
<p>Zur Beurteilung der Wirkung einer HT bei prämaturer Ovarialinsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten vor. Eine HT sollte bei Frauen mit prämaturer Ovarialinsuffizienz bis zum durchschnittlichen Menopausalalter durchgeführt werden. Zur Beurteilung von Langzeitnebenwirkungen einer HT bei POF-Syndrom liegen keine ausreichenden Daten vor.</p>		<p>Young women with premature ovarian failure, either natural or secondary to chemotherapy/radiotherapy or bilateral oophorectomy, often experience severe hot flashes and over 75% need a higher dose of HRT.</p> <p>As oral estrogen, particularly CEE, increases SHBG and thus lowers free testosterone, non oral routes of estrogen therapy can be beneficial if libido is decreased with oral treatment. It has been standard clinical practice to prescribe HRT for women who have a premature menopause at least until the age of 50 not only for</p>		<p>“Premature menopause and premature ovarian failure: Premature menopause and premature ovarian failure are conditions associated with a lower risk of breast cancer and earlier onset of osteoporosis and CHD, but there are no clear data as to whether ET or EPT will affect morbidity or mortality from these conditions. The risk-benefit ratio for younger women who initiate therapy at an early age may be more favourable but is currently unknown.” Diese Aussage basiert nicht auf angegebenen Studien.</p>	<p>“There are inadequate data regarding HT in these populations. Most reports suggesting an increased risk of CHD with early natural or surgical menopause also suggest a protective effect of HT. The existing data regarding HT in women experiencing menopause at the typical age should not be extrapolated to women experiencing premature menopause and initiating HT at that time. The risks attributable to HT use by these young women receiving HT are likely smaller and the benefits potentially greater than those in older women who commence HT at</p>



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

		<p>symptom relief but to protect bone. For asymptomatic women with premature menopause and normal bone mineral density, there is no evidence to support the use of HRT for cardiovascular benefit alone. However, follow up bone density measurement will be needed to clarify when and if HRT may be required to decrease osteoporosis risk.</p> <p>Diese Aussage basiert nicht auf angegebenen Studien.</p>			<p>or beyond the typical age of menopause, although no trial data exist.”</p> <p>Diese Aussage basiert nicht auf angegebenen Studien.</p>
<p>Alternative Therapien haben nicht die gleiche Wirksamkeit auf vasomotorische Beschwerden wie eine Hormontherapie.</p> <p>Mögliche alternative Therapien sind nicht ausreichend untersucht.</p>					



Anhang 3: Suchstrategien der Systematischen Literaturrecherche

AG 1-1

#	Search History	Results
1	pharmacodynamic* or pharmacokinetic* and postmenopausal hormone therapy {Including Related Terms}	792
2	1 not oral contraceptive\$.mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, kw, sh]	754
3	2 not testosterone.mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, kw, sh]	702
4	remove duplicates from 3	654
Ausgewählt: 654		

AG 1-2

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, kw, sh]	54.418
2	(estrogen\$ or \$gestogen\$).mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, kw, sh]	167.795
3	(oral or transdermal or intranasal or intramuscular or vaginal or administration routes).mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, kw, sh]	882.265
4	1 and 2 and 3	11.896
5	menopaus\$.mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, kw, sh]	67.811
6	4 and 5	6502
7	(oral or transdermal or intranasal or intramuscular or vaginal or administration routes).ti.	186.488
8	1 and 2 and 5 and 7	832
9	8 not oral contraceptive\$.mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, kw, sh]	715
10	remove duplicates from 9	531
Ausgewählt: 531		

AG 2-1-SP

#	Search History	Results
1	climacteric symptoms at time of premenopause or menopausal transition {Including Related Terms}	536
2	remove duplicates from 1	512
Ausgewählt: 147		

AG 2-2-SP

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).ab,ti.	26.458
2	((androgens or tibolone or testosterone or dhea or dehydroepiandrosterone or antidepressant drugs or selective serotonin reuptake inhibitor or fluoxetine or venlafaxine or paroxetine or veralipride or moclobemide or clonidine or methyl dopa or gabapentin or bellergal or ergotamine or phy-	413.562

