

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2015-B-179 Ospemifen

Stand: Januar 2016

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

Ospemifen

zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei post-menopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Östrogentherapie nicht in Frage kommt

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 Übersicht „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

- Therapiehinweis zu Tibolon: [Anwendungsgebiet: klimakterische Beschwerden]: Beschluss vom 26.02.2002 (Anlage IV AM-RL): Keine besonderen Vorteile gegenüber einer Estrogen-Gestagen-Kombination. Tibolon ist zum gegenwärtigen Kenntnisstand nur bei nachgewiesener Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie wirtschaftlich vertretbar.
- Anlage III Nummer 34, Klimakteriumstherapeutika
 - ausgenommen zur systemischen und topischen hormonellen Substitution; sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden.

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	Anwendungsgebiet
ATC-Code	(Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Handelsname	

Zu bewertendes Arzneimittel:

Ospemifen G03XC05 Senshio®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: zur Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei post-menopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Östrogentherapie nicht in Frage kommt.
--	---

Hormonelle Therapie:

Estrogene (oral und transdermal) als Monopräparat C03CA (konj. Estrogene) C03CA57 z.B. Climopax® mono	<ul style="list-style-type: none"> - Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause - Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. <p>Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.</p> <p>(FI Climopax® mono, 2015-01)</p>
(Estriol oral) G03CA04 z.B. Estril fem	<p>Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause.</p> <p>Estriol 2 mg fem JENAPHARMR ist nur zur Anwendung bei hysterektomierten Frauen bestimmt.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
<p>Jenapharm® (Estradiol oral, transdermal) G03CA03 z.B. Estrifam®</p>	<p>Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. Estriol fem Jenapharm®, 2014-04)</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. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor. (FI Estrifam®, 2015-11)</p>
<p>Estrogene (vaginal) als Monopräparat G03CD</p>	<p><u>Nicht indiziert:</u> lt. AWG soll Ospemifen nur bei Patientinnen angewendet werden, bei denen eine lokale Östrogentherapie nicht in Frage kommt.</p>
<p>(Estradiol vaginal) G03CD03 Gynokadin® Gel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Zur Behandlung von durch Beschwerden bei nachlassender Estradiolproduktion der Eierstöcke in und nach den Wechseljahren bzw. nach Ovariectomie (klimakterisches Syndrom), - zur Behandlung von durch Estrogenmangel bedingten Rückbildungserscheinungen an den Harn- und Geschlechtsorganen. <p>Die alleinige Anwendung dieses Arzneimittels (ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen) zur Behandlung in den Wechseljahren und auch danach darf jedoch nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen.</p> <p>(FI Gynokadin® Gel, 2015-03)</p>
<p>(Estriol vaginal)</p>	<p>Therapie (bei Estrogenmangel):</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
G03CD01 Ovestin® 1mg Creme	<ul style="list-style-type: none"> – Entzündliche Veränderungen der Scheidenhaut mit Gewebeschwund (während und nach den Wechseljahren); – Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wegen trockener Scheide; – Ausfluss bei Estrogenmangel; – Juckreiz an den Schamlippen; – Vor- und Nachbehandlung bei vaginalen Operationen; – Zusatzbehandlung bei vaginalen Entzündungen unterschiedlicher Ursache. Diagnostik: – Vorbehandlung und Aufhellung vor Zellabstrich. (FI Ovestin 1 mg Creme, 2014-09)
Tibolon G03CX01 Liviella®	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 gelegt werden. Insbesondere bei Frauen über 60 Jahre sollte auch das Schlaganfallrisiko berücksichtigt werden. (FI Liviella®, 2014-10)
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®, 2014-08)
Kombination Gestagen + Estrogen	
Dienogest + Estrogen	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen nicht hysterektomierten Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurück liegt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
G03FA Climodien®	Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Climoden®, 2014-09)
Drospirenon + Estradiol G03 FA17 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. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI Angeliq®, 2015-03)
Levonorgestre l + Estriol + Estradiol G03FB CycloÖstrog nal®	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen, deren letzte Monatsblutung mindestens 6 Monate zurückliegt. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor. (FI CycloÖstrogynal®, 2013-01)
Medroxyproge steron + Konjugierte Estrogene G03FA12 Climopax®	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause – 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. Climopax®, 2013-05)
Norethisteron + Estradiol	Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei postmenopausalen Frauen, deren letzte Monatsblutung länger als 1 Jahr zurückliegt. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
G03FA01 Activelle®	gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor. (FI Activelle®, 2014-12)

