

# Alternative Methoden zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden

Pamela Aidelsburger, Svenja Schauer, Kristin Grabein, Jürgen Wasem





**Schriftenreihe  
Health Technology Assessment (HTA)  
In der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Alternative Methoden zur Behandlung  
postmenopausaler Beschwerden**

---

**Pamela Aidelsburger<sup>1</sup>, Svenja Schauer<sup>1</sup>, Kristin Grabein<sup>2</sup>, Jürgen Wasem<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> CAREM GmbH, Sauerlach

<sup>2</sup> Universität Duisburg-Essen

## **Wir bitten um Beachtung**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment ([www.egms.de](http://www.egms.de)).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literatursauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

---

## **Herausgeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

### **Kontakt**

DAHTA  
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information  
Waisenhausgasse 36-38a  
50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 118

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2012

DOI: 10.3205/hta000101L

URN: urn:nbn:de:0183-hta000101L8

© DIMDI, Köln 2012. Alle Rechte vorbehalten.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnisse</b> .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VI
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
Glossar .....	IX
<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Kurzfassung</b> .....	5
<b>Summary</b> .....	9
<b>Hauptdokument</b> .....	13
<b>1 Gesundheitspolitischer Hintergrund</b> .....	13
<b>2 Wissenschaftlicher Hintergrund</b> .....	14
2.1 Wechseljahre .....	14
2.1.1 Definition und Klassifikation .....	14
2.1.2 Epidemiologie .....	14
2.1.3 Ätiologie .....	14
2.2 Wechseljahresbeschwerden .....	15
2.2.1 Definition und Klassifikation .....	15
2.2.1.1 Vasomotorische Symptome .....	15
2.2.1.2 Vaginale Beschwerden .....	16
2.2.2 Lebensqualität .....	16
2.2.3 Diagnostik .....	16
2.2.4 Therapie .....	17
2.2.4.1 Hormontherapie .....	17
2.2.4.2 Alternative und komplementäre Heilmethoden .....	18
2.2.4.2.1 Definition und allgemeine Anwendung .....	18
2.2.4.2.2 Alternative Heilmethoden bei Wechseljahresbeschwerden .....	20
2.3 Gesundheitsökonomische Aspekte .....	20
2.3.1 GKV-Perspektive .....	20
2.3.2 Perspektive der Patientin .....	21
2.4 Gesellschaftliche Aspekte .....	21
2.4.1 Kulturelle und soziale Einflüsse auf Wechseljahresbeschwerden .....	21
2.4.2 Kulturelle und soziale Einflüsse auf die Wahl der Behandlungsmethode .....	22
<b>3 Forschungsfragen</b> .....	23
<b>4 Methodik</b> .....	24
4.1 Suchstrategien .....	24
4.2 Selektion der Literaturstellen (Erstselektion) .....	24
4.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	24
4.4 Selektion anhand von Volltexten (Zweitselektion) .....	26
4.4.1 Kriterien zur Bewertung der nach Zweitselektion verbleibenden Literatur .....	26
4.4.2 Bewertung der Publikationen zur medizinischen Effektivität .....	26
4.5 Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien .....	26

<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	27
5.1	Ergebnisse der Erstselektion	27
5.2	Ergebnisse der Zweitselektion	27
5.3	Ergebnisse der Primärstudien zur medizinischen Effektivität	28
5.3.1	Übersicht Studienziel und patientenrelevante Endpunkte	28
5.3.1.1	Isoflavonhaltige und andere Phytotherapeutika	28
5.3.1.2	Akupunktur	35
5.3.2	Studiendesign	37
5.3.2.1	Phytotherapeutika	37
5.3.2.2	Akupunktur	39
5.3.3	Studiencharakteristika	40
5.3.3.1	Phytotherapeutika	40
5.3.3.2	Akupunktur	45
5.3.4	Charakteristika der Studienpopulation	47
5.3.4.1	Phytotherapeutika	47
5.3.4.2	Akupunktur	48
5.3.5	Ergebnisse zu den Endpunkten	48
5.3.5.1	Phytotherapeutika	48
5.3.5.2	Akupunktur	51
5.3.6	Kritische Beurteilung der Studienqualität	51
5.3.6.1	Phytotherapeutika	51
5.3.6.2	Akupunktur	53
5.3.7	Ergebnisse des systematischen Reviews	53
5.3.8	Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Bewertung	54
5.3.9	Ergebnisse der ethischen und sozialen Bewertung	54
5.3.10	Ergebnisse der juristischen Bewertung	54
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	55
6.1	Diskussion der Methodik	56
6.2	Bewertung der Studienqualität	56
6.3	Ökonomische Aspekte	57
6.4	Ethische, soziale und juristische Aspekte	57
<b>7</b>	<b>Beantwortung der Forschungsfragen</b>	58
7.1	Beantwortung der Fragestellung zur medizinischen Effektivität	58
7.2	Beantwortung der weiteren Fragestellungen	58
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerung und Empfehlung</b>	60
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	61
<b>10</b>	<b>Anhang</b>	64
10.1	Literaturrecherche	64
10.2	Liste der im Volltext bestellten Literatur	67
10.3	Nach Durchsicht im Volltext eingeschlossene Literatur	77
10.4	Nach Durchsicht im Volltext ausgeschlossene Literatur mit Ausschlussgrund	78
10.5	Extraktionsbögen	87
10.5.1	Albertazzi et al. 2005	87
10.5.2	Basaria et al. 2009	89
10.5.3	Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010	93
10.5.4	Cancellieri et al. 2007	98
10.5.5	Casini et al. 2006	100
10.5.6	d'Anna et al. 2009	102

