



**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: 2025-B-270-z Elinzanetant

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

**Elinzetant
[Vasomotorische Symptome]**

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

Es liegt ein Beschluss zu Fezolinetant vom 01. August 2024 vor.

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)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elinzanetant ATC-Code Handelsname®	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: Elinzanetant ist indiziert zur Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS): <ul style="list-style-type: none"> • assoziiert mit der Menopause • verursacht durch eine adjuvante endokrine Therapie im Zusammenhang mit Brustkrebs
Hormonpräparate	
<i>Estrogene als Monopräparat</i>	
Estradiol oral, transdermal G03CA03 z.B. Gynokadin	(Tabletten) Hormonsubstitutionstherapie (HRT) bei Estrogenmangelsymptomen bei Frauen nach der Menopause. Die alleinige Anwendung dieses Arzneimittels (ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagen) darf jedoch nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor
Estriol oral G03CA04 z.B. Oekolp®	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). Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor.
konj. Estrogene C03CA57 Presomen® ¹	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 (siehe auch 4.4).
<i>Estrogen und Gestagen als Kombinationspräparate</i>	

¹ In DE nicht mehr im Handel

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Cyproteron + Estradiol G03HB01 Climen®</p>	<p>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.</p>
<p>Dienogest + Estradiol G03FA15 z.B. Velbienne®</p>	<p>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)</p>
<p>Drospirenon + Estradiol G03FA17 Angeliq®</p>	<p>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.</p>
<p>Levonorgestrel + Estradiol (<i>oral und transdermal</i>) G03FB09 z.B. Cyclo- Progynova®</p>	<p>Hormonsubstitutionstherapie bei Estrogenmangelsymptomen nach der Menopause. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.</p>
<p>Medroxyprogesteron + Estradiol G03FA12 z.B. Indivina</p>	<p>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)</p>
<p>Norethisteron + Estradiol G03FA01</p>	<p>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 gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B Activelle®	Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor.
----------------	--

Sonstige Hormonpräparate

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
---------------------------------	--

Hormonfreie Arzneimittel

Fezolinetant G02CX06 Veozä	Veozä wird angewendet für die Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS), die mit der Menopause assoziiert sind (siehe Abschnitt 5.1).
----------------------------------	---

Phytopharmaka

Cimicifugawurzel- stock G02CP03 Remifemin	Zur Besserung der durch die Wechseljahre bedingten psychischen und neurovegetativen Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Schlafstörungen.
--	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-270z (Beratung nach § 35a SGB V)
Elinzanetant**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Oktober 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen	28

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BD	Once a day
EPT	Östrogen/Gestagentherapie
ET	Monotherapie mit Östrogenen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCS	Green Climactic Scale
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
QD	Twice a day
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TEAE	adverse event occurring after initiation of study intervention and up to 21 days after the last dose
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von moderaten bis schweren vasomotorischen Symptomen (VMS):

- assoziiert mit der Menopause
- verursacht durch eine adjuvante endokrine Therapie

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation vasomotorische Symptome durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 06.10.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1017 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen 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 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Akhtar SMM et al., 2024 [1].

Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

... we aimed to conduct a systematic review and meta-analysis to update and inform clinical practice guidelines regarding the potential use of fezolinetant for treating VMS in postmenopausal women

Methodik

Population:

- women aged 40–65 who either had hysterectomy or fulfilled the criteria for menopause

Intervention:

- fezolinetant for VMS (15 mg twice a day (BD) to as high as 120 mg once a day (QD))

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Frequency of daily moderate/severe VMS
- Severity of daily moderate/severe VMS
- Adverse event occurring after initiation of study intervention and up to 21 days after the last dose (TEAE)

Recherche/Suchzeitraum:

- A comprehensive literature search was conducted in the PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases up to June 2023.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCT, 6 Publikationen (n=3.663)

Charakteristika der Population/Studien:

First author and study year	Study location	Study design	Groups	No. of participants (n)	Age (years)	Smokers (n)	Hysterectomy/oophorectomy (n)	BMI	Baseline VMS frequency/24 h
Lederman et al. ¹⁹ (2023)	USA, Canada, Czech Republic, Hungary, Poland, Spain, and the UK	Double-blind RCT study	Fezolinetant (30mg)	173	54.2±4.9	22	61/37	28.14±4.83	10.7±4.7
			(45mg)	174	54.2±5.1	22	56/37	28.28±4.35	10.4±3.9
			Placebo	175	54.7±4.8	22	51/38	28.19±4.28	10.5±3.8
Johnson et al. ⁵ (2023)	Multicentre	Multinational, double-blind RCT study	Fezolinetant (30mg)	166	53.9±4.9	34	53/34	27.94 (18.1–37.6)	11.23±4.88
			(45mg)	167	54.3±5.4	34	56/38	27.91 (18.0–37.5)	11.79±8.26
			Placebo	167	54.7±4.6	35	51/37	28.16 (18.6–38.0)	11.59±5.02
Santoro et al. ²⁰ (2020)	Multicentre	Double-blind RCT study	Fezolinetant 15mg BD	45	NA	NA	NA	NA	NA
			30mg BD	43	NA	NA	NA	NA	NA
			60mg BD	45	NA	NA	NA	NA	NA
			90mg BD	44	NA	NA	NA	NA	NA
			30mg QD	43	NA	NA	NA	NA	NA
			60mg QD	45	NA	NA	NA	NA	NA
			120mg QD	44	NA	NA	NA	NA	NA
			Placebo	43	NA	NA	NA	NA	NA
Fraser et al. ¹ (2020)	United States	Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel group study	Fezolinetant 15mg BD	45	53.7±5.0	10	NA	29.3±4.3	11.1±7.1
			30mg BD	43	53.9±3.8	5	NA	28.3±4.0	9.9±4.6
			60mg BD	45	54.6±5.0	8	NA	29.1±5.2	9.5±4.0
			90mg BD	44	54.9±4.0	4	NA	27.3±4.6	9.3±3.6
			30mg QD	43	52.7±3.8	3	NA	28.8±4.0	11.2±6.4
			60mg QD	45	55.0±4.9	11	NA	28.3±4.4	9.4±2.7
			120mg QD	44	56.8±4.4	3	NA	28.8±4.9	9.7±3.7
			Placebo	43	54.8±5.5	3	NA	27.3±4.8	9.7±3.5
Depypere et al. ²¹ (2019)	Belgium	Double-blind RCT study	Fezolinetant 90mg BD	43	53.3±4.03	NA	NA	25.1 (4.71)	NA
			Placebo BD	44	53.7±4.25	NA	NA	26.5 (6.15)	NA
Neal-Perry et al. ²² (2023)	Multicenter	Double-blind RCT study	Fezolinetant (30mg)	611	54.7±4.7	116	100/75	28.4±4.5	NA
			(45mg)	609	54.7±4.8	116	114/85	28.4±4.7	NA
			Placebo	610	54.9±4.8	117	127/86	28.2±4.6	NA

Qualität der Studien:

	Santoro 2020	Neal-Perry 2023	Lederman 2023	Johnson 2023	Fraser 2020	Depypere 2019	
	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	+	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
	+	+	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	+	+	+	Other bias

Studienergebnisse:

- **Frequency of VMS:** signifikanter Vorteil Fezolinetant (MD –2.38, 95% CI –2.64 to –2.12; P < 0.001, I² = 0%)



Frequency of Vasomotor Symptoms (VMS)