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Leitlinien, EMA

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Ospemifen:.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews.....	7
Leitlinien.....	10
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	10
Primärstudien	10
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	11
Literatur:	13

Indikation für die Recherche:

„Behandlung der mittelschweren bis schweren symptomatischen vulvovaginalen Atrophie (VVA) bei post-menopausalen Frauen, bei denen eine lokale vaginale Östrogentherapie nicht in Frage kommt.“

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „vulvovaginale Atrophie in der Postmenopause“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.01.2016 abgeschlossen. Die Suche

erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 822 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015 [1]. Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten, letzte Änderung in Kraft getreten: 2. September 2015</p>	<p>Die in dieser Anlage zusammengestellten Arzneimittel sind aufgrund der Regelungen zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL von der Versorgung der Versicherten nach § 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V ausgeschlossen bzw. nur eingeschränkt verordnungsfähig.</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass nach § 34 Abs. 1 SGB V ein grundsätzlicher Ausschluss der Verordnungsfähigkeit nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel für Erwachsene besteht; Ausnahmen hiervon sind nur in den in Anlage I zu dieser Richtlinie aufgeführten Fällen (§ 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V, § 12 AM-RL) möglich. Der Verordnungsausschluss nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel gilt nicht für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr (§ 34 Abs. 1 Satz 5 SGB V). Sofern durch die Richtlinie davon abgewichen wird, ist dieses kenntlich gemacht. Die jeweils zum Tragen kommenden Rechtsgrundlagen sind angegeben.</p> <p>Die Rechtsgrundlagen sind im Einzelnen:</p> <p>[1] Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 6 SGB V, § 13 AM-RL (verschreibungspflichtige Arzneimittel zur Behandlung sog. Bagatellerkrankungen)</p> <p>[2] Verordnungsausschluss aufgrund der Rechtsverordnung nach § 34 Abs. 3 SGB V (sog. Negativliste)</p> <p>[3] Verordnungsausschluss nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).</p> <p>[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).</p> <p>[5] Hinweis zur Verordnungsfähigkeit nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V, § 16 Abs. 1 Satz 2 AM-RL) bei besonderem Gefährdungspotential.</p> <p>[6] Hinweis auf eine unwirtschaftliche Verordnung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel bei Kindern bis zum</p>
---	--

	<p>vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V, § 16 Abs. 1 Satz 2 AM-RL)</p> <p>Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt kann die nach dieser Richtlinie in ihrer Verordnung eingeschränkten und von der Verordnung ausgeschlossenen Arzneimittel (Nr. 3-6) ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen (§ 31 Abs. 1 Satz 4 SGB V, § 16 Abs. 5 AM-RL).</p> <table border="1" data-bbox="627 607 1401 1556"> <thead> <tr> <th data-bbox="627 607 1010 734">Arzneimittel und sonstige Produkte</th> <th data-bbox="1010 607 1401 734">Rechtliche Grundlagen und Hinweise</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="627 734 1010 1556"> <p>34. Klimakteriumstherapeutika, - ausgenommen zur systemischen und topischen hormonellen Substitution; sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden.</p> <p>Risikoaufklärung, Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes von Klimakteriumstherapeutika sind zu dokumentieren.</p> </td> <td data-bbox="1010 734 1401 1556"> <p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise	<p>34. Klimakteriumstherapeutika, - ausgenommen zur systemischen und topischen hormonellen Substitution; sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden.</p> <p>Risikoaufklärung, Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes von Klimakteriumstherapeutika sind zu dokumentieren.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>
Arzneimittel und sonstige Produkte	Rechtliche Grundlagen und Hinweise				
<p>34. Klimakteriumstherapeutika, - ausgenommen zur systemischen und topischen hormonellen Substitution; sowohl für den Beginn als auch für die Fortführung einer Behandlung postmenopausaler Symptome ist die niedrigste wirksame Dosis für die kürzest mögliche Therapiedauer anzuwenden.</p> <p>Risikoaufklärung, Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes von Klimakteriumstherapeutika sind zu dokumentieren.</p>	<p>Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]</p>				
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2002 [2]. Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Änderung der Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinien/AMR: Therapiehinweis nach Nr. 14 Arzneimittel-Richtlinien:</p>	<p>Indikation: Tibolon ist in der Bundesrepublik Deutschland seit 1999 zur Behandlung klimakterischer Beschwerden als Folge des natürlichen und therapeutischen Eintritts der Menopause zugelassen; im Vereinigten Königreich und in den Niederlanden besteht eine Zulassung seit den achtziger Jahren. Die Behandlung mit Tibolon sollte vorzugsweise nicht früher als zwölf Monate nach der letzten natürlichen Menstruationsblutung beginnen. Bei einer früheren Einnahme kann die Häufigkeit des Auftretens unregelmäßiger Blutungen erhöht sein. Vor</p>				