10.5.7	Elsabagh et al. 2005 .....	105
10.5.8	Erkkola et al. 2010 .....	109
10.5.9	Heyerick et al. 2006 .....	112
10.5.10	Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 .....	114
10.5.11	Kok et al. 2005 .....	119
10.5.12	Lewis et al. 2006 .....	122
10.5.13	Lipovac et al. 2010 .....	126
10.5.14	Nikander et al. 2005 .....	128
10.5.15	Osmers et al. 2005 .....	131
10.5.16	van der Sluijs et al. 2009 .....	134
10.5.17	Welty et al. 2007 .....	138
10.5.18	Williamson-Hughes et al. 2006 .....	141
10.6	Risk of bias tool .....	144
10.6.1	Albertazzi et al. 2005 .....	144
10.6.2	Basaria et al. 2009 .....	144
10.6.3	Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010 .....	144
10.6.4	Cancellieri et al. 2007 .....	145
10.6.5	Casini et al. 2006 .....	145
10.6.6	D'Anna et al. 2009 .....	145
10.6.7	Elsabagh et al. 2005 .....	146
10.6.8	Erkkola et al. 2010 .....	146
10.6.9	Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 .....	146
10.6.10	Kok et al. 2005 .....	147
10.6.11	Lewis et al. 2006 .....	147
10.6.12	Nikander et al. 2005 .....	147
10.6.13	Osmers et al. 2005 .....	148
10.6.14	van der Sluijs et al. 2009 .....	148
10.6.15	Welty et al. 2007 .....	148

## Verzeichnisse

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Für die Wechseljahre relevante Hormongruppen und Hormone sowie ihre Veränderung in den Wechseljahren .....	14
Tabelle 2:	Häufige Beschwerden in den Wechseljahren. Kategorien und Beispiele häufiger Symptome .....	15
Tabelle 3:	Relative Risiken und absolute Risikodifferenz ausgewählter Erkrankungen im Vergleich zwischen Östrogen- und Östrogen-Gestagenpräparaten sowie Placebo .....	18
Tabelle 4:	Vier Kategorien der alternativen Medizin. Beschreibung und beispielhafte Verfahren ..	18
Tabelle 5:	Inanspruchnahme einzelner CAM-Methoden von einer repräsentativen deutschen Stichprobe .....	19
Tabelle 6:	Erstattungshäufigkeit alternativer Heilmethoden am Beispiel einer repräsentativen deutschen Stichprobe .....	21
Tabelle 7:	Ein- und Ausschlussgründe für Literaturstellen zur Bewertung der Effektivität.....	24
Tabelle 8:	Evidenzbewertung .....	26
Tabelle 9:	Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten der Phytotherapeutikastudien.....	29
Tabelle 10:	Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten der Akupunkturstudien.....	36
Tabelle 11:	Studiendesign der Phytotherapeutikastudien .....	37
Tabelle 12:	Randomisierung, FZP und angewandte statistische Verfahren der Phytotherapeutikastudien .....	38
Tabelle 13:	Studiendesign der Akupunkturstudien .....	39
Tabelle 14:	Randomisierung, FZP, Verblindung und angewandte statistische Verfahren der Akupunkturstudien .....	40
Tabelle 15:	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Phytotherapeutikastudien .....	41
Tabelle 16:	Studiendauer, Patientenzahl, Drop-outs und Compliance der Phytotherapeutikastudien .....	44
Tabelle 17:	Relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Akupunkturstudien .....	46
Tabelle 18:	Studiendauer, Patientenzahl, Drop-outs und Compliance der Akupunkturstudien .....	47
Tabelle 19:	Charakteristika der Populationen der Phytotherapeutikastudien (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung) .....	47
Tabelle 20:	Charakteristika der Populationen der Akupunkturstudien (Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung) .....	48
Tabelle 21:	Wirkstoffe, Skalen und Veränderungen, P-Werte in den Phytotherapeutikastudien .....	49
Tabelle 22:	Skalen und Veränderungen in den Akupunkturstudien .....	51
Tabelle 23:	Beurteilung der Qualität der Phytotherapeutikastudien .....	52
Tabelle 24:	Beurteilung der Qualität der Akupunkturstudien .....	53
Tabelle 25:	Literaturrecherche .....	64

### Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flussdiagramm der Selektionsschritte inklusive Anzahl der Literaturstellen .....	27
--------------	--	----