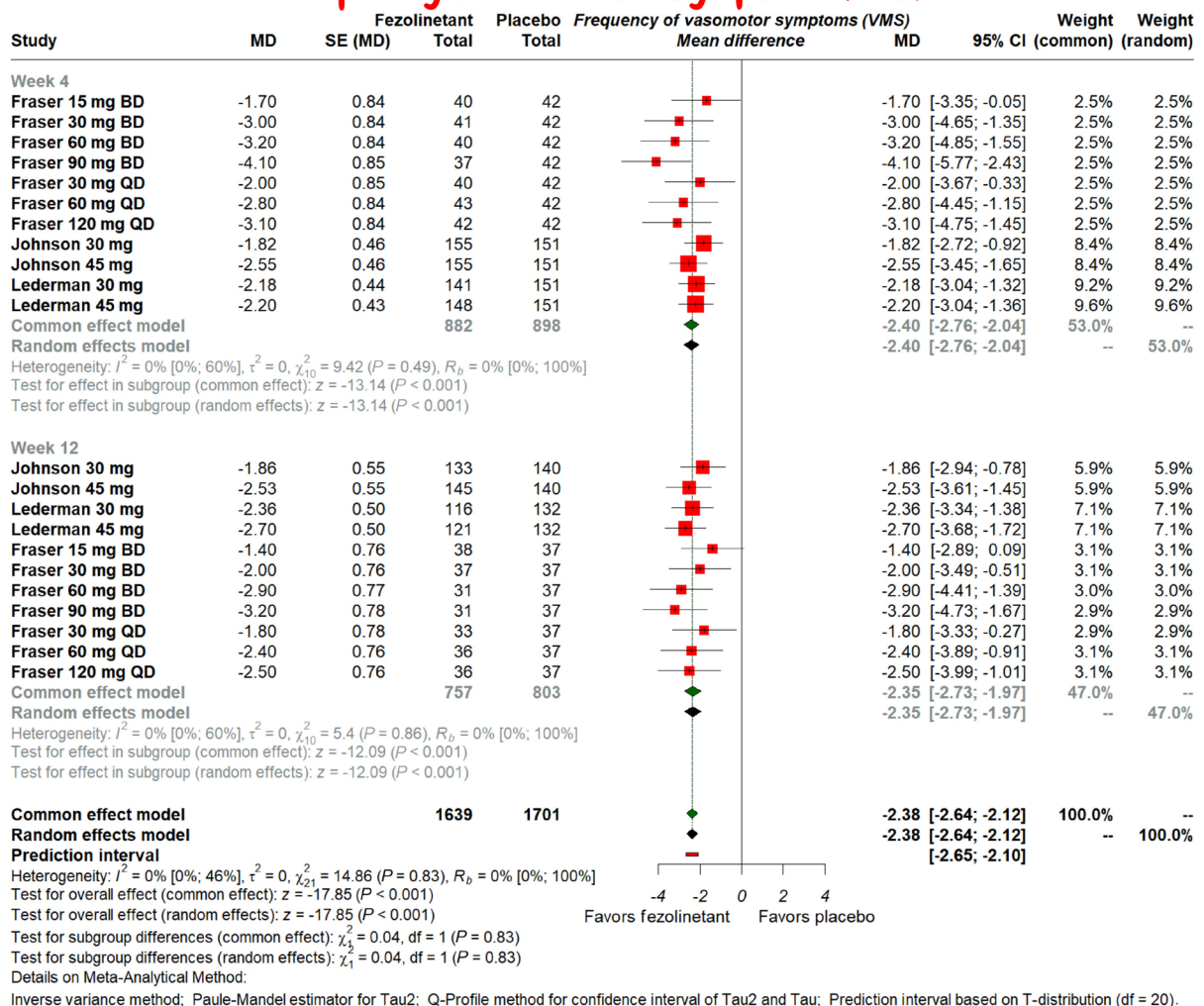


FIGURE 2 Forest plot of fezolinetant versus placebo; outcome: frequency of daily moderate/severe vasomotor symptoms. BD, once a day; CI, confidence interval; MD, mean difference; QD, twice a day.

- **Severity of VMS:** Signifikanter Vorteil Fezolinetant (MD -2.38 , 95% CI -2.64 to -2.12 ; $P < 0.001$, $I^2 = 0\%$)

Severity of Vasomotor Symptoms (VMS)

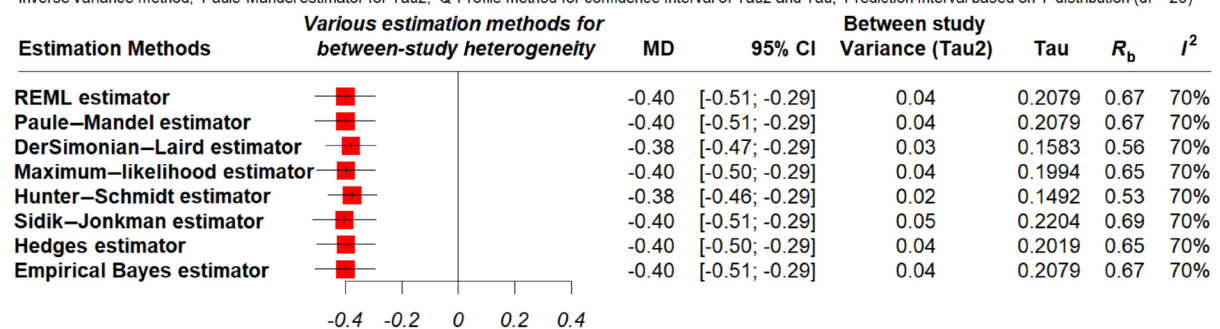
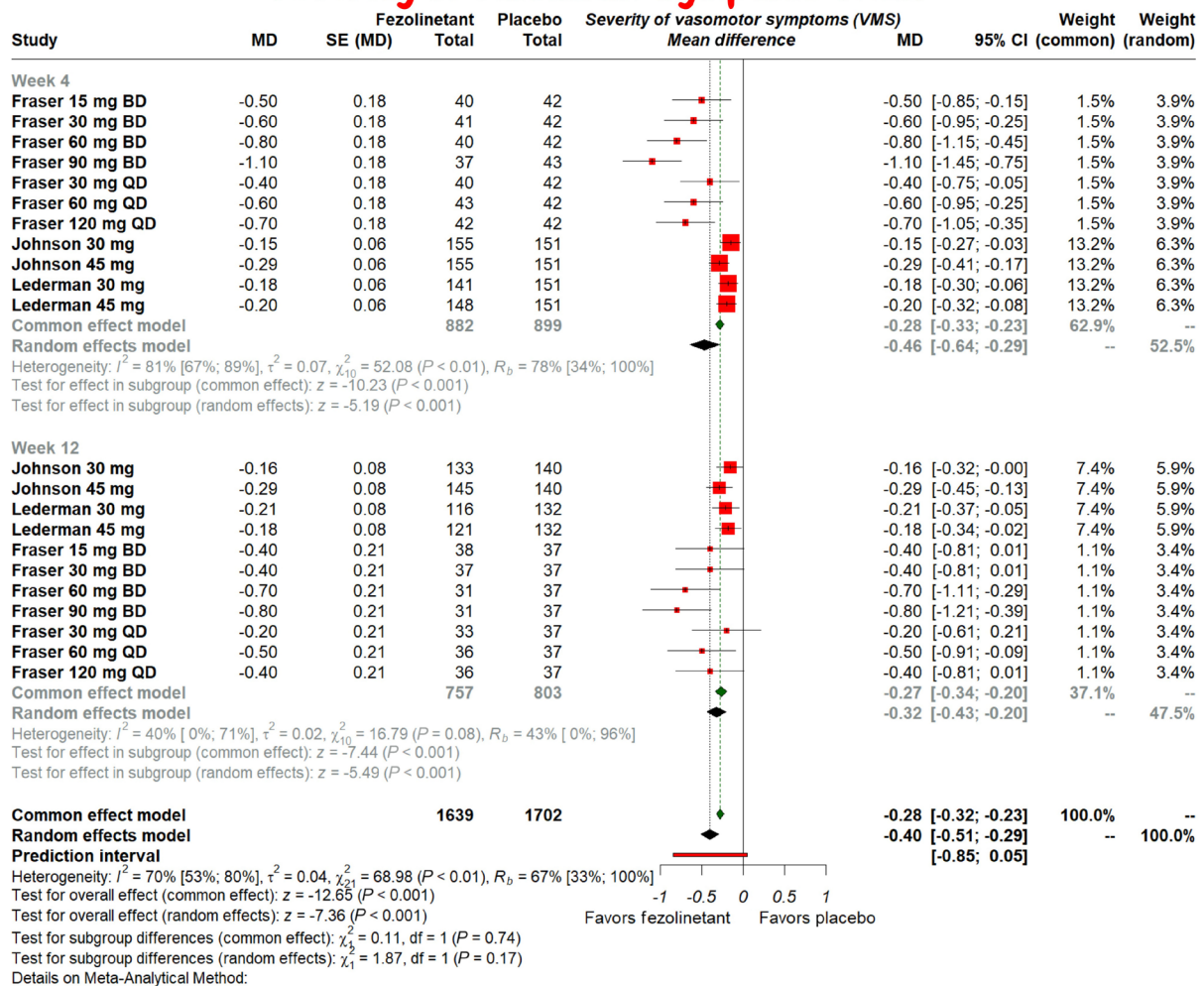


FIGURE 3 Forest plot of fezolinetant versus placebo; outcome: severity of daily moderate/severe vasomotor symptoms. BD, once a day; CI, confidence interval; MD, mean difference; QD, twice a day.