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

	toestrogens or botanical\$ or soy or flax or genistein or black cohosh or cimicifuga or red clover or complimentary) and alternative medicine) or homeopath\$ or naturopath\$ or ayurveda or yoga or acupuncture or chinese herbs or ginseng or dongquai or pueraria lobata or melatonin or vitamin e or primrose or manual therapy or energy therapy or exercise or movement therapy or tai chi or pilates or meditation or breathing or respiratory therapy or respiration or kinesiotherapy or relaxation or bio-feedback or health education or usual care).ab,ti.	
3	Hormone therapy for survivors of breast and endometrial cancer {Including Related Terms}	1049
4	(1 or 2) and 3	285
5	remove duplicates from 4	258
Ausgewählt: 85		

AG 2-3-SP

#	Search History	Results
1	factors influencing menopausal symptoms {Including Related Terms}	1179
2	(age at onset of menopause or body mass index or surgical menopause or iatrogenic menopause or depression or smoking).ab,ti.	365.939
3	1 and 2	190
4	remove duplicates from 3	184
Ausgewählt: 39		

AG 3-1

#	Search History	Results
1	(vulvovaginal atrophy genital atrophy or atrophic vaginitis or vaginal lubrication).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	932
2	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	54.265
3	1 and 2	355
4	remove duplicates from 3	330
Ausgewählt: 53		

AG 3-2_3

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy or postmenopausal hormone therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	51.207
2	urinary incontinence.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	35.229
3	1 and 2	1000
4	limit 3 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)") [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	927
5	limit 4 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	920
6	remove duplicates from 5	851
Ausgewählt: 200		

AG 4-1

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy or postmenopausal hormone therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	51.321
2	osteoporosis.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	75.647
3	1 and 2	9805
4	(smoking or body mass index or family history or immobility or falls).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	453.646
5	3 and 4	2945
6	limit 5 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	2918
7	remove duplicates from 6	2810
Ausgewählt: 376		

AG 4-2

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy or postmenopausal hormone therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	51.221
2	fracture\$.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	249.269
3	1 and 2	5988
4	(smoking or body mass index or family history or immobility or falls).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	452.765
5	3 and 4	2432
6	limit 5 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	2409
7	limit 6 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)") [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	2378
8	remove duplicates from 7	2315
Ausgewählt: 1. Teil: 111, 2. Teil: 127		

AG 4-3

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy or postmenopausal hormone therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	51.252
2	osteoporosis.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	75.531
3	(premature ovarian failure or premenopausal).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	27.250
4	1 and 2 and 3	1703
5	remove duplicates from 4	1662
Ausgewählt: 24		

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

AG 4-4

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy or postmenopausal hormone therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	51.221
2	(fracture\$ and (hip or non-vertebral or wrist)).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	48.111
3	premature ovarian failure.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	2316
4	1 and 2 and 3	59
Ausgewählt: 59		

AG 5-1

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	54.265
2	cardiovascular disease\$.ab,tx,ti.	136.359
3	1 and 2	7421
4	limit 3 to ("middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)") [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	6811
5	limit 4 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	6779
Ausgewählt: 1. Teil: 306, 2. Teil: 200, 3. Teil: 94, 4. Teil: 402		

AG 5-2

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	54.265
2	exp cerebrovascular disorders/	199.513
3	1 and 2	477
4	limit 4 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	430
5	remove duplicates from 5	401
Ausgewählt: 182		

AG 5-4

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	51.207
2	(thrombo\$ and emboli\$).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	65.370
3	1 and 2	1402
4	limit 3 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)") [Limit not valid in: Jour-	1357

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

	nals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	
5	limit 4 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	1355
6	remove duplicates from 5	1332
Ausgewählt: 141		