## Abkürzungsverzeichnis

AMED	Allied and Complementary Medicine Database (Datenbank)
ACUFLASH	Acupuncture on hot flush among menopausal women (Studie)
ANCOVA	Kovarianzanalyse
AnimAlt-ZEBET	Alternativmethoden zu Tierversuchen – Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (Datenbank)
ANOVA	Varianzanalyse
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the curve
BDI	Beck Depressionsinventar
Bew.	Bewertet
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BIOSIS	Biosciences Information Service (Datenbank)
BKI	Blatt-Kupperman-Index
BMI	Body-Mass-Index
CAB Abstracts	Commonwealth Agricultural Bureaux Abstracts (Datenbank)
CAM	Komplementär- und Alternativmedizin, engl.: Complementary and Alternative Medicine
CCMed	Current Contents Medizin (Datenbank)
CGRP	Calcitonin-Genverwandte Peptide, engl.: Calcitonin Gene-Related Peptide
Cochrane Library – CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews (Datenbank)
Cochrane Library – Central	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Datenbank)
Cr	Kreatinin
CT	Computertomografie
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DDD	Definierte Tagesdosis, engl.: Defined Daily Dose
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMTS	Delayed Matching To Sample
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 Edition
EMBASE	Excerpta Medica Database (Datenbank)
ETHMED	Ethik in der Medizin (Datenbank)
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
FZP	Fallzahlplanung
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMS	German Medical Science
GMS Meetings	German Medical Science über Inhalte wissenschaftlicher medizinischer Tagungen (Datenbank)

**Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung**

HADS	Krankenhaus-Angst-und-Depressionenskala, engl.: Hospital Anxiety and Depression Scale
HDL	High Density Lipoprotein
HECLINET	Health Care Literature Information Network (Datenbank)
HFRDI-Skala	Hot Flash Related Daily Interference Scale
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität, engl.: Health Related Quality of Life
HT	Hormontherapie
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, engl.: International Classification of Diseases 10. Version
IDED	Intra extra dimensional shift
IPA	International Pharmaceutical Abstracts (Datenbank)
IQ	Intelligenzquotient
ISTP/ISSHP	Index to Scientific and Technical Proceedings/Index to Social Sciences and Humanities Proceedings (Datenbank)
ISTPB	Index to Scientific and Technical Proceedings and Books (Datenbank)
ITT	Intention-to-treat
IU	Internationale Einheit, engl.: International Unit
K. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LOCF	Der letzte von einem Patienten vorliegende Wert wird für die Auswertung verwendet, engl.: Last Observation Carried Forward
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse, engl.: Multivariate analysis of variance
MEDIKAT	Datenbank der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Datenbank)
MENQOL	Menopausenspezifischer Lebensqualitätsfragebogen, engl.: Menopause-specific Quality of Life Questionnaire
MeSH	Medical Subject Heading
MI	Maturationsindex
MRS II	Menopause Ratingskala II
MSQoL	Multiple Sklerose spezifischer Lebensqualitätsfragebogen, engl.: Multiple Sclerosis Quality of Life
MW	Mittelwert
NART	Nationaler Erwachsenenlesetest, engl.: National adult reading test
NCCAM	National Center for Complementary and Alternative Medicine
NCSS	Statistical Analysis and Graphics Software for Windows
NHS-CRD-DARE	National Health Service-Centre for Reviews and Dissemination-Database of Abstracts of Review of Effects (Datenbank)
NHS-CRD-HTA	National Health Service-Centre for Reviews and Dissemination-Health Technology Assessment Database (Datenbank)
NHS-EED	National Health Service-Centre for Reviews and Dissemination-Economic Evaluation Database (Datenbank)
NPY	Neuropeptid Y
NW	Nebenwirkung
NS	Nicht-signifikant

### Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

OTC	Rezeptfreie Präparate, engl.: Over-the-counter
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PP	Per Protocol
PSQI	Pittsburgher Schlafqualitätsindex
QLS <sup>M</sup>	Questionnaire on Life Satisfaction Moduls
QoL	Lebensqualität, engl.: Quality of Life
RANOVA	Wiederholte Varianzanalyse
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SciSearch	Science Search (Datenbank)
SD	Standardabweichung, engl.: Standard deviation
SE	Standardfehler, engl.: Standard error
SDS	Zung Depressionsskala, engl.: Zung's Self Rating Depression Scale
SF-36	Short Form of 36 questions
SHIP	Study of Health in Pomerania
SOMED	Sozialmedizin (Datenbank)
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, engl.: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TC	Total Cholesterin
TCM	Traditionelle chinesische Medizin
TG	Triglyceride
TLC	Therapeutische Lebensstilveränderung, engl.: Therapeutic Lifestyle Change
TSH	Schilddrüsen stimulierendes Hormon
VAS	Visuelle Analogskala
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WHI	Women's Health Initiative (Studie)
WHO	World Health Organisation
WHQ	Women's Health Questionnaire
WISDOM	Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (Studie)

### Glossar

Absolute Risikodifferenz	Das einer Exposition (z. B. einen Risikofaktor) zuschreibbare Risiko.
Activin	Hormonrezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität.
Akupressur	Stimulation einzelner Punkte am Körper bzw. Leitbahnen durch Druck.
Akupunktur	Stimulation einzelner Körperpunkte bzw. Leitbahnen mittels dünner Akupunkturnadeln.
Allokationssequenz	Verteilungsabfolge.
Alternativ- und Komplementärmedizin (CAM)	Gruppe unterschiedlicher medizinischer Systeme, Praktiken und Produkte, die nicht zur konventionellen Medizin zählen.
Amenorrhoe	Ausbleiben der Regelblutung.
Asymptomatisch	Ohne Symptome.
Ayurveda	Traditionelle indische Lebensweise und Heilkunst (Wissenschaft vom Leben).