- **TEAEs at 12 weeks:** nicht-signifikanter Unterschied

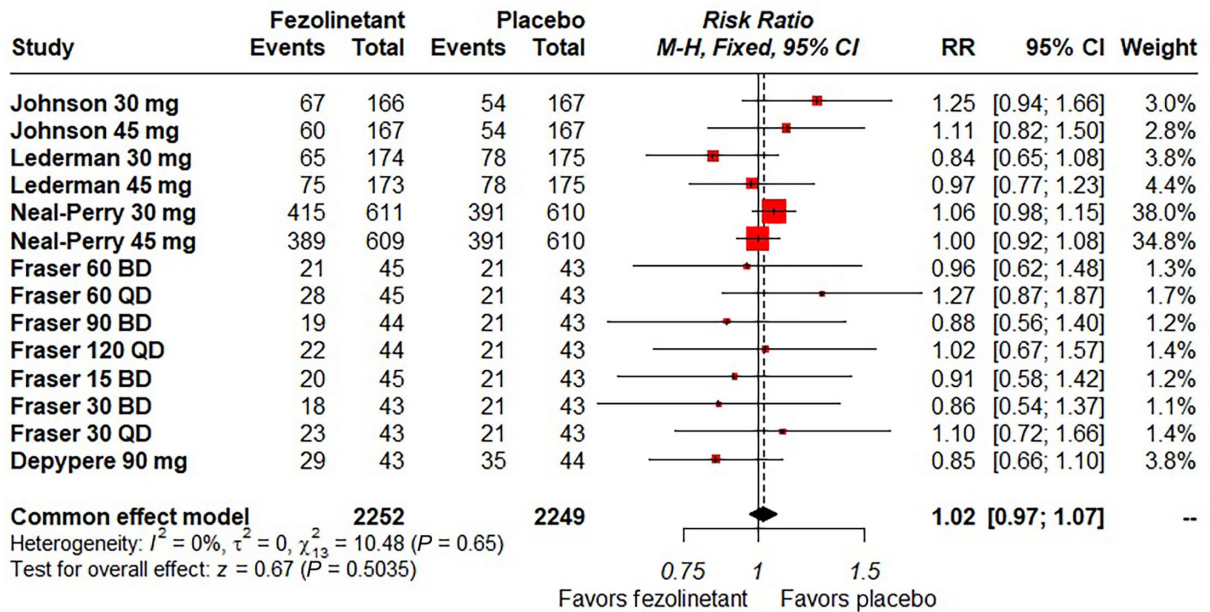


FIGURE 7 Forest plot of fezolinetant versus placebo; outcome: treatment emergent adverse events. BD, once a day; CI, confidence interval; QD, twice a day; RR, risk ratio.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study significantly favors fezolinetant over placebo regarding the primary efficacy outcomes of daily moderate to severe VMS frequency and severity, including PROs. Additionally, the study demonstrates no significant difference between the two groups in terms of safety outcomes. Therefore, based on the current findings, fezolinetant should be considered as a potential non-hormonal treatment option for menopausal women experiencing VMS symptoms, as it exhibits promising efficacy without significant adverse effects. However, in the future, more studies with larger sample sizes and long-term follow-ups are needed to further validate the findings.

Kommentare zum Review

- SRs mit vergleichbaren Ergebnissen: AlBarakat et al. 2025 [2], Allam et al. 2025 [3], Bonga et al. 2024 [4], Chavez et al. 2024 [5], Cieri-Hutcherson et al. 2024 [6], de Oliveira et al. 2025 [7], Elusein et al. 2024 [8], Elnaga et al. 2024 [9], Menegaz et al. 2025 [12], Rahman et al. 2023 [15].

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [14].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Menopause: identification and management (update 2024).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE Last Updated: 7.11.2024

LoE/GoR

- Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.” Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt

Recommendations

1.4 Discussing management options with people aged 40 or over

Complementary therapies and unregulated preparations

1.4.7 Explain to people that there is some evidence that isoflavones or black cohosh may relieve vasomotor symptoms associated with menopause. However, explain that:

- multiple preparations are available, and their safety is uncertain
- different preparations may vary
- interactions with other medicines have been reported. [2015]

1.5 Managing symptoms associated with menopause in people aged 40 or over

Vasomotor symptoms

- 1.5.1 Offer HRT to people with vasomotor symptoms associated with menopause. [2015]
- 1.5.2 Consider menopause-specific cognitive behavioural therapy (CBT) as an option for vasomotor symptoms associated with menopause:
- in addition to HRT or
 - for people for whom HRT is contraindicated or
 - for those who prefer not to take HRT. [2024]
- 1.5.3 Do not routinely offer selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) or clonidine as first-line treatment for vasomotor symptoms alone. [2015]

Cognitive behavioural therapy for vasomotor symptoms

The committee based the recommendation on both the evidence and their expert knowledge. They looked at evidence on CBT compared with no intervention or to treatment as usual.

There was no evidence available for trans men and non-binary people registered female at birth. However, the committee agreed that the use of CBT for menopause-associated symptoms would be suitable for anyone, regardless of whether they have taken gender-affirming hormone therapy in the past. (This is also covered in the rationale on managing symptoms associated with menopause in people who have taken gender-affirming hormone therapy in the past.)

Overall, the evidence showed CBT was beneficial for women with vasomotor symptoms associated with menopause. The benefits related to 3 outcomes: the frequency of symptoms, severity of symptoms and how much the symptoms bothered the person (using a questionnaire that measured 'distress or bother'). The greatest effect was seen in how much symptoms bothered the person – many women felt their symptoms affected them less after taking part in CBT.

The committee also discussed the following limitations that affected the quality of the evidence:

some concerns related to study design and to potential bias in the way studies were carried out
uncertainties around outcomes, with different results being obtained for different outcome measurement scales and subgroups

uncertainties around how large the effect of CBT was, even when it was found to be effective.

For this reason, the committee decided to recommend CBT in addition to HRT, or as an option for people who prefer not to take HRT or for whom HRT is contraindicated. They also agreed the chosen CBT approach should be specifically designed for menopause symptoms.

1.6 Effects of hormone replacement therapy on specific health outcomes in people aged 40 or over

People aged 45 or over

- 1.6.1 When discussing HRT as a treatment option for menopause-associated symptoms, explain that, overall, taking either combined HRT or oestrogen-only HRT is unlikely to affect life expectancy. [2024]

Combined HRT

This recommendation is for people with a uterus (see [recommendation 1.8.1 on what type of HRT to offer](#)).

