

Expertenbrief No 42

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT)

M. Birkhäuser, R. Bürki, C. De Geyter, B. Imthurn, K. Schiessl, I. Streuli, P. Stute, D. Wunder

I. KURZVERSION

Evidenz-
level

Allgemeine Grundsätze

- Sexualhormone spielen über die ganze Lebenszeit für das körperliche und seelische Wohlbefinden und für den Stoffwechsel eine entscheidende Rolle.
- Durch den postmenopausalen Mangel an Estrogenen und andern Sexualsteroiden kann es neben dem klimakterischen Syndrom zur Abnahme der Trophik des Bindegewebes, zu Stoffwechselveränderungen mit Folgeerkrankungen wie postmenopausaler Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II oder kardiovaskulären Erkrankungen, zu Störungen des vegetativen und zentralen Nervensystems und zu einer Beeinträchtigung von Sexualität und Lebensqualität kommen.
- Bei symptomatischem Estrogenmangel kann eine menopausale Hormontherapie (MHT) sinnvoll sein
- Jede MHT braucht eine Indikation und muss individualisiert sein.
- Bei frühem Beginn nach der Menopause kann eine individualisierte MHT in mittlerer und niedriger Dosierung bei gesunden Frauen als sicher eingestuft werden.

Bezeichnung der verwendeten Estrogendosierungen (im Handel erhältliche Dosierungen, Bioäquivalenz nicht untersucht):

	Hoch	Mittel	Niedrig	Ultra-niedrig
Mikronisiertes				
17 β -Estradiol (per os, mg)	4,0	2,0	1,0	0,5
Estradiol-Valerat (per os, mg)		2,0	1,0	0,5
Transdermales				
- 17 β -Estradiol Pflaster (μ g)	100	50	25	[14 (nur USA $^{\circ}$)]
- 17 β -Estradiol Gel (mg)		circa 1,0-1,5	circa 0,5-0,75	
Konjugierte equine				
Estrogene (per os, mg)*	1,25/0,9**	0,625	0,3/0,45	

$^{\circ}$ Zulassung nur für Osteoporoseprävention (nur in USA erhältlich)

* in der Schweiz nicht auf dem Markt

** 0,9 nur in den USA erhältlich

Tibolon, ein synthetisches Sexualsteroid mit estrogener, gestagener und androgener Partialwirkung, ist in der Schweiz heute einzig in einer Dosierung von 2,5mg/Tablette zugelassen (= übliche Tagesdosis).

- Innerhalb des "günstigen Fensters" (Beginn der MHT innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause resp. vor dem 60. Altersjahr) übersteigt der Nutzen die Risiken.
- Vor Beginn der MHT soll die Aertzin/der Arzt die Patientin ausführlich über die Auswirkungen eines Estrogenmangels, die praktischen Möglichkeiten zu deren Behandlung und den Nutzen und die Risiken einer MHT aufklären.

- Eine systemische Estrogen-Monotherapie eignet sich nur für Frauen nach Hysterektomie.
- Bei intaktem Uterus ist zum Schutz des Endometriums die zusätzliche Verabreichung von mikronisiertem Progesteron oder einem synthetischen Gestagen erforderlich. Alternativ steht die direkte Abgabe eines Gestagens mittels IUD zur Verfügung.
- Die altersabhängige Gewichtszunahme ist bei Frauen unter MHT geringer als bei unbehandelten Frauen.
- Die zur MHT verwendeten Präparate weisen unterschiedliche Risiken und Nutzen auf. Insbesondere für Gestagene ist der Begriff "Klasseneffekt" verwirrend und falsch.
- Es ist nicht notwendig und sinnvoll, die Anwendungsdauer der MHT willkürlich zu beschränken.
- Jede MHT sollte jährlich reevaluiert werden.
- Frauen mit Prämaturer Ovarialinsuffizienz (POI; < 40. Lebensjahr) und früher Menopause (< 45. LJ) ohne Kontraindikationen sollen eine MHT bis zum Erreichen des durchschnittlichen Menopausenalters (51. LJ) erhalten.
- Eine Androgen-Substitution sollte Frauen mit Symptomen einer Androgen-Insuffizienz (v.a. reduziertes sexuelles Verlangen und verminderte Erregbarkeit) vorbehalten bleiben.