AG 6-1

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	54.391
2	body mass index.ab,tx,ti.	121.352
3	1 and 2	6493
4	limit 3 to "middle aged (45 plus years)" [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	6353
5	limit 4 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	6333
6	5 not oral contraceptives.mp. [mp = ti, ot, ab, tx, ct, sh, nm, hw, kw]	5349
7	remove duplicates from 6	4964
Ausgewählt: 117		

AG 6-2

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	51.252
2	gall\$.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	135.569
3	1 and 2	1180
4	limit 3 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)") [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	1156
5	limit 4 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	1152
6	remove duplicates from 5	1131
Ausgewählt: 38		

AG 6-3-SP

#	Search History	Results
1	impact of hormone therapy on glucose { Including Related Terms }	908
2	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ab, tx, ct, ot, nm, hw, kw, sh]	54.418
3	1 and 2	74
4	3 not growth	45
5	remove duplicates from 4	40
Ausgewählt: 40		

AG 6-4-SP

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	53.908
2	impact of hormone therapy on blood pressure {Including Related Terms}	889
3	1 and 2	157
Ausgewählt: 103		

AG 6-5-SP

#	Search History	Results
1	hormone therapy and lipid* {Including Related Terms}	818
2	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, tx, ct, sh, nm, hw, kw]	53.908
3	1 and 2	257
4	remove duplicates from 3	194
Ausgewählt: 146		

AG 7_komplett

#	Search History	Results
1	alzheimer disease.ab,tx,ti.	99.107
2	cognition.ab,tx,ti.	52.636
3	neurodegenerat\$.ab,tx,ti.	49.381
4	1 or 2 or 3	179.515
5	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	54.372
6	estrogen deficiency.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	3498
7	4 and (5 or 6)	2900
8	limit 7 to ("adult (19 to 44 years)" or "middle age (45 to 64 years)" or "middle aged (45 plus years)") [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	2637
9	limit 8 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	2599
10	remove duplicates from 9	2442
Ausgewählt: 409		

AG 8-1_Mamma-Ca

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).ab,ti.	26.453
2	(breast and (cancer or neoplasm\$ or carcinoma)).ab,ti.	174.153
3	2 not treatment.mp. [mp = ti, ot, ab, tx, ct, sh, nm, hw, kw]	112.617

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

4	1 and 3	2115
5	remove duplicates from 4	1864
Ausgewählt: 436		

AG 8-1 (Genital-Ca)

#	Search History	Results
1	hormone therapy and ovarian cancer {Including Related Terms}	683
2	remove duplicates from 1	654
Ausgewählt: 97		

AG 8-2 (Genital-Ca)

#	Search History	Results
1	hormone therapy and risk endometrial cancer {Including Related Terms}	512
2	limit 1 to "middle aged (45 plus years)" [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	329
3	remove duplicates from 2	310
Ausgewählt: 90		

AG 8-1 (Kolorektal-Ca)

#	Search History	Results
1	hormone therapy and risk colorectal cancer {Including Related Terms}	831
2	limit 1 to "middle aged (45 plus years)" [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	548
3	limit 2 to female [Limit not valid in: Journals@Ovid,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	527
4	remove duplicates from 3	484
Ausgewählt: 50		

AG 9-1_2-Mamma-Ca

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	51.221
2	after breast cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	79.952
3	recurrence breast cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	749
4	overall survival breast cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	982
5	1 and 2 and (3 or 4)	281
6	remove duplicates from 5	279
Ausgewählt: 53		

AG 9-1_2-Ovarial-Ca

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx,	51.221

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

	ct, kw, sh]	
2	after ovarian cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	15.865
3	recurrence ovarian cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	68
4	overall survival ovarian cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	181
5	1 and 2 and (3 or 4)	23
Ausgewählt: 23		

AG 9-1_2-Endometrium-Ca

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	51.221
2	after endometrial cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	6373
3	recurrence endometrial cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	43
4	overall survival endometrial cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	47
5	1 and 2 and (3 or 4)	25
Ausgewählt: 25		