1.6.2 When talking about combined HRT as a treatment option:

- discuss different combined HRT options to identify the one that best balances benefits and risks for the person
- share information from table 1: effect of combined HRT versus no HRT on specific health outcomes
- refer to the [discussion aid on HRT and the likelihood of some medical conditions](#) to provide information on the extent of benefits and risks associated with HRT. **[2024]**

Table 1 Combined HRT versus no HRT: effect on specific health outcomes

	Baseline risk	How does taking combined hormone replacement therapy (HRT) impact the risks related to this outcome?	Does the way combined HRT is taken affect these risks?	Does the type of hormone affect these risks?
–				
All-cause mortality (life expectancy)	–	Overall, life expectancy is unlikely to change with the use of combined HRT. [2024]	–	–
Cancer: breast (Information in this table applies to people with no personal history of breast cancer)	Breast cancer risk varies depending on a person's modifiable and non-modifiable risk factors. [2024]	Breast cancer risk increases with combined HRT and the increase: <ul style="list-style-type: none"> • rises with duration of use • is higher in people currently taking HRT than in those who have taken it in the past • declines after stopping HRT but persists at least 10 years after stopping use. There is a very small increase in risk of death from breast cancer with combined HRT.	Breast cancer risk with sequential combined HRT is: <ul style="list-style-type: none"> • lower than with continuous combined HRT but • higher than without HRT. [2024] 	There is insufficient evidence to establish whether the increase in risk of breast cancer is different with preparations containing micronised progesterone or dydrogesterone from what it is with preparations containing other progestogens. [2024]
		Use the discussion aid on HRT for the number of breast cancer cases per 1,000 people taking combined HRT over a 5- or 10- year period. [2024]		
Cancer: endometrial (Information in this table applies to people with no personal history of endometrial cancer)	–	–	Endometrial cancer risk decreases with continuous combined HRT (use the discussion aid on HRT for the number of endometrial cancer cases per 1,000 people taking combined HRT over a 5-year period.) [2024] Endometrial cancer risk may slightly increase with sequential combined HRT, and the increase may be greater with: <ul style="list-style-type: none"> • longer duration of use • fewer days of progestogen per cycle 	–
			<ul style="list-style-type: none"> • increased dosage of oestrogen. [2024] 	
Cancer: ovarian (Information in this table applies to people with no personal history of ovarian cancer)	The baseline population risk of ovarian cancer in women aged under 60 is very low (use the discussion aid on HRT for the number of ovarian cancer cases per 1,000 people over a 5-year period.) [2024]	In people with ovaries, there is a very slight increase in ovarian cancer risk with combined HRT (use the discussion aid on HRT for the number of ovarian cancer cases per 1,000 people over a 5-year and a 10-year period.) [2024]	–	–

–	Baseline risk	How does taking combined hormone replacement therapy (HRT) impact the risks related to this outcome?	Does the way combined HRT is taken affect these risks?	Does the type of hormone affect these risks?
Coronary heart disease (Information in this table applies to people with no personal history of coronary heart disease)	–	Coronary heart disease risk does not increase with combined HRT (use the discussion aid on HRT for the number of coronary heart disease cases per 1,000 people over a 5-year period.) [2024] Mortality from cardiovascular disease does not increase with combined HRT. [2024]	–	–
Dementia	–	Dementia risk might increase with combined HRT if it is started at 65 or over (use the discussion aid on HRT for the number of dementia cases per 1,000 people over a 4-year period.) [2024]	–	–
Muscle mass and strength	–	There is limited evidence suggesting that HRT may improve muscle mass and strength. [2015]	–	–
Osteoporosis	The baseline population risk of fragility fracture: <ul style="list-style-type: none"> • is low in the UK for women, trans men and non-binary people registered female at birth who are around the age of menopause, and • varies from one person to another. [2015] 	Fragility fracture risk is decreased while taking HRT and this benefit: <ul style="list-style-type: none"> • is maintained during treatment but decreases once treatment stops • may continue for longer in people who take HRT for longer. [2015] 	–	–
	(Use the discussion aid on HRT for the incidence of fragility fractures in women not taking HRT.) [2015]	(Use the discussion aid on HRT for the incidence of fragility fractures in women taking HRT.) [2015]		
Stroke (Information in this table applies to people with no personal history of stroke)	The baseline population risk of stroke in women aged under 60 is very low. [2024]	–	Stroke risk is unlikely to increase with the use of combined HRT that includes transdermal oestrogen (see the discussion aid on HRT for the number of stroke cases per 1,000 people over a 5-year period.) [2024] Stroke risk increases with combined HRT containing oral oestrogen and the increase: <ul style="list-style-type: none"> • rises with higher oestrogen dosage and longer duration of treatment, for example, if used for more than 5 years 	–

–	Baseline risk	How does taking combined hormone replacement therapy (HRT) impact the risks related to this outcome?	Does the way combined HRT is taken affect these risks?	Does the type of hormone affect these risks?
			<ul style="list-style-type: none"> • is greater with increasing age at first starting HRT • differs between ethnic groups and may be greater in Black people. (See the discussion aid on HRT, for the number of stroke cases per 1,000 people over a 5-year period.) [2024]	
Type 2 diabetes	–	The risk of developing type 2 diabetes does not increase with HRT. [2015] Generally, no adverse effect on blood glucose control is reported when taking HRT. [2015]	The risk is not affected whether HRT is taken orally or transdermally. [2015]	–
Venous thromboembolism (VTE)	–	VTE risk is not increased with transdermal HRT. [2015]	VTE risk is increased with oral HRT. [2015]	–
			VTE risk is greater with oral than transdermal HRT. [2015]	

Table 1 lists the differences in specific health outcomes between people who are taking or have taken combined HRT, and those who have never had HRT.

The statements from 2015 in tables 1 and 2 do not distinguish between combined and oestrogen-only HRT. These statements have been included in both tables to better support discussions.

Oestrogen-only HRT

Oestrogen-only HRT

This recommendation is for people who have had a total hysterectomy (see [recommendation 1.8.1 on what type of HRT to offer](#)).

1.6.3 When talking about oestrogen-only HRT as a treatment option:

- discuss different oestrogen-only HRT options to identify the one that best balances benefits and risks for the person
- share information from table 2: effect of oestrogen-only HRT versus no HRT on specific health outcomes
- refer to the [discussion aid on HRT and the likelihood of some medical conditions](#) to provide information on the extent of benefits and risks associated with HRT. [2024]

Table 2 Oestrogen-only HRT versus no HRT: effect on specific health outcomes

	Baseline risk	How does taking oestrogen-only hormone replacement therapy (HRT) impact the risks related to this outcome?	Does the way oestrogen-only HRT is taken affect these risks?	Does the type of hormone taken affect these risks?
–	–	Overall, life expectancy is unlikely to change with the use of oestrogen-only HRT. [2024]	–	–
Cancer: breast (Information in this table applies to people with no personal history of breast cancer)	Breast cancer risk varies depending on a person's modifiable and non-modifiable risk factors. [2024]	There is very little or no increase in breast cancer risk with oestrogen-only HRT. There is little or no increase in the risk of breast cancer mortality with oestrogen-only HRT. Use the discussion aid on HRT for the number of breast cancer cases per 1,000 people taking oestrogen-only HRT over a 5- or 10-year period . [2024]	–	Breast cancer risk is similar with oestradiol and with conjugated equine oestrogen. [2024]
Cancer: endometrial (Information in this table applies to people with no personal history of endometrial cancer)	–	In people with a uterus, endometrial cancer risk increases with oestrogen-only HRT (use the discussion aid on HRT for the number of endometrial cancer cases per 1,000 people taking oestrogen-only HRT over a 5-year period). [2024] See also recommendation 1.8.1 on which type of HRT to offer depending on whether people have a uterus or not in the section on starting HRT . [2024]	In people with a uterus, endometrial cancer risk increases with both oral and transdermal oestrogen-only HRT. [2024]	–
Cancer: ovarian (Information in this table applies to people with no personal history of ovarian cancer)	The baseline population risk of ovarian cancer in women aged under 60 is very low. (Use the discussion aid on HRT for the number of ovarian cancer cases per 1,000 people over a 5-year period). [2024]	In people with ovaries, ovarian cancer risk increases very slightly after 5 years of using oestrogen-only HRT and this risk increases with duration of use (use the discussion aid on HRT for the number of ovarian cancer cases per 1,000 people over a 5-year and a 10-year period). [2024]	Ovarian cancer risk increases with both transdermal and oral oestrogen-only HRT. [2024]	–
Coronary heart disease (Information in this table applies to people with no personal history of coronary heart disease)	–	Coronary heart disease risk does not increase with oestrogen-only HRT (use the discussion aid on HRT for the number of coronary heart disease cases per 1,000 people over a 5-year period). [2024] Mortality from cardiovascular disease does not increase with oestrogen-only HRT. [2024]	–	–