Evidenz-
level

Empfehlungen zur Anwendung einer MHT bei Frauen mit zeitgerechter Menopause

1. Klimakterisches Syndrom

1.1. Systemische Symptome

- Bei vasomotorischen Beschwerden und urogenitaler Atrophie ist die individualisierte MHT altersunabhängig die wirksamste Therapie. Sie besitzt innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause ihren grössten Nutzen. la
- Zur Behebung von vegetativen Symptomen wie vasomotorische Beschwerden (Hitzewallungen, Schweissausbrüche) und Schlafstörungen ist oft eine niedrigere als die früher üblichen mittleren Dosierungen (siehe oben) ausreichend. lb
- Gleichzeitig können auch andere Symptome des Estrogenmangels (z.B. Müdigkeit, Reizbarkeit, Nervosität, depressive Verstimmung, Leistungsfähigkeit, Störungen der Sexualität) gebessert werden, so dass die Lebensqualität erhalten bleibt. Bei depressiven Symptomen ist die transdermale Estrogengabe überlegen. la, lb
III
- Orale Estrogene antagonisieren das postmenopausale Androgenübergewicht und hemmen somit Androgenisierungserscheinungen wie Akne, Seborrhoe, Hirsutismus und Haarausfall. lb, IIb
- Durch Rehydratisierung und verbesserte Kollagenbildung werden Haut und Schleimhäute unter MHT günstig beeinflusst. Dennoch ist die altersabhängige Gewichtszunahme bei Frauen unter MHT geringer als bei solchen ohne MHT. lb

1.2. Uro-genitale Symptome

- Für Frauen mit symptomatischer vaginaler Atrophie (Trockenheit, Juckreiz, Fluor, Dyspareunie, vaginale Infektionen) ist die vaginale niedrig dosierte Estrogentherapie der systemische MHT überlegen und daher vorzuziehen. lb

<ul style="list-style-type: none"> • Bei vaginaler (ultra-)niedrig dosierter Estrogentherapie ist kein Gestagen zur Endometriumprotektion erforderlich. • Vaginale Estrogen reduzieren die Inzidenz von rezidivierenden Harnwegsinfektionen. • Lokal-vaginale und systemische MHT reduzieren die Symptomatik der hyperaktiven Blase, nicht aber diejenige der Stressinkontinenz. 	Evidenz- level IV Ib Ib
<h2><u>2. Frakturprävention</u></h2>	
<ul style="list-style-type: none"> • Unter einer MHT sinkt das osteoporosebedingte Frakturrisiko an allen Lokalisationen signifikant um 25-40% (mittlere Dosierung; NNT = 7). Bei Frauen mit erhöhtem Fraktur-Risiko (FRAX®) ist die MHT daher auch bei asymptomatischen Frauen eine Therapie der ersten Wahl. 	Ia-Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Eine MHT trägt zum Erhalt von Höhe und Turgor der Zwischenwirbelscheiben bei. • Für niedrig- und ultraniedrig-dosierte MHT-Präparate fehlen Frakturdaten. 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Der Beginn einer MHT zum alleinigen Zweck der Prävention von Frakturen nach dem 60. Lebensjahr wird nicht empfohlen. Hingegen kann eine individualisierte MHT allein zur Fraktur-Prävention über das 60. Lebensjahr hinaus fortgesetzt werden, sofern die möglichen langfristigen Vorteile und Risiken im Vergleich zu den alternativen nicht-hormonellen Therapien berücksichtigt sind 	IV
<ul style="list-style-type: none"> • Bei manifester Osteoporose (mit Fraktur) ist eine spezifische Behandlung erforderlich (z.B. mit Bisphosphonaten, SERMs, Denosomab, Teriparatid), deren Langzeiteffekte jedoch noch nicht hinreichend untersucht sind. 	Ib; IIb
<ul style="list-style-type: none"> • Bei früher Menopause (vor 45 Jahren) und bei prämaturer Ovarialinsuffizienz (vor 40 Jahren) kann eine MHT in mittlerer Dosierung die Knochendichte erhalten und ein erhöhtes Frakturrisiko verhindern. 	IIb, III
<ul style="list-style-type: none"> • Tibolon senkt ab einer Dosis von 1,25mg/Tag bei Frauen über 60 Jahren signifikant das Risiko von vertebrealen und nichtvertebralen Frakturen. 	Ib
<h2><u>3. Koronare Herzkrankheit</u></h2>	
<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache für die Morbidität und Mortalität postmenopausaler Frauen. 	Ia
<ul style="list-style-type: none"> • Wichtige primäre Präventionsmassnahmen sind Raucherentwöhnung, Gewichtsreduktion, Blutdrucksenkung, regelmässiges aerobes körperliches Training und die kontrollierte Einstellung von Zucker- und Fettstoffwechselstörungen. 	Ia
<ul style="list-style-type: none"> • Die MHT senkt die Insulinresistenz und verringert das Risiko, an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. Die Verminderung der Insulin-Resistenz bessert zahlreiche Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. ein gestörtes Lipid-Profil oder das metabolische Syndrom und verlangsamt atheromatöse Veränderungen der Arterienwand. 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Estrogenmonotherapie in mittlerer Dosierung reduziert das Risiko für KHK und die Gesamtmortalität signifikant bei den Frauen, die < 60 Jahren bzw. innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause eine MHT beginnen ("günstiges Fenster"). 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Gabe mit Beginn innerhalb des günstigen Fensters zeigt abhängig vom eingesetzten Gestagen einen neutralen bis positiven Effekt. 	Ib-III
<ul style="list-style-type: none"> • Die alleinige primäre kardiovaskuläre Prävention ist keine Indikation für eine MHT. 	IV
<ul style="list-style-type: none"> • Eine MHT zur sekundären Prävention und bei bestehender symptomatischer koronarer Herzkrankheit ist kontraindiziert. 	IV