G 9-1_Kolorektal-Ca

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	51.221
2	after colorectal cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	25.538
3	recurrence colorectal cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	165
4	overall survival colorectal cancer.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	297
5	1 and 2 and (3 or 4)	14
6	remove duplicates from 5	13
Ausgewählt: 13		

AG 10-1

#	Search History	Results
1	(skin or hair).ab,ti.	370.625
2	\$menopaus\$.ab,tx,ti.	33.072
3	1 and 2	686
4	remove duplicates from 3	532
Ausgewählt: 49		

AG 10-2

#	Search History	Results
1	impact of hormone therapy on skin or hair {Including Related Terms}	984
2	(drospirenone or dienogest or chlormadinonacetate or cyproteronacetate or antiandrogen\$.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, tx, ct, kw, sh]	7884
3	1 not 2	967

2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

4	\$menopaus\$.mp. [mp = ti, ot, ab, tx, ct, sh, nm, hw, kw]	67.790
5	3 and 4	76
6	remove duplicates from 5	67
Ausgewählt: 67		

AG 10-3

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	54.265
2	(drospirenone or dienogest or chlormadinonacetate or cyproteronacetate or antiandrogen\$.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	7865
3	1 and 2	983
4	(skin or hair).mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	788.790
5	\$menopaus\$.mp. [mp = ti, ot, ab, nm, hw, kw, tx, sh, ct]	67.622
6	3 and 4 and 5	80
	remove duplicates from 6	79
Ausgewählt: 79		

AG 11-1_2-SP

#	Search History	Results
1	menopause and health-related quality of life {Including Related Terms}	1588
2	remove duplicates from 1	1529
Ausgewählt: 99		

AG 11-3-SP

#	Search History	Results
1	menopause and health-related quality of life {Including Related Terms}	1588
2	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).mp. [mp = ti, ot, ab, tx, ct, sh, nm, hw, kw]	54.418
3	(selective serotonin reuptake inhibitor\$1 or fluoxetine or venlafaxine or paroxetine or vernalipride or moclobemide or clonidine or methyl dopa or gabapentin or bellergal or ergotamine or phytoestrogen\$ or botanical\$ or soy).mp. [mp = ti, ot, ab, tx, ct, sh, nm, hw, kw]	96.057
4	1 and (2 or 3)	268
5	remove duplicates from 4	237
Ausgewählt: 131		

AG 11-4-SP

#	Search History	Results
1	osteoporosis and quality of life {Including Related Terms}	2272
2	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).ab,ti.	26.458
3	(bisphosphonate\$1 or alendronate or risedronate or etidronate or raloxifene or calcium or vitamin d or cholecalciferol or strontium or exercise).ab,ti.	462.008



2.1.4 Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT) – Methodenreport

4	1 and (2 or 3)	333
5	remove duplicates from 4	322
Ausgewählt: 78		

AG 11-5-SP

#	Search History	Results
1	(hormone therapy or hormone replacement therapy or estrogen therapy or estrogen replacement therapy or estrogen-progestagen-therapy or estrogen-progestagen replacement therapy).ab,ti.	1073
2	(bisphosphonate\$1 or alendronate or risedronate or etidronate or raloxifene or calcium or vitamin d or cholecalciferol or strontium or exercise).ab,ti.	462.008
3	health-related quality of life after survival breast cancer {Including Related Terms }	1114
4	(1 or 2) and 3	76
5	remove duplicates from 4	67
Ausgewählt: 67		

Anhang 4: Literaturbewertungsbogen für Metaanalysen/Systematische Übersichtsarbeiten nach SIGN (8)

Studienidentifikation beinhaltet Autor, Titel, Referenz:	
--	--

Abschnitt 1: Interne Validität

Bewertungskriterium	Wie gut wurde dieses Kriterium erfüllt?
1.1 Ist die Fragestellung dem Gegenstand angemessenen und klar eingegrenzt?	
1.2 Beinhaltet der Review eine Darstellung der angewendeten Methoden?	
1.3 War die Literatursuche ausreichend sensitiv, um alle relevanten Studien zu identifizieren?	
1.4 Wurde die Qualität der einzelnen Studien ermittelt und in der Bewertung berücksichtigt?	
1.5 Berücksichtigt der Review alle potentiellen positiven und negativen Effekte der Intervention?	
1.6 War es sinnvoll, die (für diesen Review ausgewählten) Studien miteinander zu kombinieren?	
1.7 Ergeben sich die Schlussfolgerungen aus den ermittelten Ergebnissen?	