–	Baseline risk	How does taking oestrogen-only hormone replacement therapy (HRT) impact the risks related to this outcome?	Does the way oestrogen-only HRT is taken affect these risks?	Does the type of hormone taken affect these risks?
Dementia	–	Dementia risk is unlikely to increase with oestrogen-only HRT (see the discussion aid on HRT for the number of dementia cases per 1,000 people over a 5-year period). [2024]	–	–
Muscle mass and strength	–	There is limited evidence suggesting that HRT may improve muscle mass and strength. [2015]	–	–
Osteoporosis	<p>The baseline population risk of fragility fracture:</p> <ul style="list-style-type: none"> is low in the UK for women, trans men and non-binary people registered female at birth who are around the age of menopause and varies from one person to another. <p>(Use the discussion aid on HRT for the incidence of fragility fractures in women.) [2015]</p>	<p>Fragility fracture risk is decreased while taking HRT and this benefit:</p> <ul style="list-style-type: none"> is maintained during treatment but decreases once treatment stops may continue for longer in people who take HRT for longer. <p>(Use the discussion aid on HRT for the incidence of fragility fractures in women.) [2015]</p>	–	–
	<p>of fragility fractures in women.) [2015]</p>			
Stroke (Information in this table applies to people with no personal history of stroke)	The baseline population risk of stroke in women aged under 60 is very low. [2024]	–	<p>Stroke risk increases with oral oestrogen-only HRT and the increase:</p> <ul style="list-style-type: none"> rises with the dosage of oestrogen is greater if HRT is started after the age of 60. <p>(See the discussion aid on HRT, for the number of stroke cases per 1,000 people over a 5-year period.) [2024]</p> <p>Stroke risk is unlikely to increase with transdermal oestrogen-only HRT (see the discussion aid on HRT, for the number of stroke cases per 1,000 people over a 5-year period.) [2024]</p>	–
Type 2 diabetes	–	The risk of developing type 2 diabetes does not increase with HRT. [2015]	The risk is not affected whether HRT is taken orally or transdermally. [2015]	–

–	Baseline risk	How does taking oestrogen-only hormone replacement therapy (HRT) impact the risks related to this outcome?	Does the way oestrogen-only HRT is taken affect these risks?	Does the type of hormone taken affect these risks?
		Generally, no adverse effect on blood glucose control is reported when taking HRT. [2015]		
Venous thromboembolism (VTE)	–	VTE risk is not increased with transdermal HRT. [2015]	VTE risk is increased with oral HRT. [2015] VTE risk is greater with oral than transdermal HRT. [2015]	–

Table 2 lists the differences in specific health outcomes between people who are taking or have taken oestrogen-only HRT, and those who have never had HRT.

The statements from 2015 in tables 1 and 2 do not distinguish between combined and oestrogen-only HRT. These statements have been included in both tables to better support discussions.

1.8 Starting and stopping hormone replacement therapy for anyone

1.8.1 For people who wish to take hormone replacement therapy (HRT) for symptoms associated with menopause:

- offer combined HRT to people with a uterus
- offer oestrogen-only HRT to people who have had a total hysterectomy.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [13].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management (Update 2025)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE Last Updated: 14.04.2025

Menopausal symptoms

- 1.14.20 Offer women information and counselling about the possibility of early menopause and menopausal symptoms associated with breast cancer treatment. **[2009]**

1.14.21 Stop systemic hormone replacement therapy (HRT) in women who are diagnosed with breast cancer. **[2009]**

1.14.22 Do not routinely offer HRT (including oestrogen/progestogen combination) to women with menopausal symptoms and a history of breast cancer. **[2009, amended 2023]**

In March 2025, this was an off-label use of HRT, and HRT is contraindicated in women with a history of breast cancer. See [NICE's information on prescribing medicines](#).

1.14.23 In exceptional circumstances, offer HRT to women with severe menopausal symptoms and a history of breast cancer after a discussion of the associated risks. **[2009, amended 2023]**

In March 2025, this was an off-label use of HRT, and HRT is contraindicated in women with a history of breast cancer. See [NICE's information on prescribing medicines](#).

1.14.24 Consider selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants for women with breast cancer for relieving menopausal symptoms, particularly hot flushes, but not for those taking tamoxifen. For guidance on safe prescribing of antidepressants (such as SSRIs) and managing withdrawal, see [NICE's guideline on medicines associated with dependence or withdrawal symptoms](#). **[2009, amended 2018]**

In March 2025, this was an off-label use of SSRIs. See [NICE's information on prescribing medicines](#).

1.14.25 Do not offer soy (isoflavone), red clover, black cohosh, vitamin E or magnetic devices to treat vasomotor symptoms in women with breast cancer. **[2009, amended 2023]**

Leitlinienprogramm Onkologie, 2024 [10,11]

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie, Langversion 2.0

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

Für Cimicfuga racemosa wurde kein Recherchedatum angegeben. Die neueste Referenz ist von 2020.

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Version 2011

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen:

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

Statements:

- Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

Expertenkonsens (EK)

- Empfehlungen, zu denen keine systematische Literaturrecherche vorgenommen wurde, werden als Expertenkonsens (EK) bezeichnet. In der Regel adressieren diese

Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis. Für, diese Empfehlungen wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die in den Hintergrundtexten ggf. angeführten Studien wurden von den beteiligten Fachexpert*innen ausgewählt. Für die Graduierung des Expertenkonsenses wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle 4.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Evidenzaufarbeitung zu *Cimicifuga racemosa* wurde von den Wissenschaftlern der Universität Duisburg-Essen unter der Leitung von Prof. Dr. Dobos (KOKON) durchgeführt.

Empfehlungen

7.19.3 *Cimicifuga racemosa* (Traubensilberkerze)

7.58	Evidenzbasierte Empfehlung	2020
Empfehlungsgrad 0	Es liegen Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von <i>Cimicifuga racemosa</i> zur Senkung der therapieassoziierten Morbidität, nämlich menopausaler Symptome wie Hitzewallungen, bei Brustkrebspatientinnen vor. Der Einsatz von <i>Cimicifuga racemosa</i> kann zur Senkung von menopausalen Symptomen wie Hitzewallungen erwogen werden.	
Level of Evidence 2b	[625] , [626] , [627] , [628] , [629] , [630] , [631] , [632] , [633] , [634] , [635] , [636]	
	Starker Konsens	

Die Datenlage aus RCTs, ob Hitzewallungen bei Brustkrebspatientinnen additiv mit *Cimicifuga racemosa* (CR) effektiv behandelt werden können, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich.