	Evidenz- level
<p><u>4. Zerebrovaskuläre Ereignisse (CVI)</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Das einer MHT zuschreibbare zusätzliche Risiko an ischämischen Schlaganfällen steigt unter oraler MHT altersabhängig an. Es gibt kein "günstiges Fenster". 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Das absolute Risiko bleibt bei Frauen < 60 Jahren in der WHI-Studie und in grossen Beobachtungsstudien mit 1-2 Fälle auf 10'000 Frauenjahre gering. Ein CVI unter MHT ist somit selten. 	Ib-III
<ul style="list-style-type: none"> • Nach dem 60. Lebensjahr kann unter oraler MHT das CVI-Risiko Signifikanz erreichen. 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Durch Ausschluss von Patientinnen mit vorbestehenden Risikofaktoren für CVI lässt sich jedoch, z.B. mittels dem Framingham-Stroke-Risk-Score, dieser zusätzliche Risiko-Anstieg vermeiden. 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Unter transdormaler MHT in niedriger bis mittlerer Dosierung ist das Risiko geringer (UGPD). Somit sollte bei Frauen mit höherem Grundrisiko transdermales E2 bevorzugt werden. 	IIb, III IV
<p><u>5. Venöse Thromboembolie (VTE)</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Bei jüngeren Frauen ist das absolute Risiko an VTE klein (35–44 Jahre: 3–5 VTE pro 10'000 Frauenjahre; bei 50 Jahre beträgt es ca. 50 VTE/10'000 Frauenjahre [FJ]). Es ist mit Übergewicht, Rauchen, Thrombophilie und Immobilisierung positiv assoziiert. Es gibt kein "günstiges Fenster". 	Ib-III
<ul style="list-style-type: none"> • Unter MHT beträgt in der Gruppe der 50-59 - Jährigen das zusätzliche VTE-Risiko mit CEE+MPA 11 und mit CEE allein 4 Fälle pro 10'000 Frauenjahre (WHI-Studie) 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Das höchste Risiko findet sich in den ersten Monaten nach Therapiebeginn. Es sinkt danach ab. 	Ib-III
<ul style="list-style-type: none"> • Unter transdormaler MHT in niedriger bis mittlerer Dosierung ist das Risiko geringer oder nicht erhöht (Franz. Studien, UGPD). 	IIb, III
<ul style="list-style-type: none"> • Anwendungsdauer und Art/Dosierung des Gestagens können in Kombination mit Estrogenen das VTE-Risiko beeinflussen. Unter mikronisiertem Progesteron und Dydrogesteron scheint das Risiko geringer zu sein als unter synthetischen Gestagenen. Diese wirken sich wiederum je nach Typ unterschiedlich aus. 	Ib-III
<p><u>6. Zentralnervensystem</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Die Langzeit-Konsequenzen einer in der Peri- oder frühen Postmenopause begonnenen MHT für Kognition und Demenz sind noch weitgehend unbekannt. Eine spät (>65 J.) begonnene MHT könnte sich auf die Kognition ungünstig auswirken. 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Eine um die Menopause begonnene und bis zu 10 Jahre weitergeführte MHT könnte mit einem verminderten Risiko für M. Alzheimer verbunden sein. 	IIb-III
<p><u>7. Mammakarzinom</u></p>	
<p><u>Estrogene allein</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> • In der WHI-Studie wird bei hysterektomierten Frauen unter CEE allein das Brustkrebsrisiko und die Brustkrebsmortalität in der Interventionsphase (7-7,4 Jahre) nicht signifikant reduziert. 	Ib