Abschnitt 2: Gesamtschätzung der Studie

2.1 Wie gut wurden mögliche Verzerrungen durch den Studienaufbau verhindert? <i>Code ++, + oder -</i>	
2.2 Für den Fall einer + oder - Bewertung: in welcher Hinsicht könnte die systematische Verzerrung die Studienergebnisse beeinflusst haben?	
2.3 Sind die Studienergebnisse unmittelbar auf die Zielpopulation der Leitlinie übertragbar?	

Abschnitt 3: Studienbeschreibung

3.1 Welche Studientypen sind in den Review eingeschlossen? Randomized Controlled Trials (RCT), Controlled Clinical Trials (CCT), Cohorts, Case Control Studies	
3.2 Welche Interventionen sind betrachtet/untersucht worden?	
3.3 Welche Zielgrößen wurden untersucht? (Nutzen/Risiken)	
3.5 Sind mögliche „Confounder“ berücksichtigt worden? Dieser Punkt ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn nicht ausnahmslos RCTs in den Review einbezogen worden sind.	
3.6 Welches sind die Charakteristika der Studienpopulation? (Alter, Geschlecht, Krankheitscharakteristika, Krankheitsprävalenz)	
3.7 Welches sind die Charakteristika des Umfeldes, in dem die Studie durchgeführt wurde? (Stadt, Land, Krankenhauspatienten, ambulante Patienten, Allgemeinpraxis, Kommune)	
3.8 Hauptergebnisse	
3.9 Ableitbare Empfehlungen	

Abschnitt 4: Generelle Anmerkungen und Kommentare

--

Anhang 5: Schema zur Graduierung von Evidenzstärken

Level of Evidence/LoE nach Oxford Centre of Evidence Based Medicine 2001 [7]

LoE	Studien zur Diagnose
1a 1b 1c	Systematische Übersicht über Level-1-diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf 1b-Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostischer Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts)
2a 2b	Systematische Übersicht über Level-2-diagnostische Studien Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard
3a 3b	Systematische Übersicht über Level-3-diagnostische Studien Nichtkonsekutive Studie oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards
4	Fallkontrollstudien, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne exakte Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

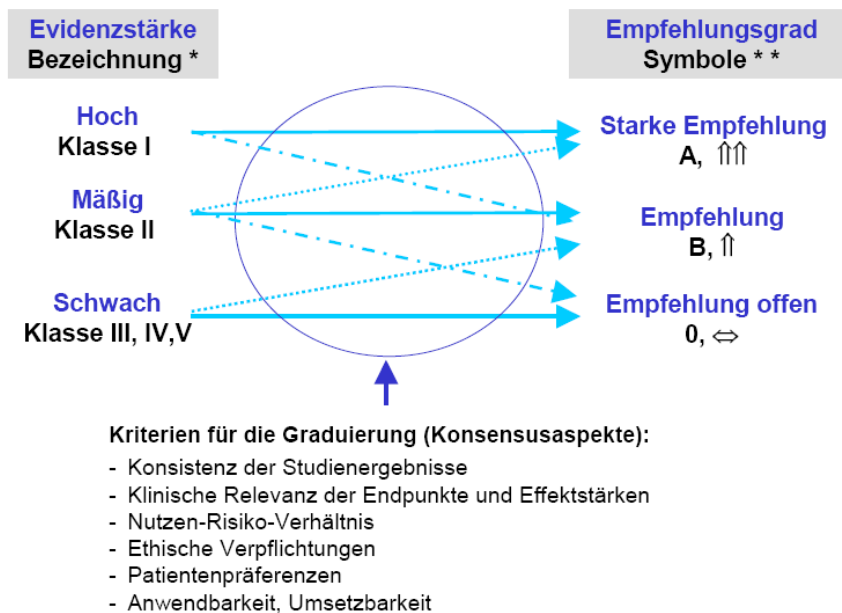
LoE	Studien zur Prävention/Ätiologie/Therapie
1a 1b 1c	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studie (RCT) Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall) Alle-oder-Keiner-Prinzip
2a 2b 2c	Systematische Übersicht über gut geplante Kohortenstudien Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität Outcome-Studien, ökologische Studien
3a 3b	systematische Übersicht über Fallkontrollstudien eine Fallkontrollstudie
4	Fallserien oder Kohorten-/Fallkontrollstudien minderer Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung

(Dt. autorisierte Übersetzung: Schlömer,G. FR Gesundheit, Universität Hamburg)

Anhang 6: Schema zur Graduierung von Empfehlungsstärken

Abb.: Empfehlungsgrade entsprechend dem Programm für Nationale Versorgungsleitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF (3, 6).

Von der Evidenz zur Empfehlung:
 Visualisierung der klinischen Beurteilung
 als Prozess der Kriteriengestützten Konsensusentscheidung



* Nach Oxford Centre of Evidence based Medicine (7)

** Symbole der Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien

Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert:

Starke Empfehlung: „soll“; Empfehlung: „sollte“; Empfehlung offen: „kann“ (Handlungsoption).

Negativ-Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“) bei gleichen Symbolen.

Anhang 7: Formular zur Erklärung möglicher Interessenskonflikte

Leitlinie: „Hormontherapie in Peri- und Postmenopause“ -Erklärung über mögliche Interessenskonflikte

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus auch eine strikte Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten und sonstiger Interessenskonflikte, die Leitlinieninhalte systematisch beeinflussen könnten. Es gibt eine Vielzahl von finanziellen, politischen, akademischen oder privaten/persönlichen Beziehungen, deren Ausprägungsgrad und Bedeutung variieren kann und die mögliche Interessenskonflikte begründen können. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Tätigkeit als Experte infrage gestellt ist, soll nicht aufgrund von detaillierten Vorschriften geklärt werden, sondern im Rahmen einer Selbsterklärung der Experten erfolgen. Die Erklärung der Autoren und Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend. Wir möchten Sie daher bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Die Erklärung der Unabhängigkeit betrifft finanzielle und kommerzielle Tatbestände sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner. Bitte machen Sie konkrete Angaben unter Berücksichtigung folgender Punkte:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit für Industrieunternehmen, bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines pharmazeutischen, biotechnologischen bzw. medizintechnischen Unternehmens.
2. Finanzielle Zuwendungen pharmazeutischer, biotechnologischer bzw. medizintechnischer Unternehmen bzw. kommerziell orientierter Auftragsinstitute, die über eine angemessene Aufwandsentschädigung für die Planung, Durchführung und Dokumentation klinischer oder experimenteller Studien hinausgehen.
3. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz).
4. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktienkapital, Fonds der pharmazeutischen oder biotechnologischen Industrie.
5. Bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft bei Artikeln und/oder Vorträgen im Auftrag pharmazeutischer, biotechnologischer, medizintechnischer Unternehmen in den zurückliegenden 5 Jahren.

Existieren finanzielle oder sonstige Beziehungen mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten?

Ja

Nein

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

Ergeben sich aus Ihrer Sicht mögliche Interessenskonflikte?

Ja

Nein

Ort, Datum, Name (bitte Druckschrift)

Unterschrift



Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Olaf Ortmann
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität Regensburg am
Caritas Krankenhaus St. Josef
Landshuter Str. 65
93053 Regensburg

AWMF 015/062

Gültig bis Dezember 2011

© DGGG 2009