Es liegt eine Systematische Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) vor [628], die drei RCTs mit insgesamt n = 353 Patientinnen aufführte. Eine Studie mit n = 136 Teilnehmerinnen vor der Menopause, in der über ein Jahr 40 mg standardisiert hergestelltes CR zusätzlich zu 20mg/Tag Tamoxifen gegeben wurde, zeigte eine deutliche Besserung der Symptomatik gegenüber der Kontrollgruppe, welche nur Tamoxifen einnahm. Von den Teilnehmerinnen hatten nach 12 Monaten 0 % in der Tamoxifen-Gruppe vs. 46,7 % in der Kombinations-Gruppe keine bzw. 73,9 % vs. 24,4 % noch starke Hitzewallungen [637]. Die beiden anderen RCTs zeigten nach ein- bzw. zweimonatiger Einnahme von CR keine Überlegenheit gegenüber Placebo bzgl. der Reduktion von Hitzewallungen bei prä- und postmenopausalen Teilnehmerinnen, die z.T. Tamoxifen oder kein Tamoxifen einnahmen (zwischen den Gruppen ausgeglichen oder stratifiziert) [638], [639]. Jedoch fand sich in einem der beiden RCTs trotz der kleinen Fallzahl und der im Vergleich zu FDA- und EMA-Vorgaben zu kurzen Studiendauer eine signifikant stärkere Reduktion von Schweißausbrüchen in der CR-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe [638]. Ein kürzlich veröffentlichtes RCT mit 85 LHRH-a behandelten Brustkrebspatientinnen zeigte signifikant weniger klimakterische Beschwerden bei den additiv mit CR behandelten Patientinnen im Vergleich zur nur mit LHRH-a behandelten Kontrollgruppe [640]. Ein aktueller systematischer Review schloss neben RCTs auch 4 Beobachtungsstudien an Brustkrebspatientinnen ein, bei denen unter der CR-Therapie signifikante Reduktionen klimakterischer Beschwerden bzw. der Frequenz und Schwere von Hitzewallungen sowie Schweißausbrüchen zu verzeichnen waren [641]. Die Autoren vermuteten, dass die im Vergleich zum RCT-Design in Beobachtungsstudien besseren Wirksamkeitsergebnisse u. a. auf der den Patientinnen gegebenen Möglichkeit der Anwendung höherer CR-Dosierungen beruhen könnten.

Vasomotorische Symptome

Die Einnahme und Wirksamkeit von CR bei nicht durch medikamentös induzierten vasomotorischen Symptomen ist durch Studien besser belegt. In der 2020 aktualisierten S3 Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ wurde die Wirksamkeit von CR bei Hitzewallungen in der Menopause untersucht und bewertet[626]. Die Empfehlung lautet, dass CR-Präparate bei

vasomotorischen Symptomen angewendet werden können. Empfehlungsgrad 0, LoE 1b. Ein systematischer Review klinischer Studien, der die publizierten Daten differenziert nach Extraktzubereitung analysierte, stellte fest, dass nur klinisch geprüfte und zugelassene CR-Arzneimittel, nicht jedoch andere CR-haltige Produkte, Evidenz für ihre Wirksamkeit erbracht haben [642].

In der Netzwerkmetaanalyse, die im November 2015 für die britische NICE-Leitlinie „Menopause – Clinical Guideline, Methods, Evidence and Recommendations“ durchgeführt worden ist, wurde ein signifikanter Therapieeffekt von CR versus Placebo in der Reduktion von Hitzewallungen (MR 0.4; 95 % KI 0.17-0.9) festgestellt (S. 94 und Appendix k, S. 241) [633], [634].

Im März 2018 wurde von der European Medicines Agency (EMA) der finale Assessment Report zu CR herausgegeben [627]. In dem Report wurden alle verfügbaren in vitro, in vivo und klinischen Daten gesammelt und in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit begutachtet. Für die Wirksamkeit von CR bei Hitzewallungen bei Gesunden kommt die EMA zu dem Schluss, dass die Nutzen-Risiko Bewertung positiv ausfällt. Da mögliche Effekte auf hormonsensitives Gewebe nicht ausgeschlossen werden können, sollten Patienten mit Brustkrebs oder anderen hormonabhängigen Tumoren CR nicht ohne medizinischen Rat einnehmen (S. 67).

Neben- und Wechselwirkungen

Die Datenlage zur Sicherheit der Einnahme von CR bei vasomotorischen Problemen ist eindeutig und umfangreich. Allerdings beziehen sich diese Daten größtenteils auf gesunde Frauen in der Menopause, so dass die von der EMA geforderte ärztliche Überwachung bei einer möglichen Einnahme von CR nach Brustkrebs indiziert ist.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) werden 6 RCTs (eine Studie zu Brustkrebs) und vier Beobachtungsstudien mit 2.044 Patientinnen untersucht, in denen die Östrogen-Spiegel unter Einnahme von CR beobachtet wurden [628]. In den Prä-Post-Messungen ergaben sich keine Veränderungen. Zwischen Placebo und keine Behandlung gab es keine signifikanten Unterschiede. Die LH/FSH Werte wurden in drei Beobachtungsstudien und acht RCTs gemessen. Veränderungen oder signifikante Unterschiede ergaben sich nicht. In drei Beobachtungsstudien wurden die Brustdichte und in zwei Beobachtungsstudien und sieben RCTs die Endometriumdicke gemessen: Die CR-Einnahme führte nicht zu Veränderungen.

In der systematischen Übersichtsarbeit von Borrelli und Ernst (2008) wurden 13 klinische Studien (zwei RCTs, eine Beobachtungsstudie zu Brustkrebs) und drei Postmarketing Studien mit insgesamt n = 4232 Patientinnen auf unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen und Interaktionen untersucht [625]. Sie ist das Update einer Übersichtsarbeit von Huntley und Ernst (2003) [630], und teilweise überschneiden sich Studien mit denen der Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) [628]. Die Schlussfolgerungen decken sich. Veränderungen des Brustgewebes oder der Endometriumdicke wurden nicht festgestellt. In 14 Studien wurden Laborparameter erhoben. Innerhalb einer RCT war HDL (High-density Lipoprotein) signifikant gestiegen und LDL (Low-density Lipoprotein) signifikant gesunken. Weitere Parameter blieben unverändert, so auch die Leberwerte, die in 5 der Studien kontrolliert worden waren. Geringgradige unerwünschte Ereignisse (gastrointestinal und muskuloskeletal) wurden in elf Studien aufgeführt. In den drei Postmarketing Studien wurden unerwünschte Ereignisse von 0 %, 12 % bzw. <2 % berichtet. Zwei Studien zeigten eine mögliche Verstärkung der antiproliferativen Wirkung von Tamoxifen. Möglicherweise zeigt CR einen leichten inhibitorischen Effekt auf CYP3A4. Hier ist die Studienlage jedoch schwach und widersprüchlich. Die gute Verträglichkeit von CR, das Ausbleiben östrogenartiger Effekte und das Fehlen von Evidenz für hepatotoxische Effekte in klinischen Studien wurden auch durch einen systematischen Review von Beer und Neff (2013) festgestellt [642]. Diese führt eine Metaanalyse, 14 RCTs, 18 Beobachtungsstudien (davon sechs kontrolliert), drei Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie auf, in denen 13492 Patientinnen mit CR behandelt wurden. Die Studien überschneiden sich teilweise mit den von Borrelli und Ernst (2008) [625] und Fritz et al. (2014) [628] aufgeführten Arbeiten. Ein Update in Form einer 2015 aktualisierten, systematischen Übersichtsarbeit, welche neuere klinische Studien (acht RCTs, zwei Beobachtungsstudien) einschloss, in denen 896 Patientinnen mit CR behandelt wurden, bestätigt die Ergebnisse von Beer und Neff (2013) in Bezug auf die Sicherheit von CR [643].

Eine in vitro Studie von 2011 deutet darauf hin, dass CR möglicherweise mit Tamoxifen interagiert (Inhibition von CYP2D6 und CYP3A4) [631]. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass in vitro Studien mit Tamoxifen problematisch sind. Die Ergebnisse können nicht für einen Rückschluss im klinischen Bereich herangezogen werden. Klinisch sind in der jahrzehntelangen Anwendung von CR keine Interaktionen bekannt, was auch in der HMPG-Monographie festgehalten wird [644], [627]. In einer klinischen Interaktionsstudie waren zudem keine signifikanten Änderungen der Aktivität von CYP3A4/5 und keine klinisch relevanten Änderungen der Aktivität von CYP2D6 durch die hochdosierte Einnahme von CR feststellbar [645]. Eindeutige klinische Daten werden in der Übersichtsarbeit von Fritz et al. (2014) [628] mit der großen deutschen Kohorte und retrospektiv erhobenen Daten zur Wirkung von CR + Tamoxifen berichtet [629]. 18861 Patientinnen mit Brustkrebs wurden im Durchschnitt 3,6 Jahre beobachtet. 1102 der Teilnehmerinnen nahmen CR (standardisierte Herstellung) ein. 35,8 % der CR-Nutzer und 24 % der Nicht-CR-Nutzer nahmen zudem Tamoxifen. Die Assoziation zwischen Tamoxifen- und CR-Einnahme

war signifikant (OR 1.76, $p < 0.001$). 14 % der Nicht-CR-Nutzer entwickelte zwei Jahre nach Erstdiagnose ein Rezidiv, in der CR-Gruppe erst nach 6,5 Jahren. Adjustiert für Alter und Tamoxifen-Nutzung nahm das Rezidivrisiko für die Nutzer von CR um 25 % ab (HR 0.75 95 % KI 0.63-0.90, $p = 0.002$). Die Daten dieser retrospektiven Beobachtungsstudie sprechen dafür, dass CR die Wirkung von Tamoxifen nicht negativ beeinflusst. Die zusätzliche Einnahme von CR senkt möglicherweise sogar das Rezidiv-Risiko.