<p>Tibolon (z. B. Liviella)</p>	<p>Wechsel von einem anderen Präparat zur Hormonsubstitution auf Tibolon ist zu empfehlen, mit einem Gestagen eine Abbruchblutung herbeizuführen. Die tägliche Dosierung beträgt 2,5 mg.</p> <p>Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit und Verordnungsweise:</p> <p>... Eine routinemäßige Anwendung von Hormonen in der Menopause wird nicht empfohlen. Vielmehr sollte die Therapieentscheidung unter individueller Abwägung im Hinblick auf den Schweregrad der Symptome, die Art und Schwere von Begleiterkrankungen unter Einbeziehung von Präferenzen der betroffenen Frau getroffen werden.</p> <p>... Zur Osteoporose-Prävention bzw. –Therapie besteht in Deutschland im Gegensatz zu vielen Kombinationspräparaten keine Zulassung. Die Therapiedauer einer ausschließlich symptomatisch orientierten Behandlung menopausaler Beschwerden und damit auch von Tibolon sollte die Fünfjahresdauer nicht überschreiten.</p> <p>Da Libido durch eine Vielzahl von nichthormonellen Faktoren beeinflusst wird, ist eine detaillierte Diagnostik vor einer Hormontherapie unumgänglich. Abzuwägen ist auch, inwieweit Änderungen der Lebensführung wie diätetische Maßnahmen, körperliche Aktivität, Reduktion von Stress oder auch Einstellen des Rauchens, zur psychischen und physischen Stabilisierung von Frauen in der Menopause führt, bevor unter besonderer Beachtung des Schweregrads menopausaler Symptome eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird.</p> <p>... Tibolon ist beim gegenwärtigen Kenntnisstand auch unter dem Aspekt eines zwei- bis dreifach höheren Monatspreises nur bei nachgewiesener Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie unter wirtschaftlichen Aspekten vertretbar.</p>
---------------------------------	--

Cochrane Reviews

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

Systematische Reviews

<p>Shi LF et al., 2015 [5].</p> <p>Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Our objective was to perform a meta-analysis examining the risk of ovarian cancer with different types and regimens (continuous or sequential) of hormone therapy (HT).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: postmenopausal women using HT</p> <p>Intervention: HT considered unopposed estrogen therapy (ET), estrogen–progestin therapy (EPT), or ETþEPT (ET followed by EPT), sequential HT defined as estrogen with the addition of a progestin for 10 to 14 days per month, and a continuous regimen of estrogen with the daily use of a progestin</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: ovarian cancer</p> <p>Suchzeitraum: until until December 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: assessed by the method proposed by Hayden et al.¹⁹, six sources of bias: study participation, study attrition, measurement of prognostic factors, measurement of and controlling for confounding variables, measurement of outcomes, analysis approaches</p> <p><small>19. Hayden JA, Coˆte´ P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. Ann Intern Med 2006;144:427-437.</small></p> <p>Heterogenitätsanalysen: Q and I² statistics</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 studies included: 9 cohort studies including 2,350,546 women and 7,549 cases of ovarian cancer, 3 case-control studies including 1,347 cases and 2,052 controls <p>Metaanalysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ET, EPT, and ETþEPT compared to no hormone therapy associated with an increased risk of ovarian cancer: <ul style="list-style-type: none"> ○ pooled hazard ratio (HR)/relative risk (RR) = 1,37; 95%CI: 1,19 to 1,58; p<0,001; heterogeneity – random effects model