**Glossar – Fortsetzung**

Blatt-Kupperman-Index (BKI)	Skala zur Messung von Wechseljahresbeschwerden.
Body-Mass-Index (BMI)	Bewertung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m <sup>2</sup> ); wird zur Definition von Normal-, Über- und Untergewicht verwendet.
Chiropraktik	Auf Handgrifftechniken beruhende Behandlungsmethode.
Chronische Krankheit	Langwierige, nicht-heilbare Krankheit.
Compliance	Die Einhaltung von Therapieanweisungen des Arztes oder Behandlers durch die Patienten (z. B. zur Medikamenteneinnahme).
Concealment	Verdeckte Zuteilung zu den jeweiligen Studienarmen.
Coumestane	Chemische Verbindung, zugehörig zu Klasse der Phytoöstrogene.
Cross-over-Design	Wechsel der Interventions- und Kontrollgruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT).
Demenz	Erkrankung, die mit kognitivem Abbau und einer Persönlichkeitsveränderung einhergeht.
Depression	Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch eine niedergedrückte Stimmungslage und diverse Störungen.
Deskriptive Studien	Beschreibende Studien.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	Fachgesellschaft für den Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe.
Drop-outs	Patienten, die eine Studie vorzeitig abbrechen.
Dysfunktion	Eingeschränkte Funktionsweise (beispielsweise eines Organs).
Elektrotherapie	Therapeutisches Verfahren, bei dem mittels elektrischen Stroms eine Symptomverbesserung erzielt werden soll.
Endogen	Durch innere Ursachen bedingt.
Endokrinologisch	Die innere Sekretion der Hormone betreffend.
Evidenz	Beste gegenwärtiger wissenschaftlicher Erkenntnisstand.
Exogen	Durch äußere Ursachen bedingt.
Fachgesellschaften	Interessensvertretungen für bestimmte Themengebiete.
Feldenkrais	Körperzentrierte Lernmethode.
Four-/Five-move Problem	Kognitiver Test bei dem von einer Datenverarbeitungsanlage vorgegebene Bewegungen von der Testperson nachgezeichnet werden sollen (zwei bis fünf Bewegungen).
Follikel stimulierendes Hormon (FSH)	Hypophysenhormon, das die Funktion der Eierstöcke, insbesondere die Follikelreifung, steuert.
Geschlechtsreife Gestagene	Zeitraum der Zeugungs- bzw. Empfängnisbereitschaft. Ovarialhormone der zweiten Zyklushälfte, z. B. Progesteron. Häufiges Zusammenwirken mit Östrogen und weiteren Hormonen.
Granulosazelle	Epithelzelle in einem Ovarialfollikel.
Greene Klimakteriumskala	Skala zur Messung von Wechseljahresbeschwerden.
Homöopathie	Besondere Therapierichtung gemäß Sozialgesetzbuch V (SGB V), bei der nach dem Ähnlichkeitsprinzip verdünnte Substanzen eingesetzt werden, die bei höherer Dosierung Symptome hervorrufen würden, an denen der Patient leidet.

**Glossar – Fortsetzung**

Hormontherapie (HT)	Behandlung mit Hormonen.
Hüftfraktur	Bruch des Oberschenkelhalses.
Hydrotherapie	Therapeutische Anwendung von Wasser.
Hysterektomie	Entfernung der Gebärmutter.
Inhibin	Proteohormon, reguliert die Freisetzung von Follikel stimulierenden Hormonen (FSH).
Invasiv	In Gewebe eindringend.
Isoflavone	Chemische Substanz, zugehörig zur Klasse der sogenannten Phytoöstrogene.
Kardiale Probleme	Das Herz bzw. die Herzfunktion betreffende Probleme.
Kardinalsymptom	Haupt- bzw. Leitsymptom.
Kardiovaskuläres Ereignis	Unerwünschte Ereignisse, die das Herz und das Gefäßsystem betreffen.
Klimakterium	Wechseljahre.
Kolonkarzinom	Krebs im Bereich des Dickdarms.
Komplementär	Sich gegenseitig ergänzend.
Komorbidität	Weitere Erkrankungen neben einer definierten Grunderkrankung.
Konfidenzintervall (KI), Synonym: Vertrauensbereich	Wertebereich, der mit einer zuvor festgelegten Wahrscheinlichkeit (meist 95 %) den wahren Wert einschließt.
Konsensusempfehlung	Eine Empfehlung, die aufgrund einer Übereinkunft von Experten ausgesprochen wurde.
Kontraindikation	Ein Grund, der gegen die Verordnung eines Arzneimittels, einer Behandlungsmethode oder gegen eine besondere Form der Diagnostik spricht.
Koronare Herzkrankheit	Eine Krankheit, die die Koronararterien des Herzens (Herzkranzgefäße) betrifft.
Krankenhaus-Angst- und-Depressionen- skala (HADS)	Selbstbeurteilungsverfahren zu je sieben Angst- und Depressionsitems.
Krebs	Umgangssprachliches Wort für eine bösartige Tumorerkrankung.
Lignane	Stoffgruppe, zugehörig zu Klasse der sogenannten Phytoöstrogene.
Lungenembolie	Verschluss oder teilweise Blockierung einer Lungenarterie durch einen Pfropf (meist aus einem Blutgerinnsel bestehend).
Luteinisierendes Hormon (LH)	Hypophysenhormon, das die Funktion der Eierstöcke steuert und in der Regel den Eisprung auslöst.
Malabsorptions- syndrom	Spektrum von Erkrankungen, die zu gestörter Substrataufnahme im Darm führen.
Manipulative und körperbasierte Verfahren	Alternative Verfahren mit einem Fokus auf Körperstrukturen und -systeme.
Maturationsindex	Spiegelbild der Zellreifung.
Medical Subject Headings (MeSH)	Funktion innerhalb einer Literaturodatenbank, mittels derer ein vorgegebenes Schlagwort mit verschiedenen Unterkategorien automatisch verknüpft wird.
Medizinische Systeme	Medizinische Konzepte und Lehren.
Melancholie	Schwermütige Stimmungslage.
Menopause	Zeitpunkt der letzten spontanen Monatsblutung.
Menopause Ratingskala (MRS II)	Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen in den Wechseljahren.

**Glossar – Fortsetzung**

Metaanalyse	Systematische Zusammenfassung von Studienergebnissen und deren statistische Auswertung.
Metabolismus	Stoffwechsel: Umwandlung verschiedener Stoffe in andere.
Mind-Body-Verfahren	Alternative Verfahren mit einem Fokus auf die Interaktion zwischen Gehirn, Geist, Körper und Verhalten.
Moxibustion	Vorgang der Erwärmung von speziellen Punkten des Körpers.
National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)	Haupteinrichtung der Regierung der Vereinigten Staaten von Amerika für die wissenschaftliche Forschung zu unterschiedlichen medizinischen Bereichen, Gesundheitssystemen und Praktiken, die noch nicht als Teil der konventionellen Medizin anerkannt sind.
Naturheilkunde	Heilverfahren, das natürliche Mittel und Methoden einsetzt.
Neuraltherapie	Nach Huneke eine Regulationstherapie, die die Injektion von Lokalanästhetika zur Diagnostik und Therapie benutzt.
Oophorektomie, Ovarektomie	Entfernung der Eierstöcke.
Operationalisierung	Messbarmachung von komplexeren Konstrukten/Sachverhalten durch die Aufteilung in mehrere Einzelaspekte.
Osteopathie	Manuelle Therapiemethode.
Osteoporose	Abnahme der Knochenmasse, wodurch das Risiko für Knochenbrüche steigt.
Östradiol	Bedeutendstes weibliches Geschlechtshormon, das zu den Östrogenen gehört.
Östrogene	Weibliche Geschlechtshormone, die vorwiegend im Ovar gebildet werden.
Ovarien	Eierstöcke.
Palpitation	Herzschlag, der vom Patienten als ungewöhnlich schnell, kräftig oder unregelmäßig wahrgenommen wird.
Partus	Geburt.
Patientenrelevante Endpunkte	Endpunkte in Studien, die subjektiv für den Patienten von Bedeutung sind (Ereignisse, Tod, Lebensqualität).
Penetrieren	Durchdringen, eindringen.
Perimenopause	Zeitraum vom Beginn der ersten biologischen, endokrinologischen und klinischen Veränderungen vor der Menopause bis zu einem Jahr danach.
Phonetisch	Lautlich.
Phytoöstrogene	Sekundäre Pflanzenschutzstoffe, die im menschlichen Körper mit dem Östrogenrezeptor interagieren und teils agonistische, teils antagonistische Wirkungen haben.
Phytopharmaka	Pflanzliche Arzneimittel der besonderen Therapierichtung Phytotherapie (Sozialgesetzbuch V [SGB V]).
Pilates	Bestimmte Art körperlicher Übungen.
Placebo	Präparat ohne Wirkstoff.
Placebogruppe	Patientengruppe, die ein Placebo erhält.
Postmenopause	Zeitraum nach der Menopause.
Prädiktoren	Parameter mit Vorhersagekraft.
Prämenopause	Die gesamte reproduktive Phase der Frau vor der Menopause.
Prävalenz	Krankheitshäufigkeit in einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt.
Probiotika	Lebende Mikroorganismen mit einem, über die Grundernährung hinausgehenden Nutzen für die Gesundheit.
Progesteron	Weibliches Geschlechtshormon, das nach dem Eisprung, d. h. nur in der zweiten Zyklushälfte vorhanden ist.
Progressive Muskelrelaxation (PMR)	Entspannung, die hervorgerufen wird durch einen bewussten Wechsel von An- und Entspannung der Muskulatur.