Eine Metaanalyse von Naser et al. (2011) untersuchte eine mögliche Hepatotoxizität von CR [632]. Fünf RCTs (zwei Überschneidungen mit Borelli und Ernst, 2008 [625] s.o.) mit $N = 1020$ Patientinnen in der Peri- und Postmenopause wurden ausgewertet, welche täglich 40-128mg CR über 3-6 Monate eingenommen hatten. Zwischen den Test- und Kontrollgruppen und den Studiendesign gab es keine signifikanten Unterschiede. Der Gesamt-Effekt betrug $0,055 \pm 0,062$ ($p = 0.37$) für Aspartat-Aminotransferase und 0.063 ± 0.062 ($p = 0.31$) für Alanin-Aminotransferase. Somit konnte keine Evidenz für eine Hepatotoxizität festgestellt werden. Eine weitere Analyse aus dem Jahr 2010 untersuchte 69 Fälle von angeblicher Leberschädigung durch CR (elf Fallberichte und 58 Meldungen in nationalen Datenbanken) [636]. Die Qualität der Berichte erwies sich als so schlecht, dass kaum Rückschlüsse auf eine eventuelle Hepatotoxizität zulässig waren. Zudem lagen in sämtlichen Fällen weitere Störfaktoren (z. B. Alkoholkonsum, Ko-medikation und Komorbidität, fehlende zeitliche Assoziation zur CR-Einnahme, alternative Diagnosen, etc.) vor. Die Auswertung der Fälle mittels eines leberspezifischen Algorithmus ergab keine Hinweise auf einen sicheren Kausalzusammenhang zwischen der CR-Einnahme und Hepatotoxizität. Die Monographie der European Medicines Agency (EMA) und die am Markt befindlichen zugelassenen CR-haltigen Arzneimittel weisen auf besondere Vorsicht bei Patientinnen mit bestehenden oder früheren Lebererkrankungen hin. Die Therapie sollte sofort beendet werden, wenn Symptome einer Leberschädigung auftreten. Unter Nebenwirkungen wird darauf hingewiesen, dass über Fälle von Leberschädigungen im Zusammenhang mit der Anwendung von CR berichtet wurde [646], [647].

Eine in vitro Studie untersuchte, ob CR der Östrogen mit dem Rezeptor-alpha ($ER\alpha$) interagiert [635]. CR führte konzentrationsabhängig zu einer Downregulation von $ER\alpha$ und den Progesteronrezeptoren und zu einer Abnahme der Lebensfähigkeit von T47D-Brustkrebszellen. Die Autoren folgerten, dass CR dazu beitragen könnte, das Fortschreiten und sogar die Entstehung von Brustkrebs zu verhindern. Der aktuelle systematische Review von Ruan et al. (2019) führt neben klinischen auch weitere experimentelle Daten auf [641]. In drei Studien an CR behandelten, $ER\alpha$ -positiven MCF-7-Brustkrebszellen konnte keine vermehrte Proliferation festgestellt werden. Stattdessen wurde in vier Studien eine dosisabhängige MCF-7-Zellproliferationshemmung und in einer der Studien zudem eine Verstärkung der antineoplastischen Effekte von Tamoxifen durch CR dokumentiert. Die durch CR verursachten antiproliferativen Effekte an MCF-7- (und MDA-MB 231-) Brustkrebszellen erwiesen sich in einer weiteren Untersuchung als Folge von Caspase-Aktivierung und Apoptoseinduktion. CR beeinflusste im transgenen MMTV-neu-Maustumormodell nicht das Wachstum von Brusttumoren und führte nicht zur neu-Hochregulation, es wurde jedoch eine bisher nicht reproduzierte Häufung von Lungenmetastasen im transgenen MMTV-neu-Maustumormodell festgestellt. Aufgrund des viralen Promotors und der Entwicklung von Lungenmetastasen vor dem Auftreten von Primärtumoren sowie des Studiendesigns (fast lebenslange Behandlung mit weit oberhalb der beim Menschen eingesetzten Dosierung) ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Brustkrebspatientinnen fraglich. Ganz im Gegenteil hemmte CR die Proliferation von HER2-überexprimierenden humanen MDA-MB435-Zellen. Zudem leitete das CR-Triterpenglycosid Actein die Apoptose von HER2 transfizierten MCF-7-Brustkrebszellen ein. Die Invasivität von ER-negativen, hochinvasiven MDA-MB 231-Brustkrebszellen wurde in einer weiteren Untersuchung durch CR gehemmt. Vier in-vivo-Studien am ER-positiven DMBA-Rattenmodell für Brustkrebs ergaben keine Stimulation des Tumorwachstums durch CR. In einer der Studien zeigte sich stattdessen ein Trend zu reduziertem Tumorwachstum. Sofern die CR-Anwendung schon vor der Pubertät begonnen wurde, konnte eine Verzögerung des Tumorwachstums sowie ein signifikant längeres Überleben festgestellt werden. Die additive Gabe von CR zu Tamoxifen erhöhte den Anteil tumorfreier Ratten von 20 auf 50 % und reduzierte die individuelle Tumorlast um 50 %. Im Brustgewebe gesunder Frauen inhibierte CR die Steroid-Sulfatase, welche für die lokale Produktion von Estron und Estradiol verantwortlich ist. Reporter-gen-Untersuchungen zeigten direkte anti-östrogene Effekte durch CR auf. Klinisch zeigte sich in einer Fall-Kontroll-Studie ($n = 9903$) eine Assoziation zwischen der Einnahme von CR mit einem reduzierten Brustkrebsrisiko, welche unabhängig vom Hormonrezeptorstatus war [648].

Referenzen

625. AWMF und DGGG. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). 2020
626. European Medicines Agency CoHMP. Assessment report on Cimicifuga racemosa (L) Nutt, rhi-zoma. 2018
627. Fritz H, Seely D, McGowan J, Skidmore B, Fernandes R, Kennedy DA, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther.* 2014;13:12-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439657>

628. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45:143-54. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416109>
629. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause.* 2003;10:58-64. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544678>
630. Li J, Godecke T, Chen SN, Imai A, Lankin DC, Farnsworth NR, et al. In vitro metabolic interactions between black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and tamoxifen via inhibition of cytochromes P450 2D6 and 3A4. *Xenobiotica.* 2011; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21827327>
631. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ, de Arriba SG, Nolte KU, Osmer R. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause.* 2011;18:366-75. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228727>
632. Nice-Guideline. *Menopause.* 2015;94-95
633. Nice-Guideline. *Menopause, Appendices I -K.* 2015;240-258
634. Szymd M, Lloyd V, Hallman K, Aleck K, Mladenovik V, McKee C, et al. The effects of black cohosh on the regulation of estrogen receptor (ER α) and progesterone receptor (PR) in breast cancer cells. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2018;10:1-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29403307>
635. Teschke R. Black cohosh and suspected hepatotoxicity: inconsistencies, confounding variables, and prospective use of a diagnostic causality algorithm A critical review. *Menopause.* 2010;17:426-40. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20216279>
636. Hernandez Munoz G, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas.* 2003;44 Suppl 1:59-65. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609560>
637. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2001;19:2739-2745. URL: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cin20&AN=107042647&site=ehost-live>
638. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol.* 2006;24:2836-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782922>
639. Wang C, Huang Q, Liang CL, Zhang YW, Deng DH, Yu Y, et al. Effect of *cimicifuga racemosa* on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *J Ethnopharmacol.* 2019;238:111840. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30935866>
640. Ruan X, Mueck AO, Beer AM, Naser B, Pickart S. Benefit-risk profile of black cohosh (isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract) with and without St John's wort in breast cancer patients. *Climacteric.* 2019;22:339-347. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30626212>
641. Beer AM, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on *Cimicifuga racemosa*'s Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:860602. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062793>
642. Beer A. *Cimicifuga racemosa* bei klimakterischen Beschwerden - Aktuelle Daten bestätigen Wirksamkeit und Sicherheit. *Zeitschrift für Phytotherapie.* 2015;36:10-17
643. European Medicines Agency (EMA), Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L) Nutt, rhizoma. 2018;EMA/HMPC/48745/2017:1-8. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_li-brary/Herbal_-_Herbal_monograph/2017/08/WC500233056.pdf
644. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:415-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15900287>
645. (HMPC) CoHMP. European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L) Nutt, rhizoma. 2018;2024: URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cimicifuga-racemosa-l-nutt-rhizome-revision-1_en.pdf
646. Phytopharmaka K. *Arzneipflanzenlexikon Traubensilberkerze.* URL: <https://arzneipflanzenlexikon.info/traubensilberkerze.php>
647. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, Braendle W, Slinger T, Schmidt M, et al. The use of herbal preparations to alleviate climacteric disorders and risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:2207-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661079>
648. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-Tawab M, Gerbeth K, et al. *Boswellia serrata* acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer.* 2011;117:3788-95. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287538>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2025) am 30.09.2025

#	Suchschritt
1	[mh "breast neoplasms"]
2	(breast or mamma*):ti,ab,kw NEAR/3 (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	[mh menopause]
5	(menopaus* OR climacter*):ti,ab,kw
6	((premenopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus* OR pre NEXT menopaus* OR peri NEXT menopaus* OR post NEXT menopaus*) NEAR/3 (symptom* or syndrom*)):ti,ab,kw
7	[mh "hot flashes"]
8	((hot NEXT flash*) OR (hot NEXT flush*)):ti,ab,kw
9	(vasomotor NEXT symptom*):ti,ab,kw
10	[mh sweating]
11	((night NEXT sweat*) OR (nocturnal NEXT hyperhidros*) OR (sleep NEXT hyperhidros*)):ti,ab,kw
12	(#3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
13	(menopaus* OR climacter*):ti
14	((premenopaus* OR perimenopaus* OR postmenopaus* OR pre NEXT menopaus* OR peri NEXT menopaus* OR post NEXT menopaus*) NEAR/3 (symptom* or syndrom*)):ti
15	((hot NEXT flash*) OR (hot NEXT flush*)):ti
16	(vasomotor NEXT symptom*):ti
17	((night NEXT sweat*) OR (nocturnal NEXT hyperhidros*) OR (sleep NEXT hyperhidros*)):ti
18	#4 OR #7 OR #10 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#18 with Cochrane Library publication date from Sep 2020 to present
20	#18 with Cochrane Library publication date from Sep 2023 to present
21	#19 NOT #20

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 30.09.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"breast neoplasms"[mh]
2	(breast[ti] OR mamma*[ti])
3	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	hot flashes[mh]
6	(hot flash*[tiab]) OR hot flush*[tiab]
7	sweating[majr]
8	((night sweat*[tiab]) OR nocturnal hyperhidros*[tiab]) OR sleep hyperhidros*[tiab]
9	vasomotor symptom*[tiab]
10	menopause[majr]
11	(menopaus*[tiab] OR climacter*[tiab])
12	(premenopaus*[tiab] OR pre-menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR peri-menopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR post-menopaus*[tiab]) AND (symptom*[tiab] OR syndrom*[tiab])
13	#4 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
14	"hot flash*" [ti] OR "hot flush*" [ti]
15	((night sweat*[ti]) OR nocturnal hyperhidros*[ti]) OR sleep hyperhidros*[ti]
16	vasomotor symptom*[ti]
17	(menopaus*[ti] OR climacter*[ti])
18	(premenopaus*[ti] OR pre-menopaus*[ti] OR perimenopaus*[ti] OR peri-menopaus*[ti] OR postmenopaus*[ti] OR post-menopaus*[ti]) AND (symptom*[ti] OR syndrom*[ti])
19	#5 OR #7 OR #10 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
20	(#19) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
21	(#20) AND ("2020/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	(#21) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
23	(#19) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR

#	Suchschritt
	metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
24	(#23) AND ("2020/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
25	(#24) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
26	(#25) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
27	(#26) NOT (#22)
28	(#27) AND ("2023/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
29	#27 NOT #28

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.10.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Akhtar SMM, Ali A, Khan MS, Khan V, Fareed A, Saleem SZ, et al.** Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynaecol Obstet* 2024;166(3):969-983.
2. **AlBarakat MM, Feras AlSamhori J, Abdelaziz A, Elrosasy A, Elzeftawy MA, Ahmed Youssef R, et al.** Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2025;38(4):535-546.
3. **Allam AR, Alhateem MS, Mahmoud AM.** Fezolinetant's efficacy and safety in treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women: a meta-analysis and GRADE evaluation of randomized controlled trials. *Eur J Med Res* 2025;30(1):52.
4. **Bonga KN, Mishra A, Maiti R, Padhy BM, Meher BR, Srinivasan A.** Efficacy and safety of Fezolinetant for the treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2024;143(3):393-402.
5. **Chavez MP, Pasqualotto E, Ferreira ROM, Hohl A, de Moraes FCA, Schmidt PHS, et al.** Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2024;27(3):245-254.
6. **Cieri-Hutcherson NE, Marji EK, Hutcherson TC.** Systematic review of neurokinin-3 receptor antagonists for the management of vasomotor symptoms of menopause. *Menopause* 2024;31(4):342-354.
7. **De Oliveira HM, Diaz CAV, Barbosa LM, Flávio-Reis VHP, Zamora FV, Gonçalves Barbosa O Jr.** Efficacy and safety of fezolinetant and elinzanetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2025;195:108220.
8. **Elhusein AM, Fadlalmola HA, Abedelwahed HH, Elshaikh AA, Banaga AE, Alrahman MHF, et al.** Menopausal symptom management: fezolinetant's varied doses provide effective relief for vasomotor symptoms in women - a meta-analysis of 3291 participants. *Afr J Reprod Health* 2024;28(3):99-113.
9. **Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A.** Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause.: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2024;297:142-152.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-055OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 01.10.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Komplement%C3%A4r/Version 2/LL Komplement%C3%A4rmedizin Langversion 2.0.pdf.
11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-055OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 01.10.2025]. URL: [Abteilung Fachberatung Medizin](https://www.leitlinienprogramm-</div><div data-bbox=)

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Komplement%C3%A4r/Version_2/LL_Komplement%C3%A4rmedizin_Leitlinienreport_2.0.pdf.

12. **Menegaz de Almeida A, Oliveira P, Lopes L, Leite M, Morbach V, Alves Kelly F, et al.** Fezolinetant and elinzanetant therapy for menopausal women experiencing vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2025;145(3):253-261.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment [online]. Last updated: 14.04.2025. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 02.10.2025]. (NICE guideline; NG101). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Menopause: identification and management [online]. Last updated 07.11.2024. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 02.10.2025]. (NICE guideline; NG23). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources/early-and-locally-advanced-breast-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141532913605>.
15. **Rahman UA, Kashif TB, Usman M, Rana M, Hasanain M, Anjum MU, et al.** Efficacy and safety of fezolinetant, a neurokinin-3 antagonist, in treating vasomotor symptoms in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(50):e36592.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo