

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung  
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a  
SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-  
medizinischen Fachgesellschaften und der  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-090 Fezolinetant**

Stand: Juni 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Fezolinetant

[für die Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Fezolinetant	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Fezolinetant ist indiziert für die Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause.
<b>Hormonelle Therapie:</b>	
<i>Estrogene (oral und transdermal) als Monopräparat</i> C03CA  (konj. Estrogene) C03CA57 Presomen®  (Estriol oral) G03CA04 z.B. Oekolp®  (Estradiol oral, transdermal) G03CA03 z.B. Estrifam®	<p>Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.</p> <p>Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch 4.4). (FI Presomen®, Stand: August 2017)</p> <p>Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen nach der Menopause. Oekolp-Tabletten 2 mg sind nur zur Anwendung bei hysterektomierten Frauen bestimmt (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor. (FI Oekolp®, Stand: Februar 2018)</p> <p>Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen von postmenopausalen Frauen. Estrifam® ist im Besonderen bei Frauen indiziert, die hysterektomiert wurden und daher keine kombinierte Estrogen/Gestagen Behandlung benötigen.</p> <p>Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor. (FI Estrifam®, Stand: März 2016)</p>
Tibolon G03CX01	Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, bei denen die Menopause mehr als ein Jahr zurückliegt. Bei allen Frauen sollte einer Entscheidung, Liviella zu verschreiben, eine Bewertung der Gesamtrisiken der individuellen Patientin zugrunde

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Liviella®	gelegt werden. Insbesondere bei Frauen über 60 Jahre sollte auch das Schlaganfallrisiko berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). (FI Liviella®, Stand: Februar 2016)
Kombination Antiandrogen + Estrogen	
Cyproteron + Estrogen G03HB01 Climen®	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei peri- und postmenopausalen Estrogenmangelsymptomen. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Climen®, Stand: Februar 2017)
Kombination Gestagen + Estrogen	
Dienogest + Estrogen G03FA15 z.B. Velbienne®	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Velbienne®, Stand: August 2017)
Drospirenon + Estradiol G03FA17 Angeliq®	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause mehr als 1 Jahr zurückliegt. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Angeliq®, Stand: Oktober 2016)
Levonorgestrel + Estriol + Estradiol ( <i>oral und transdermal</i> ) G03FB09 z.B. Cyclo- Progynova®	Hormonsubstitutionstherapie bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Cyclo-Progynova®, Stand: Februar 2017)
Medroxyprogesteron + Konjugierte Estrogene G03FA12 z.B. Indivina	Zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) von Östrogenmangelsymptomen bei Frauen mit intakter Gebärmutter, deren Menopause länger als 3 Jahre zurückliegt. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1). Die Erfahrung in der Behandlung von Frauen, die älter als 65 Jahre sind, ist begrenzt. (FI Indivina, Stand: Februar 2016)
Norethisteron +	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Monatsblutung

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Estradiol  
G03FA01  
z.B. Activelle®

länger als 1 Jahr zurückliegt. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.  
Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor. (FI Activelle®, Stand: März 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-090 (Fezolinetant)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 14. Mai 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	19
Referenzen .....	21
Anhang .....	22

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EPT	Östrogen-Gestagen-Therapie
ET	Östrogentherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormone Replacement Therapy
HT	Hormone Therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmeta-Analyse
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VMS	Vasomotor symptoms
WHO	World Health Organization



## 1 Indikation

Fezolinetant ist indiziert für die Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *vasomotorische Symptome* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.04.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 659 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es konnten keine relevanten G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

### 3.2 Cochrane Reviews

---

#### Formoso G et al., 2016 [2].

Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women

##### Fragestellung

To evaluate the effectiveness and safety of tibolone for treatment of postmenopausal and perimenopausal women.

##### Methodik

###### Population:

- Postmenopausal and perimenopausal women

###### Intervention/Komparator:

- Tibolone vs. Placebo, oestrogens and/or combined hormone therapy (HT)

###### Endpunkte:

- Primary outcomes were vasomotor symptoms, unscheduled vaginal bleeding and long-term adverse events.

###### Recherche/Suchzeitraum:

- From inception until 15 October 2015
- [...] we searched the Gynaecology and Fertility Group (CGF) Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase and PsycINFO (from inception), the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and clinicaltrials.gov.

###### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

##### Ergebnisse

###### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 46 RCTs (n=19,976 women). Most RCTs evaluated tibolone for treating menopausal vasomotor symptoms.
- 18 were multi-centre studies

### Charakteristika der Population:

- The mean age of women in most of the selected studies was between 52 and 55 years. In two trials (Cummings 2008; Jacobsen 2012) that selected women older than 60 years of age, researchers observed much higher means, whereas in one trial (Elfituri 2005) on Libyan women with natural or surgical menopause, the mean age of participants was lower (44 years).
- Mean time since menopause ranged from 1.5 to 17 years.
- Follow-up periods ranged from two weeks to four years.

### Qualität der Studien:

- Much of the evidence obtained was of low or very low quality. Limitations included high risk of bias in the included trials, very low event rates and potential conflicts of interest. Twenty-six of the studies were financed by drug manufacturers, and another 14 studies failed to disclose their source of funding.
- GRADE Bewertung: siehe Anhang Abbildung 4 und Abbildung 5

### Studienergebnisse:

#### Tibolone versus Placebo: Vasomotor symptoms

- Tibolone was more effective than placebo (standard mean difference (SMD) -0.99, 95% confidence interval (CI) -1.10 to -0.89; eight RCTs; 1,657 women;  $I^2 = 96\%$ ; moderate-quality evidence), but removing trials at high risk of attrition bias attenuated this effect (SMD -0.61, 95% CI -0.73 to -0.49; odds ratio (OR) 0.33, 85% CI 0.27 to 0.41). Siehe Abbildung 1 und Abbildung 2

#### Referenzen:

Benedek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of ORG OD 14 in climacteric women. *Maturitas* 1987;**Suppl 1**:25–33.

Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, Vincendon P, Bao W, Cheng RJ, et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 2012;**15**:12–20.

Hudita D, Posea C, Ceausu I, Rusu M. Efficacy and safety of oral tibolone 1.25 or 2.5 mg/day vs. placebo in postmenopausal women. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2003;**7**(5):117–25.

Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002;**109**(10):1109–14.

Morais-Socorro M, Cavalcanti MA, Martins R, Neto Francisco P, Rezende A, Azevedo G, et al. Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gynecologic Endocrinology* 2012;**28**:483–7.

Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006;**13**(6):917–25.

\* Ziaei S, Masoumi R, Faghihzadeh S. Comparing the effects of continuous hormone replacement therapy and tibolone on the genital tract of menopausal women. A randomized controlled trial. *Journal of Reproduction and Infertility* 2010;**11**(3):183–7.

Ziaei S, Moghasemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2010;**13**:147–56.

\* *Indicates the major publication for the study*

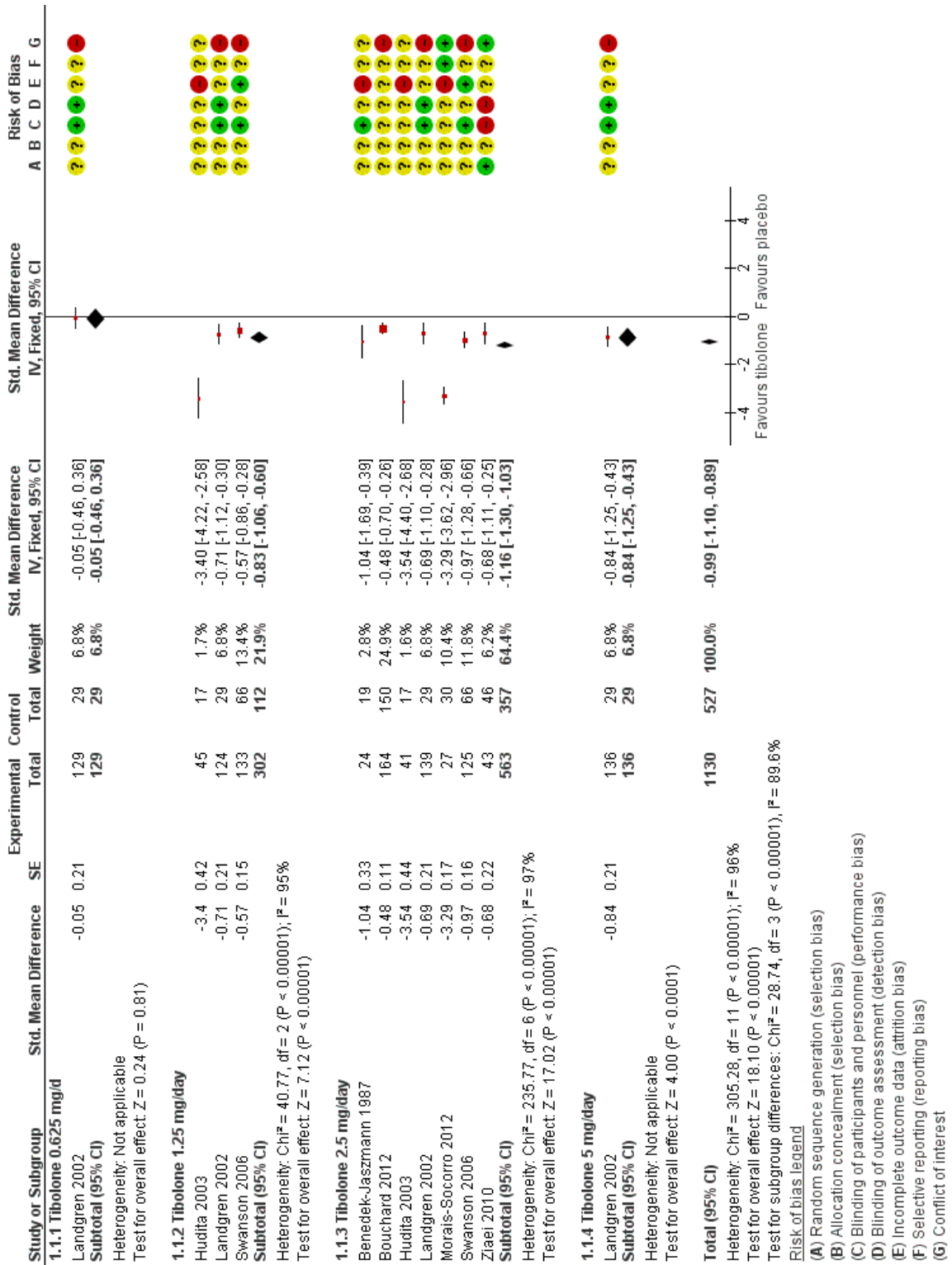


Abbildung 1: Tibolone versus placebo, outcome: 1.1 Vasomotor symptoms

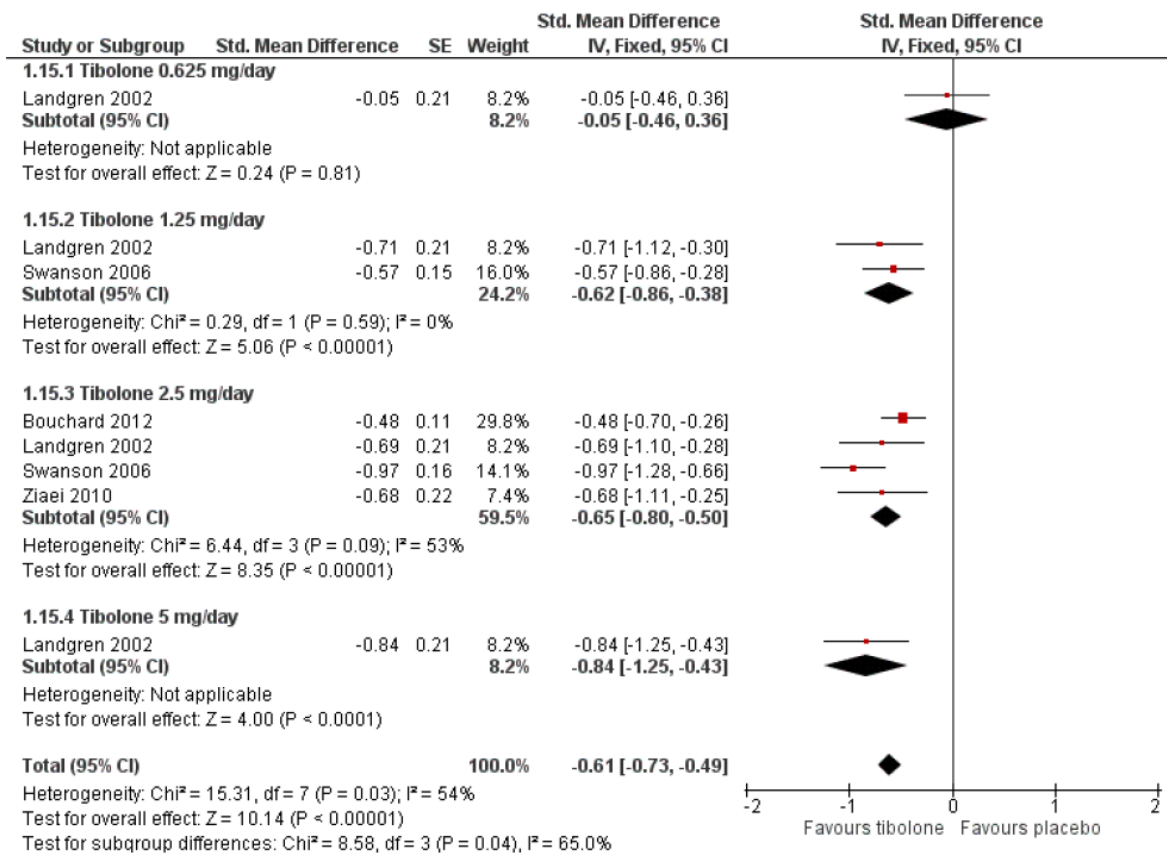


Abbildung 2: Tibolone versus placebo, outcome: 1.15 Sensitivity analysis

Vasomotor symptoms without trials with high risk of attrition bias (excluding three RCTs with attrition bias: Benedek-Jaszmann 1987; Hudita 2003; Morais-Socorro 2012)

#### Tibolone versus oestrogens: Vasomotor symptoms

- We found no evidence of a difference between groups (OR 1.23, 95% CI 0.35 to 4.34; two RCTs; n = 108; I<sup>2</sup> = 0%; low-quality evidence), although the small number of events observed meant that large effects in either direction could not be ruled out.

#### Tibolone versus combined HT: Vasomotor symptoms

- Combined HT was more effective than tibolone (SMD 0.17, 95% CI 0.06 to 0.28; OR 1.36, 95% CI 1.11 to 1.66; nine studies; 1,336 women; I<sup>2</sup> = 67 %, moderate-quality evidence). This result was robust to a sensitivity analysis that excluded trials with high risk of attrition bias, suggesting a slightly greater disadvantage of tibolone (SMD 0.25, 95% CI 0.09 to 0.41; OR 1.57, 95% CI 1.18 to 2.10). (Siehe Abbildung 3)

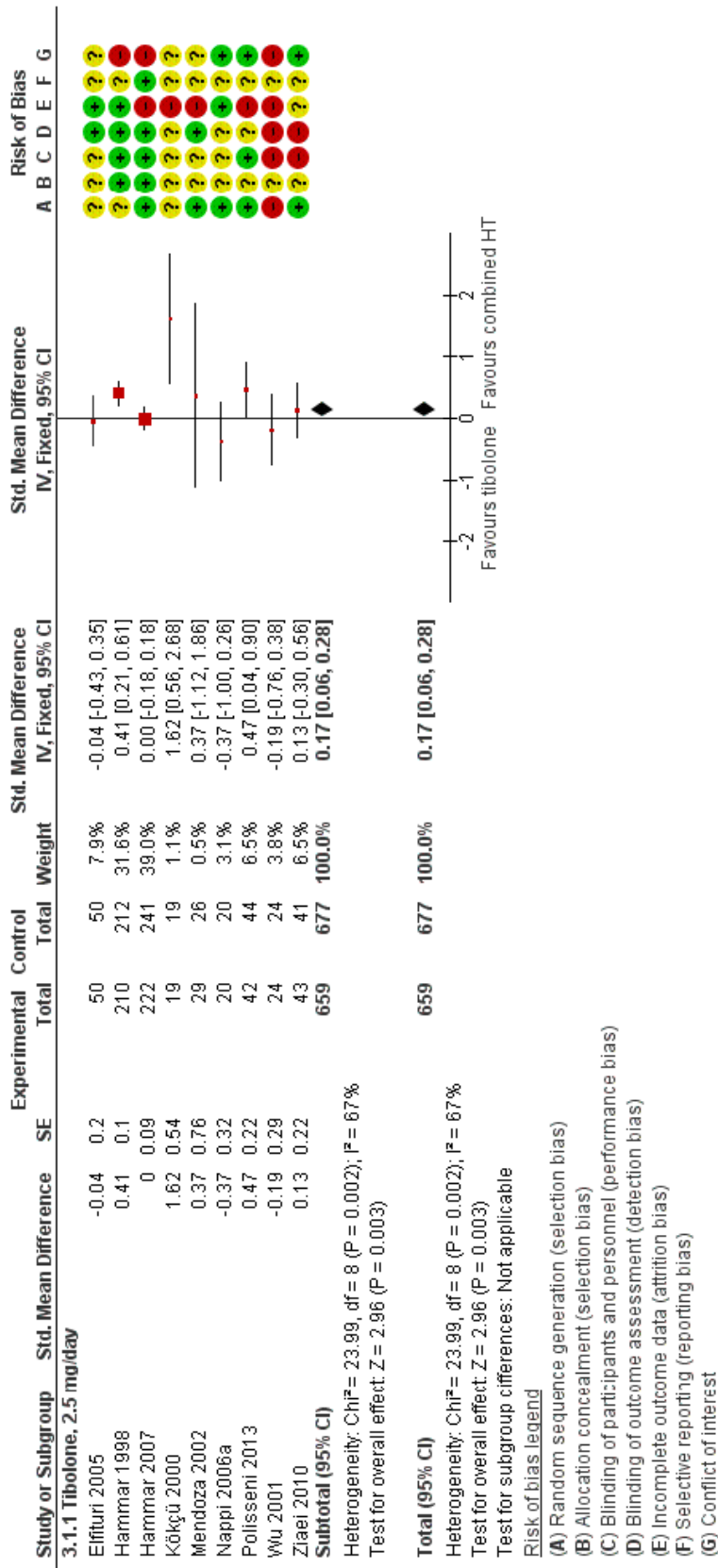


Abbildung 3: Tibolone versus combined HT, outcome: 3.1 vasomotor symptoms

Referenzen:

- Elfituri A, Sherif F, Elmahaishi M, Chrystyn H. Two hormone replacement therapy (HRT) regimens for middle-aged postmenopausal women. *Maturitas* 2005;52:52–9.
- Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998;105(8):904–11.
- Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA, TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007;114(12):1522–9.
- Kökçü A, Çetinkaya MB, Yanik F, Alper T, Malatyaliolu E. The comparison of effects of tibolone and conjugated estrogen-medroxyprogesterone acetate therapy on sexual performance in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 36:75–80.
- Mendoza N, Pisón JA, Fernández M, Sánchez MC, Malde J, Miranda JA. Prospective, randomised study with three HRT regimens in postmenopausal women with an intact uterus. *Maturitas* 2002;41:289–98.
- Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause* 2006;13(5):818–25.
- Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: a double-blind, randomised study. *Maturitas* 2013;74:172–8.
- Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life and sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric* 2001;4(4): 314–9
- \* Ziaei S, Masoumi R, Faghihzadeh S. Comparing the effects of continuous hormone replacement therapy and tibolone on the genital tract of menopausal women. A randomized controlled trial. *Journal of Reproduction and Infertility* 2010;11(3):183–7.
- Ziaei S, Moghassemi M, Faghihzadeh S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric* 2010;13:147–56.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Moderate-quality evidence suggests that tibolone is more effective than placebo but less effective than HT in reducing menopausal vasomotor symptoms, and that tibolone is associated with a higher rate of unscheduled bleeding than placebo but with a lower rate than HT.

## 3.3 Systematische Reviews

---

### Sarri G et al., 2017 [4].

Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause

#### Fragestellung

To identify which treatments are most clinically effective for the relief of Vasomotor symptoms (VMSs) for women in natural menopause without hysterectomy.

#### Methodik

##### Netzwerkmeta-Analyse (NMA):

- Three NMAs for women with a uterus: VMS, discontinuation due to adverse events and vaginal bleeding

##### Population:

- Women with a uterus

##### Intervention /Komparator

- Placebo, sham acupuncture, estrogen plus progestogen non-oral, estrogen plus progestogen oral, tibolone, raloxifene, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or

serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), isoflavones, chinese herbal medicine, black cohosh, multibotanicals, and acupuncture

Endpunkte:

- Vasomotor symptoms
- [...]

Recherche/Suchzeitraum:

- English publications in MEDLINE, Embase, and The Cochrane Library up to 13 January 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the studies was evaluated using two domains (risk of bias, indirectness) of the 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) toolbox'

**Ergebnisse**

Reducing the frequency of VMSs:

- A total of 32 RCTs of 12 treatment classes (placebo, sham acupuncture, estrogen plus progestogen non-oral, estrogen plus progestogen oral, tibolone, raloxifene, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), isoflavones, chinese herbal medicine, black cohosh, multibotanicals, and acupuncture) with a sample size of 4165 women were included for the NMA for VMSs.

Charakteristika der Population:

- 5 von 32 RCTs verglichen Oestrogen plus Progesteron (non-oral oder oral) oder Tibolone mit Placebo [(Joffe (2014), Landgren (2005), Lin (2011), Notelovitz (2000), Stevenson (2010)].
- Auszug aus *Table S1*: Baseline characteristics and risk of bias of included studies in the NMA

Study name	Age (range or mean (SD))	Time of outcome reported (weeks)
Joffe (2014)	Placebo: 54.3 (3,8); Oestradiol oral plus progesteron oral low: keine Angabe	8
Landgren (2005)	52	16
Lin (2011)	40 and over	12,9
Notelovitz (2000)	58	8,6
Stevenson (2010)	49-65	12

Qualität der Studien:

- Two included RCTs were at very high risk of bias, and 13 were at high risk (*Table S2*). The other 21 RCTs were at low or moderate risk of bias.
- Auszug aus *Table S2*: Summary table of risk of bias assessment

Study name	Selection bias	Performance bias	Attrition bias	Detection bias	Overall Risk of bias
Joffe (2014)	unclear	low	low	low	low
Landgren (2005)	unclear	low	high	low	moderate
Lin (2011)	low	low	unclear	unclear	moderate
Notelovitz (2000)	unclear	low	high	low	high
Stevenson (2010)	low	low	high	low	moderate



### Studienergebnisse:

- The combination of estrogen plus progestogen administered via patches was found to be better than placebo (MR 0.23; 95% CrI 0.09–0.57) at relieving VMSs for women in menopause, and had the highest probability of being the best treatment (68.9%; Figure 2A; Table 1). Although the 95% CrI for the combination of oral estrogen plus progesterone compared with placebo was wide (MR 0.52; 95% CrI 0.25–1.06), the point estimate suggested that it may have good efficacy, similar to that of transdermal estrogen plus progestogen.

Table 1: Log mean ratios (with 95 % CrIs) of all interventions in the network and the probability of being the best treatment for reducing the frequency of VMSs

	Median log mean ratios	95% CrI	Probability of being the best treatment	Median (95% CrI) treatment rank
Placebo	Reference treatment		0.00%	10 (7–12)
Sham acupuncture	–0.30	–1.32, 0.64	1.44%	7 (2–12)
Estrogen + progestogen non-oral	–1.46	–2.37, –0.56	69.82%	1 (1–5)
Estrogen + progestogen oral	–0.67	–1.4, 0.06	3.73%	4 (1–10)
Tibolone	–0.60	–1.45, 0.25	4.02%	5 (1–11)
Raloxifene	0.50	–0.49, 1.51	0.04%	12 (6–12)
SSRIs/SNRIs	–0.17	–0.61, 0.26	0.01%	8 (4–11)
Isoflavones	–0.48	–0.82, –0.13	0.10%	6 (3–9)
Chinese herbal medicine	–0.05	–0.78, 0.63	0.09%	9 (4–12)
Black cohosh	–0.92	–1.8, –0.11	14.23%	3 (1–9)
Multibotanicals	–0.34	–1.43, 0.73	2.88%	7 (1–12)
Acupuncture	–0.54	–1.49, 0.31	3.64%	5 (1–11)

Between-study heterogeneity: standard deviation on the log MRs scale (SD) (95% CrI) 0.50 (0.37, 0.70).

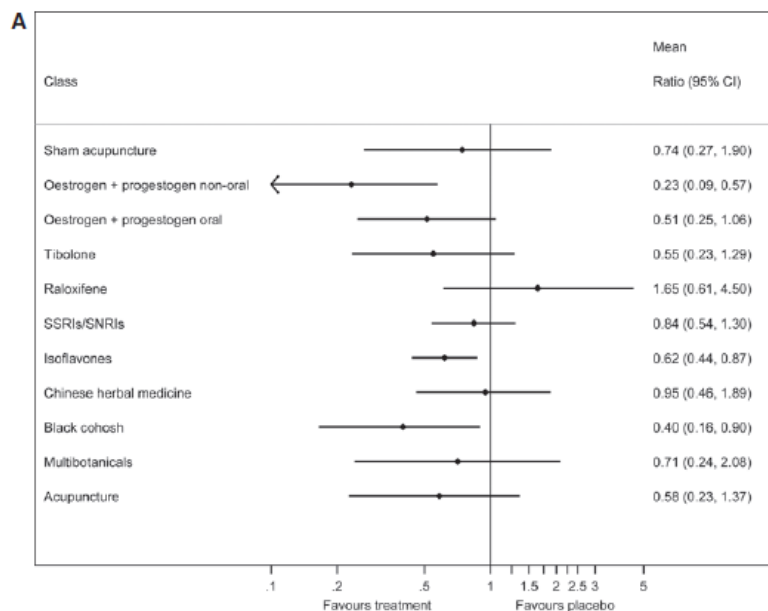


Figure 2A: Forest plots for NMA results for each treatment versus placebo for the three outcomes, VMS

- Siehe Anhang: Abbildung 6 (Mean ratios (95 % CrI) from NMA for the frequency of VMS) und Abbildung 7 (Network plot: VMS)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

There is evidence that transdermal estradiol plus progestogen greatly reduces the frequency of hot flushes in women with a uterus. Although there is some evidence of the efficacy of oral estrogen plus progestogen treatment, the health economic analysis and the expert opinion of the GDG supported the administration of both types of estradiol plus progestogen in clinical practice.

#### *Kommentare zum Review*

SR war Bestandteil der NCC-WCH Guideline

siehe → Guideline National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2015 [3]

#### Referenzen:

Joffe H et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058–66.

Landgren MB et al. Tibolone relieves climacteric symptoms in highly symptomatic women with at least seven hot flushes and sweats per day. *Maturitas* 2005;50:222–30.

Lin SQ et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric* 2011;14:472–81.

Notelovitz M et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:726–31.

Stevenson JC et al. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17b-estradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study. *Maturitas* 2010;67:227–32.

## 3.4 Leitlinien

---

### Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2020 [1].

Peri- und Postmenopause: Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie

#### Zielsetzung/Fragestellung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Überarbeitung der ersten Version der Leitlinie aus dem Sept. 2009
- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche nach Leitlinien
- Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer vom 01.01.2020 bis 31.12.2024.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Leitlinienrecherche: Recherchezeitraum: 01.01.2015-23.03. 2017

### LoE/GoR

- Graduierung der Evidenz nach Oxford (März 2009)
- GRADE

**Tabelle 7: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)**

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

**Tabelle 8: Einteilung zur Zustimmung der Konsensusbildung**

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Teilnehmer
-	Kein Konsens	Zustimmung von < 51% der Teilnehmer

### Sonstige methodische Hinweise

- Aufgrund der Tatsache, dass zu der Thematik eine Reihe von nationalen und internationalen Leitlinien kurz vor der Überarbeitung erschienen ist, wurde festgelegt, zunächst eine systematische Leitlinienrecherche durchzuführen. Die aktuellste, hochwertigste und umfangreichste Leitlinie, die eine systematisch nachvollziehbare Evidenzbewertung enthielt und somit nach Auffassung der Autoren\* für Adaptationszwecke geeignet erschien, war die Leitlinie „Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline (siehe Ref. [3])
- Es wurde eine Leitlinienbewertung nach DELBI durchgeführt und zu den Schlüsselfragen Empfehlungen und Evidenzgrundlagen aus der Leitlinie extrahiert.
- Darüberhinaus wurden Statements und Empfehlungen aus weiteren AWMF S3-Leitlinien übernommen. Zusätzlich waren wenige Recherchen erforderlich, da Leitlinienadaptationen für Statements und Empfehlung nicht möglich waren. Diese wurden durch Mandatsträger\* und Experten\* vorgenommen.

## Empfehlungen

### 1.4 Therapeutische Interventionen

<b>Evidenzbasierte Empfehlung 1.E3</b>		
Evidenzgrad <b>1a</b>	Empfehlungsgrad <b>A</b>	Konsensusstärke <b>++</b>
<p>Frauen mit vasomotorischen Beschwerden soll eine HRT angeboten werden, nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristigen Nutzen und Risiken informiert wurden. Für nichthysterektomierte Frauen kommt eine EPT mit adäquatem Gestagenanteil, für hysterektomierte Frauen eine ET in Betracht.</p>		
<p>Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261">https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261</a></p>		

EPT: Östrogen-Gestagen-Therapie

ET: Östrogentherapie

<b>Evidenzbasierte Empfehlung 1.E4</b>		
Evidenzgrad <b>3</b>	Empfehlungsgrad <b>A</b>	Konsensusstärke <b>++</b>
<p>Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), Clonidin und Gabapentin sollen nicht routinemäßig als Mittel erster Wahl gegen vasomotorische Symptome angeboten werden.</p>		
<p>Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261">https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261</a></p>		

<b>Evidenzbasierte Empfehlung 1.E5</b>		
Evidenzgrad <b>1b</b>	Empfehlungsgrad <b>0</b>	Konsensusstärke <b>++</b>
<p>Kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate können bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden.</p>		
<p>Literatur: Menopause Full Guideline, Methods, evidence and recommendations, Version 1.5, 12 November 2015, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Guideline <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261">https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261</a>, <a href="#">van Driel et al. 2018</a></p>		

Hintergrundinformationen:

#### 1.4.1 Vasomotorische Symptome

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

---

### National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, (NCC-WCH) 2015 [3]

Menopause: full guideline

#### Zielsetzung/Fragestellung

- NICE funds the NCC-WCH and thus supported the development of this guideline.
- Chapter 8: Managing short-term symptoms:  
Question: What is the most clinical and cost effective treatment for the relief of individual menopause-related symptoms for women in menopause?

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: letztes Update Dez. 2019

##### Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library.

- All searches were updated on 22 January 2015. Due to the complexity of the network meta-analysis (NMA) and the time implications of updating the data analysis, searches were updated at an earlier date, on 13 January 2015.

#### LoE/GoR:

- Appraising the quality of evidence by outcomes: The evidence for outcomes from the included RCTs and, where appropriate, observational studies was evaluated and presented using an adaptation of the GRADE toolbox developed by the international GRADE working group. The software developed by the GRADE working group (GRADEpro) was used to assess the quality of each outcome, taking into account individual study quality factors and the meta-analysis results.
- Quality assessment of NMA: For the NMAs, quality was assessed by looking at risk of bias across the included evidence (using the standard GRADE approach for this domain), heterogeneity and inconsistency.

#### Sonstige methodische Hinweise

- A network meta-analysis (NMA) was formulated to synthesise direct and indirect evidence of treatments' efficacy to relieve short-term menopausal symptoms while preserving randomisation for the outcomes of frequency of vasomotor symptoms (VMS), discontinuation of treatment and vaginal bleeding.
- NMA: VMS – women with uterus: 5 RCTs (intervention: oestrogen plus progestogen non-oral or oestrogen plus progestogen oral or tibolone)  
→ NMA siehe Sarri et al. (2017) [4]

### **8.2.8 Recommendations**

The recommendations in this section are not intended for women with premature ovarian insufficiency [...]

**Recommendation 14:** Offer women HRT for vasomotor symptoms after discussing with them the short-term (up to 5 years) and longer-term benefits and risks. Offer a choice of preparations as follows:

- oestrogen and progestogen to women with a uterus
- oestrogen alone to women without a uterus.

**Recommendation 21:** Explain to women that the efficacy and safety of unregulated compounded bioidentical hormones are unknown.

Hintergrundinformation:

#### 8.2.1.1 Vasomotor symptoms

Treatment for VMS may include hormone replacement therapy (HRT), since symptoms occur at a time when oestrogen levels are dropping and 'replacement' leads to relief. HRT comprises synthetic hormones that may be identical to those produced from the ovaries during the reproductive years (oestradiol and progesterone) although other similar compounds (such as conjugated equine oestrogens, oestradiol valerate and several synthetic progestogens) are widely used. Tibolone belongs to the group of normethyltestosterone progestogen derivatives: it has metabolites that exhibit estrogenic, progestogenic and androgenic effects, and has been in clinical use since the early 1990s for treatment of menopausal symptoms. However, many women do not take HRT. Some women elect to take no treatment as VMS may resolve naturally. Some simply do not wish to take hormones, while for others HRT is contraindicated, for example women who have (or are at high risk of) hormone-dependent cancer. Many women with hormone-dependent breast cancer experience severe flushing in association with a common long-term treatment (tamoxifen). This can reduce treatment adherence, which reduces the time to recurrence of breast cancer (McCowan 2013).

#### 8.2.5.1 Evidence summary from the NMA

A total of 32 RCTs of 12 treatment classes (placebo, sham acupuncture, oestrogen plus progestogen non-oral, oestrogen plus progestogen oral, tibolone, raloxifene, SSRIs/SNRIs, isoflavones, Chinese herbal medicine, black cohosh, multibotanicals, acupuncture) were included for the NMA for vasomotor symptoms (VMS) in women with a uterus. The quality of the evidence was low due to high heterogeneity although no inconsistency was identified in the network. One included RCT was at very high risk of bias and 10 were high risk. The other 21 RCTs were low or moderate risk. The results demonstrated a highly beneficial effect of non-oral oestradiol plus progestogen for relieving the frequency of VMS. Oral oestradiol plus progestogen may also be beneficial, though there was a degree of uncertainty regarding its efficacy.



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2020)  
am 27.04.2020

#	Suchfrage
#1	[mh menopause]
#2	(menopaus* OR climacter*):ti,ab,kw
#3	((premenopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus* OR pre NEXT menopaus* OR peri NEXT menopaus* OR post NEXT menopaus*) NEAR/3 (symptom* or syndrome*)):ti,ab,kw
#4	[mh "hot flashes"]
#5	(hot NEXT flash* OR hot NEXT flush*):ti,ab,kw
#6	(vasomotor NEXT symptom*):ti,ab,kw
#7	[mh sweating]
#8	(night NEXT sweat* OR nocturnal NEXT hyperhidros* OR sleep NEXT hyperhidros*):ti,ab,kw
#9	[3-#8-#8]
#10	#9 with Cochrane Library publication date Between Apr 2015 and Apr 2020

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.04.2020

#	Suchfrage
1	menopause[MeSH Major Topic]
2	(menopaus*[Title] OR climacter*[Title] OR premenopaus*[Title] OR pre-menopaus*[Title] OR perimenopaus*[Title] OR peri-menopaus*[Title] OR postmenopaus*[Title] OR post-menopaus*[Title])
3	(symptom*[Title/Abstract] OR syndrome*[Title/Abstract])
4	#2 AND #3
5	hot flashes[MeSH Terms]
6	hot flash*[Title/Abstract] OR hot flush*[Title/Abstract]
7	vasomotor symptom*[Title/Abstract]
8	sweating[MeSH Major Topic]
9	((night sweat*[Title/Abstract] OR nocturnal hyperhidros*[Title/Abstract]) OR sleep hyperhidros*[Title/Abstract])
10	#1 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR



#	Suchfrage
	(study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
12	(#11) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.04.2020

#	Suchfrage
1	menopause[MeSH Major Topic]
2	(menopaus*[Title] OR climacter*[Title] OR premenopaus*[Title] OR pre-menopaus*[Title] OR perimenopaus*[Title] OR peri-menopaus*[Title] OR postmenopaus*[Title] OR post-menopaus*[Title])
3	hot flashes[MeSH Terms]
4	hot flash*[Title/Abstract] OR hot flush*[Title/Abstract]
5	vasomotor symptom*[Title/Abstract]
6	sweating[MeSH Major Topic]
7	((night sweat*[Title/Abstract] OR nocturnal hyperhidros*[Title/Abstract]) OR sleep hyperhidros*[Title/Abstract])
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).** Peri- und Postmenopause: Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 015 - 062. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 28.04.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-062I\\_S3\\_HT\\_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen\\_2020-01\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-062I_S3_HT_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2020-01_1.pdf).
2. **Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, et al.** Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(10):Cd008536. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008536.pub3>.
3. **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH).** Menopause: full guideline (last updated 2019) [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. [Zugriff: 28.04.2020]. (NICE Clinical guideline; Band 23). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/evidence/full-guideline-pdf-559549261>.
4. **Sarri G, Pedder H, Dias S, Guo Y, Lumsden MA.** Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause. BJOG 2017;124(10):1514-1523.

## Anhang

### Formoso G et al., 2016 [2]

Abbildung 4: Tibolone compared with placebo: vasomotor symptoms

Tibolone compared with placebo: vasomotor symptoms						
<b>Population:</b> postmenopausal women with vasomotor symptoms <b>Settings:</b> outpatient or community <b>Intervention:</b> tibolone <b>Comparison:</b> placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Tibolone				
<b>Vasomotor symptoms</b> (all doses) Follow-up: 12 weeks to 1 year	670 per 1000	400 per 1000 (350 to 450)	<b>OR 0.33</b> (0.27 to 0.41)	842 (5 RCTs)	⊕⊕○○ <b>moderate<sup>a</sup></b>	Three studies at high risk of attrition bias were excluded from this analysis. Inclusion of these studies was associated with stronger effect of tibolone but with extreme heterogeneity ( $I^2 = 97\%$ )

\*The basis for the **assumed risk** is the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI)  
 CI: confidence interval; OR: odds ratio

GRADE Working Group grades of evidence  
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect  
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate  
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate  
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate

<sup>a</sup>Downgraded one level for serious risk of bias: poor reporting of study methods and potential conflict of interest (pharmaceutical funding) in most studies; standard deviations imputed for some studies. Effect estimate robust to a sensitivity analysis excluding studies at high risk of attrition bias

Abbildung 5: Tibolone compared with combined HT for postmenopausal women: vasomotor symptoms

Tibolone compared with combined HT for postmenopausal women: vasomotor symptoms						
<b>Population:</b> postmenopausal women with vasomotor symptoms <b>Settings:</b> outpatient or community <b>Intervention:</b> tibolone <b>Comparison:</b> combined HT						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Combined HT	Tibolone				
<b>Vasomotor symptoms (tibolone 2.5 mg/d)</b> Follow-up: 3 to 12 months	70 per 1000	110 per 1000 (80 to 140)	<b>OR 1.57</b> (1.18 to 2.1)	646 (4 studies)	⊕○○○ <b>moderate</b> <sup>a</sup>	From a sensitivity analysis excluding studies with high risk of attrition bias. An inclusive analysis (9 studies, 1336 participants) suggests a similar but slightly reduced disadvantage of tibolone (OR (95% CI) 1.36 (1.11 to 1.66))
<small>*The basis for the <b>assumed risk</b> is the median control group risk across studies. The <b>corresponding risk</b> (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI)            CI: confidence interval; OR: odds ratio         </small>						
<small>GRADE Working Group grades of evidence  <b>High quality:</b> Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect  <b>Moderate quality:</b> Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate  <b>Low quality:</b> Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate  <b>Very low quality:</b> We are very uncertain about the estimate         </small>						

<sup>a</sup>Downgraded one level for serious risk of bias: poor reporting of study methods and potential conflict of interest in all studies. Effect estimate robust to a sensitivity analysis excluding studies at high risk of attrition bias

Sarri G et al., 2017 [4]

Abbildung 6: Mean ratios (95% CrI) from conventional (white area) and network meta-analysis (grey area) for the frequency of VMS for women in menopause with uterus

	Placebo	Sham acupuncture	Oestrogen + progestogen non-oral	Oestrogen + progestogen oral	Tibolone	Raloxifene	SSRIs/SNRIs	Isoflavones	Chinese herbal medicine	Black cohosh	Multibotanicals	Acupuncture
Placebo		0.75 (0.27, 1.9)	<b>0.23 (0.09, 0.57)</b>	0.52 (0.25, 1.06)	0.55 (0.24, 1.29)	1.65 (0.61, 4.51)	0.84 (0.54, 1.31)	<b>0.62 (0.44, 0.87)</b>	0.95 (0.46, 1.9)	<b>0.4 (0.17, 0.9)</b>	0.71 (0.24, 2.07)	0.58 (0.23, 1.36)
Sham acupuncture	0.75 (0.27, 1.9)								1.28 (0.43, 3.98)			0.78 (0.35, 1.73)
Oestrogen + progestogen non-oral	<b>0.23 (0.09, 0.57)</b>	0.31 (0.08, 1.22)										
Oestrogen + progestogen oral	0.52 (0.25, 1.06)	0.69 (0.21, 2.43)	2.23 (0.7, 7.1)									
Tibolone	0.55 (0.24, 1.29)	0.74 (0.21, 2.78)	2.38 (0.69, 8.25)	1.07 (0.35, 3.25)								
Raloxifene	1.65 (0.61, 4.51)	2.22 (0.56, 9.26)	<b>7.12 (1.86, 27.63)</b>	3.19 (0.94, 11.04)	2.99 (0.81, 11.19)							
SSRIs/SNRIs	0.84 (0.54, 1.31)	1.13 (0.4, 3.44)	<b>3.63 (1.33, 9.93)</b>	1.63 (0.7, 3.81)	1.53 (0.59, 3.99)	0.51 (0.17, 1.52)						
Isoflavones	<b>0.62 (0.44, 0.87)</b>	0.83 (0.3, 2.45)	<b>2.67 (1.02, 7.05)</b>	1.2 (0.54, 2.69)	1.12 (0.45, 2.81)	0.38 (0.13, 1.08)	0.73 (0.42, 1.29)					
Chinese herbal medicine	0.95 (0.46, 1.9)	1.28 (0.43, 3.98)	<b>4.1 (1.29, 12.88)</b>	1.84 (0.66, 5.02)	1.73 (0.57, 5.18)	0.58 (0.17, 1.94)	1.13 (0.49, 2.56)	1.54 (0.69, 3.33)				0.61 (0.21, 1.74)
Black cohosh	<b>0.4 (0.17, 0.9)</b>	0.54 (0.15, 1.97)	1.72 (0.49, 5.79)	0.77 (0.25, 2.29)	0.72 (0.21, 2.35)	<b>0.24 (0.06, 0.87)</b>	0.47 (0.18, 1.19)	0.65 (0.25, 1.56)	0.42 (0.14, 1.25)			
Multibotanicals	0.71 (0.24, 2.07)	0.95 (0.23, 4.18)	3.05 (0.75, 12.45)	1.37 (0.37, 5)	1.28 (0.33, 5.05)	0.43 (0.1, 1.86)	0.84 (0.26, 2.7)	1.14 (0.37, 3.52)	0.74 (0.21, 2.73)	1.78 (0.46, 7.28)		
Acupuncture	0.58 (0.23, 1.36)	0.78 (0.35, 1.73)	2.51 (0.68, 8.7)	1.12 (0.34, 3.48)	1.05 (0.3, 3.53)	0.35 (0.09, 1.3)	0.69 (0.24, 1.81)	0.94 (0.34, 2.36)	0.61 (0.21, 1.74)	1.46 (0.42, 4.95)	0.82 (0.2, 3.24)	

Results in the top right diagonal of the table are the mean ratios and 95% credible intervals from the conventional meta-analyses of direct evidence between the column-defined treatments compared to the row-defined treatment. Mean ratio less than 1 favour the column-defined treatment.  
 Results in the bottom left are the mean ratios and 95% credible intervals from the random effect model with fixed dose effects of the NMA of direct and indirect evidence between the row-defined treatments compared to the column-defined treatment. Mean ratios less than 1 favour the row-defined treatment.  
 Numbers in bold denote statistically significant results (95% CI credible intervals do not include 1)

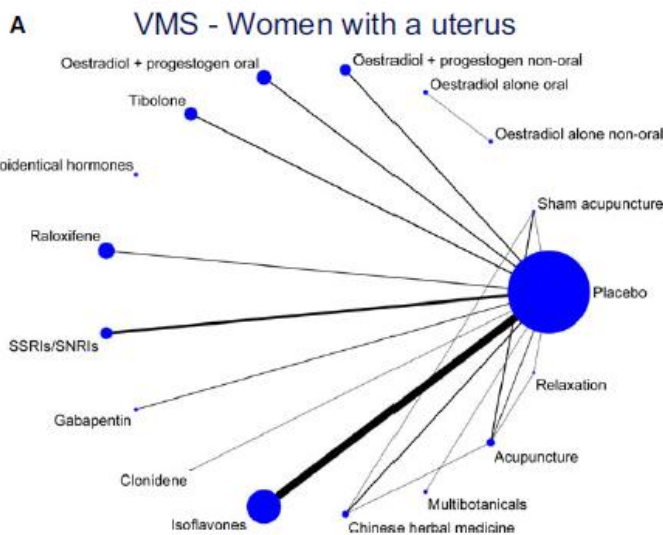


Abbildung 7: Network plots for the three NMAs, VMS (A).

The size of the nodes is proportional to the number of women in the NMA who received a particular treatment. The thickness of the lines is proportional to the number of studies that make a particular comparison included in the NMA. Treatments not connected to a networks could not be included in that NMA.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-090**

**Kontaktdaten**

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*

Indikation gemäß Beratungsantrag

*„Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause“*

**Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung *„moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause“*?**

Der Behandlungsstandard in der Behandlung moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome ist die Hormonersatztherapie (HRT), die als kombinierte Östrogen-Gestagentherapie (EPT) bei nicht-hysterektomierten Frauen bzw. als Östrogentherapie (ET) bei hysterektomierten Frauen durchgeführt werden kann. Die Wirksamkeit ist in prospektiven randomisierten Studien nachgewiesen worden. In der S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ wird daher gefordert, dass Frauen mit vasomotorischen Beschwerden eine HRT angeboten werden soll, nachdem sie über die kurz- (bis zu 5 Jahren) und langfristige Nutzen und Risiken informiert wurden (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung *„moderater bis schwerer vasomotorischer Symptome bei Frauen in der Menopause“*, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Die Behandlungsentscheidung erfolgt somit letztendlich durch die ratsuchende Frau nach entsprechender ärztlicher Information und unter Berücksichtigung der subjektiven Belastung durch die vasomotorischen Beschwerden. Weitere Kriterien können verschiedene Kontraindikationen (z. B. hormonabhängige Krebserkrankungen, thromboembolische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen u. a.) oder die Ablehnung der hormonalen Therapie sein.

Die Datenlage zur Wirksamkeit alternativer Therapieoptionen ist im Vergleich zur HRT deutlich schlechter. In der S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ erfolgte eine umfangreiche Analyse. Diese war Grundlage für die Empfehlung, dass Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), Clomidin und Gabapentin nicht routinemäßig als Mittel erster Wahl gegen vasomotorische Symptome angeboten werden sollen (Evidenzgrad 3, Empfehlungsgrad A).

Demgegenüber können kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Isoflavone und Cimicifuga-Präparate bei vasomotorischen Symptomen angewendet werden (Evidenzgrad 1b, Empfehlungsgrad 0). Zu berücksichtigen ist, dass das Sicherheitsprofil von Isoflavonen und Cimicifuga-Präparaten im Vergleich zur HRT unzureichend untersucht wurde. Dies ist insbesondere relevant, wenn diese Präparate bei Kontraindikationen gegen eine HRT als Alternative eingesetzt werden sollen.

Literatur:

Peri- and Postmenopause – Diagnosis and Interventions. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S3 Level, AWMF Registry No. 015-062, January 2020).  
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>