<ul style="list-style-type: none"> Die Brustkrebs-Mortalität sinkt unter CEE allein nach einem medianen Follow-up von 11,8 Jahren signifikant um minus 5 Fälle auf 10'000 FJ, nach 13 Jahren signifikant um minus 7 Fälle auf 10 000 FJ. In den Studien WHI, DOPS und NHS zeigte sich unter einer Estrogenmonotherapie übereinstimmend bis zu einer kumulativen Beobachtungsdauer von 13, 16 und 19 Jahren kein Risikoanstieg für die Inzidenz von und der Mortalität an Brustkrebs. Bei Estrogenmonotherapie ≥ 20 Jahre wurde ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei normalgewichtigen, aber nicht bei übergewichtigen und adipösen Frauen beobachtet (NHS). 	Evidenz-level Ib Ib, IIb IIb, III
<p><u>Estrogen + Gestagen</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> Die kombinierte MHT kann das Mammakarzinom-Risiko unter Umständen erhöhen. Die korrigierten Resultate (Hazard Ratio; 95% VI) betragen für das Brustkrebsrisiko unter CEE+MPA nach der Interventionsphase von 5,6 Jahren für Frauen ohne vorherige Hormoneinnahme 1,02 (0,77-1,36). Somit ist unter CEE+MPA das Brustkrebsrisiko bei Erstanwenderinnen in den ersten 5,6 Behandlungsjahren nicht erhöht. Danach beginnt das Risiko anzusteigen. Unter CEE+MPA wurden in der WHI-Studie nach einer kumulativen Beobachtungszeit von 13 Jahren 9 Fälle mehr pro 10'000 Frauenjahre an invasivem Brustkrebs beobachtet als in der Kontrollgruppe. Unter E2+NETA (DOPS) steigt dagegen das Risiko eines Mammakarzinoms innerhalb der Beobachtungszeit von 16 Jahren nicht an. Mikronisiertes Progesteron und Dydrogesteron könnten mit einem niedrigeren Risiko verbunden sein als synthetische Gestagene. Das Ausmass des Risikoanstiegs unter kombinierter Estrogen+Gestagen-Gabe hängt somit vom verwendeten Gestagentyp und von der Anwendungsdauer ab. Zwischen oraler und transdermaler Estrogengabe scheint es keinen Unterschied hinsichtlich Brustkrebsrisiko zu geben. Der im Zusammenhang mit einer MHT in der Literatur angegebene Risikoanstieg von Brustkrebs variiert stark, ist aber im Durchschnitt klein ($< 0,1$ % pro Jahr, entsprechend einer Inzidenz von < 1 Fall pro 1000 Frauen pro Anwendungsjahr). 	Ib-III Ib Ib Ib Ib III Ib, III III Ib-III, IV
<p><u>Estrogene nach Mammakarzinom</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> Obwohl keine evidenzbasierten Daten vorliegen, können Frauen nach Mammakarzinom bei grossem Leidensdruck niedrig-dosierte lokal-vaginale Estrogene verabreicht werden. Die Daten zur Sicherheit einer MHT bei Brustkrebs-Überlebenden sind widersprüchlich. Eine MHT nach Mammakarzinom wird deshalb nicht empfohlen. Sie kann aber bei inakzeptabel schlechter Lebensqualität und bei Versagen der nicht-hormonalen therapeutischer Alternativen nach Rücksprache mit dem behandelnden Onkologen erwogen werden. 	IV Ib-III IV
<p><u>Tibolon</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> In einem RCT zur Osteoporoseprävention senkt Tibolon (1,25 mg/Tag) das Mammakarzinomrisiko bei Frauen ohne Brustkrebs signifikant um 68%. In einer finnischen Registerstudie reduziert Tibolon das life-time Risiko für Brustkrebs bei gesunden Frauen nicht-signifikant. Hingegen erhöht Tibolon (1,25 mg/Tag) in einem RCT bei Frauen nach Brustkrebs die Rezidivrate signifikant um 40% 	Ib III Ib
<p><u>SERMS</u></p>	
<ul style="list-style-type: none"> Raloxifen senkt das Risiko Hormonrezeptor-positiver Mammakarzinome signifikant. 	Ib