	<ul style="list-style-type: none"> ○ pooled HR/RR = 1,27; 95%CI: 1,18 to 1,36, p<0,001; ○ pooled HR/RR = 1,55; 95% CI: 1,05 to 2,30, p = 0,027, respectively ○ heterogeneity ● continuous and sequential regimens were associated with an increased risk: <ul style="list-style-type: none"> ○ pooled HR/RR = 1.27, 95% CI: 1.04 to 1.54, P = 0.018; ○ pooled HR/RR = 1.31, 95% CI: 1.08 to 1.58, P = 0.006, heterogeneity – random effects model ● HT associated with increased risk of serous ovarian cancer (pooled HR/RR = 1.46, 95% CI 1.28-1.67, P<0.001), but not clear cell, endometrioid, mucinous ovarian cancer <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Hormone therapy, regardless of type or regimen, is associated with an increased ovarian cancer risk.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Funding/support: None.</i> ● <i>Financial disclosure/conflicts of interest: None reported.</i>
<p>Gu H et al., 2014 [3].</p> <p>Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis</p>	<p>6. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis aims to examine the risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy (HT).</p> <p>7. Methodik</p> <p>Population: healthy postmenopausal women</p> <p>Intervention: HT</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: stroke (intervention phase, postintervention phase, overall)</p> <p>Suchzeitraum: until November 30, 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4/29 906</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: followed up for at least three years after starting treatment, Delphi-list used (Verhagen AP, et al. 1998: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus)</p> <p>Heterogenitätsanalysen: Q and I² statistics</p> <p>8. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> ● n = 15 324 HT, n = 14 582 Placebo ● mean age: 50 - 64 years ● HT: conjugated equine estrogens (3 studies), 17-Beta-Estradiol (1 study)

	<ul style="list-style-type: none"> HT duration: 3 – 10,0 years <p>MA for stroke (pooled HR):</p> <ul style="list-style-type: none"> Intervention phase: 1,32; 95 % CI 1,12 – 1,56; p = 0,001 Overall: 1,15; 95 % CI: 1,03 – 1,28; p = 0,017 Postintervention phase: n.s. <hr/> <p>9. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>These findings suggest that HT may increase the risk of stroke during, but not after HT in healthy postmenopausal women.</p> <p>10. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> aus öffentlichen Mittel finanziert AutorInnen geben an, keine Interessenkonflikte zu haben
<p>Ni XJ et al., 2012 [4].</p> <p>Postmenopausal hormone therapy is associated with in situ breast cancer risk</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of our present study was to review and summarize the evidence provided by longitudinal studies on the association between postmenopausal HT use and BCIS risk.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: postmenopausal women</p> <p>Intervention: HT</p> <p>Komparator: k.A.</p> <p>Endpunkt: BCIS incidence</p> <p>Suchzeitraum: up to May 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: keine (cohort study, case-control study, clinical trials included)</p> <p>Heterogenitätsanalyse: Cochran's Q-test, I² quantity</p> <p>Publication bias: evaluated using the funnel graph, the Begg and Mazumdar adjusted rank correlation test, and the Egger regression asymmetry test.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 cohort studies, 8 case-control studies, 1 clinical trial reporting on HT related to BCIS risk identified the quality of case-control studies included in this meta-analysis was satisfactory according to our selection criteria evidence of an association between ever postmenopausal estrogen use and BCIS based on a random-effects model (RR = 1.25, 95% confidence interval (CI) = 1.01, 1.55) no strong evidence of an association between ever

	<p>postmenopausal estrogen combined with progesterone use and BCIS using a random-effects model (RR = 1.55, 95% CI = 0.95, 2.51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • strong association between “> 5 years duration” of estrogen (RR = 1.34, 95% CI = 1.17, 1.54) or estrogen combined with progesterone use and BCIS based on a random-effects model (RR = 1.37, 95% CI = 1.07, 1.75) • current use of any HT is associated with increased risk of BCIS in cohort studies (RR = 1.5, 95% CI = 1.41, 11.59)
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>More precise evaluation of postmenopausal hormone use and BCIS will depend upon larger study populations. ... Additional well-designed large studies are now required to validate this association in different populations.</p> <p>5. <i>Hinweise durch FB Med</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>aus öffentlichen Mittel finanziert</i> • <i>Interessenerklärungen liegen nicht vor</i>

Leitlinien

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Leitlinien identifiziert.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert.

Primärstudien

Eine Suche nach Primärliteratur wurde bisher nicht in Auftrag gegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 04.01.2016**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Menopause] explode all trees
2	menopaus* or perimenopaus* or postmenopaus* or climacteri*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#1 or #2 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 04.01.2016

#	Suchfrage
1	menopause[MeSH Terms]
2	((menopaus*[Title/Abstract] OR perimenopaus*[Title/Abstract]) OR postmenopaus*[Title/Abstract] OR climacteri*[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	atrophic vaginitis[MeSH Terms]
5	dyspareunia[MeSH Terms]
6	female urogenital disease[Mesh:NoExp]
7	sexual dysfunction, physiological[Mesh:NoExp]
8	sexual behavior[Mesh:NoExp]
9	libido[Mesh:NoExp]
10	vaginal disease[Mesh:NoExp]
11	vulvar disease[Mesh:NoExp]
12	((vagina[MeSH Terms] OR vulva[MeSH Terms]) AND atrophy[MeSH Terms])
13	((vagin*[Title/Abstract] OR vulva*[Title/Abstract] OR vulvovagin*[Title/Abstract]) OR urogenital[Title/Abstract] OR genitourinar*[Title/Abstract])
14	(((((atroph*[Title/Abstract] OR dry*[Title/Abstract] OR prurit*[Title/Abstract] OR irrita*[Title/Abstract] OR itch*[Title/Abstract] OR pain*[Title/Abstract] OR sore*[Title/Abstract] OR dehydrat*[Title/Abstract] OR discomfort*[Title/Abstract] OR uncomf*[Title/Abstract] OR burn*[Title/Abstract])
15	(#13) AND #14
16	genitourinary syndrome*[Title/Abstract]
17	((dyspareuni*[Title/Abstract] OR dysparaeuni*[Title/Abstract]) OR libido[Title/Abstract] OR sexual[Title/Abstract])
18	(gsm[Title/Abstract] OR vva[Title/Abstract])
19	estrogen replacement therapy[MeSH Terms]
20	hormone replacement therapy[MeSH Terms]
21	estrogens[MeSH Terms]

22	((estrogen*[Title/Abstract] OR oestrogen*[Title/Abstract]) OR hormon*[Title/Abstract])
23	((((((((((((((((#4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20) OR #21) OR #22
24	(#3) AND #23
25	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
26	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
27	(#25) OR #26
28	(#24) AND #27
29	(#28) AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2016/01/04"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.01.2016

#	Suchfrage
1	menopause[MeSH Terms]
2	((menopaus*[Title/Abstract] OR perimenopaus*[Title/Abstract]) OR postmenopaus*[Title/Abstract] OR climacteri*[Title/Abstract])
3	(#1) OR #2
4	(((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title])
5	(#3) AND #4
6	(#5) AND ("2011/01/01"[PDAT] : "2016/01/04"[PDAT])

Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten, letzte Änderung in Kraft getreten: 2. September 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-382/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2015-09-02.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Änderung der Anlage 4 der Arzneimittel-Richtlinien/AMR: Therapiehinweis nach Nr. 14 Arzneimittel-Richtlinien: Tibolon (z. B. Liviella) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2002. [Zugriff: 17.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-16/2002-02-26-AMR_4.pdf.
3. **Gu H, Zhao X, Zhao X, Yang Y, Lv X.** Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis. *Menopause* 2014;21(11):1204-1210.
4. **Ni XJ, Xia TS, Zhao YC, Ma JJ, Zhao J, Liu XA, et al.** Postmenopausal hormone therapy is associated with in situ breast cancer risk. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(8):3917-3925.
5. **Shi LF, Wu Y, Li CY.** Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2015.