	Evidenz-level
<u>8. Endometriumkarzinom</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Jede Östrogen-Monotherapie induziert eine dosisabhängige Stimulation des Endometriums. Das Risiko eines Endometriumkarzinoms steigt dadurch auf das bis zu 9-fache an. 	Ia-III
<ul style="list-style-type: none"> • Dieser Anstieg wird durch eine ausreichende Gestagenbeigabe verhindert. • Frauen mit Uterus müssen daher zum Endometriumschutz systemisch ein Gestagen oder mikronisiertes Progesteron in Transformationsdosis erhalten (bei zyklischer Gabe mindestens 12 Tage/Monat). 	Ia Ia
<p>Alternativ kann eine intrauterine Gestagenspirale (20 µg LNG/Tag) eingesetzt werden.</p>	III
<ul style="list-style-type: none"> • Unter kontinuierlich-kombinierter E+G-Gabe findet sich eine geringere Inzidenz von Endometriumhyperplasien und -karzinomen als bei unbehandelten Kontrollen. 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • Eine MHT mit einer Gestagengabe nur alle 3 Monate (sog. Langzyklus) bietet keinen optimalen endometrialen Schutz. 	III
<ul style="list-style-type: none"> • Obwohl keine evidenz-basierten Daten vorliegen, können Frauen nach Endometriumkarzinom bei grossem Leidensdruck und zur Ermöglichung der Nachkontrolle niedrig-dosierte lokal-vaginale Estrogene verabreicht werden. 	IV
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Tibolon</u> und die SERMS <u>Raloxifen</u> und <u>Bazedoxifen</u> verändern das Risiko für Endometriumhyperplasien oder –karzinome nicht. 	Ib
<u>9. Ovarialkarzinom</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • In den älteren epidemiologische Fallkontroll- und Kohorten-Studien variieren die verwendeten MHT-Typen stark. Das einer Gabe von E allein zuschreibbare zusätzliche Risiko entspricht 0,6 Frauen per 1000 pro 5 Einnahmejahre. Unter E+P verändert sich das Risiko nicht signifikant. 	IIb, III
<ul style="list-style-type: none"> • Ältere Metaanalysen kommen zum gleichen Schluss. 	III
<ul style="list-style-type: none"> • Im bisher einzigen RCT (WHI-Trial) liegen nur Daten für CEE+MPA vor. Das RR steigt nach 5,6 Jahren nicht signifikant auf 1,58 und nach einem kumulativen Follow-up von 13 Jahren (Interventionsphase plus Postinterventionszeit) nicht signifikant auf 1.24 an. Das im WHI-Trial einer MHT zuschreibbare zusätzliche Risiko eines Ovarialkarzinom liegt statistisch nicht signifikant bei 0,75 Frauen per 1000 pro 5 Einnahmejahre oder 0,25 Frauen pro Jahr. 	Ib
<ul style="list-style-type: none"> • In der Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer ist das Risiko für Frauen von 60 – 64 Jahren niedriger als für solche zwischen 50 – 54 Jahren. Für diese letzte Gruppe kann ein absolutes Risiko von circa 1 per 10 000 Frauen pro Anwendungsjahr mit einer Basisrate von 1,2 per 1000 Frauen per 5 Jahre und einem absoluten Zusatzrisiko von 0,55 per 1000 Frauen per 5 Jahre errechnet werden. 	III
<ul style="list-style-type: none"> • Die Nachberechnungen der in der Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer angegebenen Daten ergeben eine zusätzliche Inzidenz an Ovarialkarzinomen von 0,12 zusätzlichen Fälle per 1000 Frauen pro Jahr, die zusätzliche Mortalität liegt zwischen 0,18 und 0,12 Fällen per 1000 Frauen pro Jahr. Allerdings weist diese Studie wegen fehlender Daten zu wichtigen Einflussfaktoren in einigen zu Grunde liegenden Studien mehrere relevante Plausibilitätsmängel auf. 	III

	Evidenz-level
<p><u>10. Andere gynäkologische Karzinome, Endometriose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Für Karzinome von Zervix, Vulva und Vagina liegen keine Hinweise für eine Veränderung des Karzinom-Risikos durch eine MHT vor. Endometriose: Die Wirkung einer MHT auf ein bekannte Endometriose wurde nicht systematisch untersucht. Ein Status nach Endometriose ist aber keine Kontraindikation gegen eine kontinuierlich-kombinierte MHT. 	Ib, IIb, III IV
<p><u>11. Nicht-gynäkologische Karzinome, Gallenblase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Kolon-Karzinom: In der WHI-Studie findet sich wie in der BCDDP-Studie unter oraler kombinierter CEE+MPA-Gabe, nicht aber unter oraler CEE-Monotherapie, eine signifikante Reduktion an Kolon-Karzinomen. Eine transdermale MHT scheint die Inzidenz von Colon-Ca nicht zu senken. Lungenkarzinom: Es bestehen keine epidemiologischen Hinweise für eine Veränderung des Karzinom-Risikos durch eine MHT. Gallenblase: Unter MHT sind keine Veränderungen in der Inzidenz von Karzinomen bekannt. Hingegen steigt bei oraler (aber nicht transdermalen) MHT das Risiko von Cholelithiasis und Cholezystektomien an. 	Ib, III III Ib, III Ib, III
<p><u>12. Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Meta-Analysen von RCT's einschliesslich der WHI-Daten und von Beobachtungsstudien zeigen mit CEE allein bei Frauen unter 60 Jahren eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität. RCTs und Beobachtungsstudien weisen alle eine Senkung der Gesamtmortalität nach, wenn die Studienteilnehmerinnen vor dem 60. Lebensjahr oder innerhalb der ersten 10 postmenopausalen Jahre („günstiges Fenster“) eine Estrogen-Monotherapie in mittlerer Dosierung erhalten. In DOPS sinkt die Gesamtmortalität unter E2 und unter E2+NETA nicht signifikant ab (E2: RR 0,29; 95% VI 0,16-1,06; E2+NETA: RR 0,75, 95% VI 0,36-1,59) Umgekehrt zeigt die NHS in Übereinstimmung mit anderer Studien, dass eine bilaterale Ovariectomie bei Frauen unter 50 Jahren mit einer erhöhten Langzeit-Mortalität verbunden ist. Mit CEE+MPA steigt die Gesamt-Mortalität nicht an. Unter alleiniger E-Gabe waren nach 13-jähriger respektive nach 16-jähriger Beobachtungszeit in zwei RCTs (WHI, DOPS) neben der Gesamtmortalität auch die kardiale Mortalität und die Mortalität an Mammakarzinomen signifikant niedriger. 	Ia Ib, IIb Ib IIb Ia, Ib, IIb Ib

WHI Trial: Women's Health Initiative Trial (Studie)

DOPS: Danish Osteoporosis Study

NHS: Nurses' Health Study

UGPD: UK General Practice Research Database

BCDDP: Breast Cancer Detection Demonstration Project

Datum: 28. August 2015

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	! Good Practice Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinische Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt-
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Referenzen: Bei den Autoren

Deklaration von Interessenkonflikten:

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser:

M.B. Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender an unterstützten Symposien von AMGEN, Bionorica, HEXAL, Daiji Sankyo.

Dr. med. Regula Bürki: Keine

Prof. Dr. med. Christian De Geyter:

Experte Gruppe ESYMA (Advisory Board) seit 2013, Fondation GenSuisse (Arbeitsgruppe genetische Diagnostik) seit 2012, Diagnostica Roche International Ltd (für AMH), MSD Merck Sharp & Dohme AG (für Tibolon)

Prof. Dr. med. Bruno Imthurn:

Mitglied Advisory Board von Zeller Medical AG (für Cimicifuga)

Dr. med. Katharina Schiessl: Keine

Dr. med. Isabelle Streuli: Keine

PD Dr. med. Petra Stute:

MSD (Vortrag) / Kade Besins (Vortrag) / Vifor (Vortrag) / Roche (Advisory Board) / Zeller (Advisory Board) / Pfizer (Vortrag) / Schaper & Brümmer (Vortrag) / Jenapharm (Vortrag) / Aristo Pharma (Vortrag) / Effik (Vortrag) / Medinova (Vortrag, Studie)

PD Dr. med. Dorothea Wunder: Keine

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der grösstmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.