**Glossar – Fortsetzung**

Prospektive Kohortenstudie	Studiendesign, nach dem die Studienteilnehmer nach dem Status „Exponierte“ und „Nicht-Exponierte“ ausgewählt und über eine definierte Zeitspanne beobachtet werden. Ziel ist es zu ermitteln, welche Patienten an einer bestimmten Krankheit erkranken und welche nicht.
Psychologisch Psychometrie	Die Psyche betreffend. Messverfahren, die im Bereich der Psychologie zur Anwendung kommen.
Randomisierung	Zufallsauswahl/-verteilung.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Eine Studie, bei der die Zuteilung von Personen zur Interventions- oder Kontrollgruppe nach dem Zufallsprinzip erfolgt.
Reiki	Japanisches Entspannungs- und Heilverfahren, bei dem Energien von einer Person auf eine andere übertragen werden sollen.
Relatives Risiko (RR)	Effektschätzer für das Risiko z. B. einer Erkrankung im Vergleich zweier Gruppen.
Reliabilität	Maß für die Genauigkeit und Verlässlichkeit eines Messinstruments.
Reproduktiv	Nachbildend, wiederersetzend.
Rezeptor	Zellbestandteil, der die Wirkung von Hormonen vermittelt.
Rheuma	Entzündliche Erkrankungen, hauptsächlich des Bewegungsapparats, die nicht durch Verletzungen oder Tumoren verursacht wurden.
Selbstmedikation	Medikament/e, das/die sich Patienten selbst beschaffen und/oder verabreichen.
Setting	Kontext, in dem beispielsweise eine Studie oder Therapie stattfindet.
Signifikanz	Die Wahrscheinlichkeit, dass die zu beobachteten Unterschiede nicht zufällig entstanden sind.
Somatisch	Den Körper betreffend.
Sozioökonomischer Status	Einteilung der Bevölkerung in verschiedene Statusgruppen, determiniert durch Aspekte wie z. B. Einkommen, Schulbildung oder berufliche Position.
Studienpopulation	Studienteilnehmer.
Supplementation	Unterstützung bzw. Ergänzung.
Systematisches Review	Systematische Zusammenfassung von Studienergebnissen.
Tertiärprävention	Prävention zur Vermeidung von Folgeerkrankungen oder dem Fortschreiten einer Erkrankung.
Transkutane elektrische Nervenstimulation	Therapieform aus der physikalischen Therapie, die durch Reizstrom Schmerzen behandelt.
Trazodon	Arzneimittel mit antidepressiver Wirkung.
Validität	Das Gütekriterium der Gültigkeit einer Meßmethode, die über die Messgenauigkeit eines Tests im Hinblick auf ein Kriterium Aussagen macht.
Vasomotorik	Kontrolle der Weit- und Engstellung der Blutgefäße durch Einwirkung von Nervenimpulsen auf die Muskulatur der Gefäßwand.
Verum	Wirkstoffhaltiges Medikament, Gegenteil des Placebos.
Visuelle Analogskala (VAS)	Skala zur Messung subjektiver Zustände, z. B. Schmerz.
Women's Health Questionnaire (WHQ)	Skala zur Messung von Wechseljahresbeschwerden und Lebensqualität.



## Zusammenfassung

### Hintergrund

Als Wechseljahre wird der Übergang von der reproduktiven Phase der Frau zur nicht-reproduktiven beschrieben. Insbesondere in der Peri- und Postmenopause können Beschwerden aufgrund des sich veränderten Hormonspiegels auftreten. Aktuell wird die Hormontherapie wegen der mit dieser verbundenen Risiken nur noch zur kurzfristigen Behandlung akuter vasomotorischer Symptome empfohlen. Von den betroffenen Frauen werden alternative und komplementäre Heilmethoden eingesetzt.

### Forschungsfrage

Im vorliegenden Health Technology Assessment (HTA) sollen die Effektivität und Kosteneffektivität alternativer Behandlungsmethoden von postmenopausalen Wechseljahresbeschwerden in Deutschland hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Verringerung der Symptomatik, Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sowie Verbesserung der Lebensqualität bewertet werden.

### Methodik

In 33 relevanten Datenbanken wird im September 2010 eine systematische Literatursuche durchgeführt. Gefundene und relevante Literaturstellen werden gemäß vorab definierter Kriterien selektiert. Die Daten der Literaturstellen werden gezielt herausgesucht, bewertet und zusammenfassend beurteilt.

### Ergebnisse

Aus der systematischen Recherche werden 22 Studien, davon 15 Primärstudien und ein Review zur Bewertung der Effektivität identifiziert.

Hochdosiertes isoliertes Genistein reduziert die Anzahl/Schwere von Hitzewallungen, während niedrig dosiertes Genistein keinen signifikanten Effekt zeigt. Die Gabe von Isoflavonextrakten, die Genistein, Daidzein, Glycitein in unterschiedlicher Zusammensetzung enthalten, hat keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten oder vaginale Trockenheit. Traubensilberkerzen- und Hopfenextrakt führen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit bei postmenopausalen Beschwerden, sodass keine abschließende Aussage zur Effektivität getroffen werden kann. Die Kombination von Isoflavonen, Traubensilberkerze, Mönchspfeffer, Baldrian und Vitamin E hat eine positive Wirkung auf postmenopausale Symptome. Ginkgo biloba zeigt keinen signifikanten Effekt auf postmenopausale Symptome und eine kognitive Verbesserung mit Ausnahme der mentalen Flexibilität. Akupunktur hat einen signifikanten Einfluss auf Hitzewallungen, insbesondere auf deren Schweregrad.

### Diskussion/Schlussfolgerung

Aufgrund der qualitativen Mängel (Concealment, Randomisierung, Fallzahlplanung) der eingeschlossenen Studien und der begrenzten Anzahl an Studien kann keine abschließende zusammenfassende Bewertung zur Wirksamkeit alternativer Heilmethoden gegeben werden. Die Verallgemeinerbarkeit des vorliegenden HTA wird durch die Beschränkung auf postmenopausale Frauen reduziert.



## **Abstract**

### **Background**

Menopause is described as the transition from the reproductive phase of a women to the non reproductive. Changes in hormone levels might lead to complaints and health consequences especially during peri- and postmenopause. Hormone therapy has a potential damaging health risk profile and is recommended for temporal limited therapy for acute vasomotor symptoms only.

### **Objective**

The present HTA-report aims to assess the effectiveness and the cost-effectiveness of alternative treatment methods for women with postmenopausal symptoms in Germany regarding patient relevant endpoints (reduction of symptoms and frequency of adverse events and improvement of quality of life.)

### **Methods**

A systematic literature search was carried out in 33 relevant databases in September 2010. Citations were selected according to pre-defined criteria and were extracted and evaluated.

### **Results**

In the systematic research 22 studies are identified for the effectiveness evaluation, 22 primary studies and one review.

High doses of isolated genistein reduce the frequency/intensity of hot flashes while low doses of genistein show no significant effect. Intake of isoflavone extract such as genistein, daidzein, glycitein in various combinations does not have an effect on improvement of cognitive function or vaginal dryness. The effect of black cohosh and hop extract for menopausal complaints cannot be determined since results are heterogenous. The combination of isoflavone, black cohosh, monk's pepper, valerian and vitamin E has a positive effect on menopause symptoms. Ginkgo biloba shows no significant effect on menopause symptoms and cognitive improvement beside mental flexibility. Acupuncture has a significant influence on hot flashes especially in severe cases.

### **Discussion/Conclusion**

No final statement can be drawn regarding the effectiveness of alternative treatment methods due to qualitative shortcomings of included studies and a general limited availability of studies in this field. Furthermore, the generalization of the present HTA is limited due to the inclusion of only postmenopausal women.



## Kurzfassung

### Gesundheitspolitischer Hintergrund

Wechseljahresbeschwerden sind eine häufige Begleiterscheinung während der Wechseljahre, einer Phase, die den Übergang von der reproduktiven zur nicht-reproduktiven Phase der Frau darstellt. Zentrales Ereignis ist die Menopause (letzte Menstruation), die in Deutschland durchschnittlich mit 51 Jahren auftritt. In der Gruppe der über 50-Jährigen finden sich etwa 18 Mio. postmenopausale Frauen.

Wechseljahresbeschwerden sind durch hormonelle Veränderungen bedingt und führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Frauen. Eine mögliche Therapieoption steht mit der Hormontherapie (Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate) zur Verfügung. Allerdings wird die hormonelle Therapie nur noch eingeschränkt zur kurzfristigen Behandlung vasomotorischer Symptome (Hitzewallungen, aufsteigende Hitze, Schweißausbrüche) aufgrund des erhöhten gesundheitlichen Risikos (u. a. Brustkrebs, Lungenembolie und Demenz) empfohlen. Gleichzeitig steigen der Bedarf und das Interesse für alternative Therapiemöglichkeiten, wie pflanzliche Arznei- und Nahrungsergänzungsmittel. Bislang gibt es allerdings nur wenige Evidenz zu Wirksamkeit, Anwendungshäufigkeit und möglichen Kosten alternativer Therapieverfahren.

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Als Wechseljahre (Klimakterium) wird ein natürlicher Lebensabschnitt, der den Übergang von der reproduktiven Phase im Leben der Frau zur nicht-reproduktiven umfasst, bezeichnet. In diesem Zeitraum, der zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr beginnt, finden hormonelle Veränderungen im weiblichen Körper durch die verminderte Produktion von Östrogenen (weibliche Geschlechtshormone) statt. Das zentrale Ereignis der Wechseljahre ist die Menopause (letzte Menstruation).

Die hormonelle Umstellung, insbesondere der Östrogenmangel, führen bei zwei Drittel der Frauen in Deutschland zu mäßigen bis starken Wechseljahresbeschwerden (10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10)-Kodierung N95. Klimakterische Störungen). Diese Beschwerden sind zwar nicht lebensbedrohlich, können allerdings die Lebensqualität der Patientinnen erheblich einschränken. Zu den Hauptbeschwerden zählen vasomotorische Symptome und vaginale Beschwerden (v. a. Trockenheit), außerdem können Herzbeschwerden/-rasen, depressive Verstimmungen und Schlafstörungen auftreten.

Eine mögliche Therapieoption ist die Hormontherapie (Östrogen und Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate). Die Hormontherapie wird allerdings aufgrund potenzieller Gesundheitsrisiken (u. a. erhöhtes Brustkrebsrisiko, kardiovaskuläre Ereignisse, Demenz) in Deutschland nur noch zur kurzzeitigen Einnahme empfohlen. Trotz eines rückläufigen Verbrauchs von Hormonpräparaten um 64 % im Zeitraum 1999 bis 2007 beliefen sich die Kosten für Therapien und verschreibungspflichtige Medikamente 2007 auf 296 Mio. Euro für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV).

Bislang fehlen in den aktuellen Leitlinien in Deutschland Empfehlungen zu wirksamen und sicheren Alternativen zur Hormontherapie. Nichtsdestotrotz verwenden 15 bis 17 % der postmenopausalen Frauen mit Wechseljahresbeschwerden – abhängig vom ethnischen Hintergrund, Bildungsniveau und ärztlicher Beratung – alternative Heilmethoden (z. B. Naturprodukte, Mind-Body-Verfahren, Akupunktur). Am häufigsten werden Phytotherapeutika (Medikamente aus Pflanzen, z. B. Leinsamen, Rotklee, Johanniskraut, Hopfen, Traubensilberkerze, Ginkgo), die als Tee, über die Nahrung oder als Nahrungsergänzungsmittel aufgenommen werden, in Selbstmedikation bei Frauen mit postmenopausalen Beschwerden eingenommen. Die Kosten alternativer Behandlungsmethoden werden bislang gar nicht oder nur teilweise erstattet. In der Regel trägt die Patientin die anfallenden Kosten.

### Forschungsfragen

Ziel des vorliegenden HTA-Berichts (HTA = Health Technology Assessment) ist die Bewertung der Effektivität und Kosteneffektivität alternativer Behandlungsmethoden von Wechseljahresbeschwerden bei postmenopausalen Frauen in Deutschland.

Fragestellungen zur medizinischen Effektivität sind:

1. Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zu keiner Intervention dar?
2. Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zueinander dar?
3. Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zu einer Hormontherapie dar?
4. Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden bezüglich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei postmenopausalen Beschwerden im Vergleich zu keiner Intervention dar?

Als weitere Fragestellungen werden ökonomische, ethische, soziale und juristische Aspekte bei der Anwendung alternativer Heilmethoden thematisiert.

## Methodik

In 33 relevanten Literaturdatenbanken wird im September 2010 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Relevante Literaturstellen werden entsprechend vorab festgelegter Kriterien von zwei unabhängig voneinander Personen gemäß der Methoden der evidenzbasierten Medizin ausgewertet. Berücksichtigt werden Literaturstellen der letzten fünf Jahre ohne sprachliche Eingrenzung.

## Ergebnisse

Insgesamt werden 22 Primärstudien zur medizinischen Effektivität eingeschlossen. 15 davon befassen sich mit der Behandlung postmenopausaler Beschwerden mittels Phytotherapeutika, davon untersuchen zwei Studien die Wirkung von Traubensilberkerzenextrakt, eine Studie die Wirkung von Ginkgoextrakt und zwei weitere Studien die Wirkung von Hopfenextrakt. Sechs Publikationen berichten Ergebnisse einer Akupunkturbehandlung, ein Review thematisiert die Effektivität von Sojaiso-flavonenextrakten in Abhängigkeit vom Genisteingehalt bei der Behandlung von Hitzewallungen. Vier Publikationen zur Akupunktur stammen aus der Acupuncture on hot flush among menopausal women (ACUFLASH)-Studie, die beiden anderen Publikationen aus einer weiteren Studie, die jeweils zusammenfassend berichtet werden. Die Studien zu den isoflavonhaltigen Präparaten und den anderen Phytotherapeutika sind ausschließlich randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT), sechs der Studien verwenden ein Cross-over-Design.

Endpunkte in den Studien sind die Veränderung der Lebensqualität, Stärke und Intensität von Hitzewallungen, kognitive Veränderungen, Angst und Depressionen. Nebenwirkungen werden in sechs Studien erfasst.

- Es liegt Evidenz aus zwei Studien und einem systematischen Review vor, dass hoch dosiertes isoliertes Genistein Hitzewallungen reduzieren kann, während niedrig dosiertes Genistein keinen signifikanten Effekt zeigt.
- Studien zu Isoflavonextrakten, die Genistein, Daidzein, Glycitein in unterschiedlicher Zusammensetzung untersuchen, weisen keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten oder vaginale Trockenheit nach.
- Studien zur Gabe von Traubensilberkerzenextrakten kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit bei postmenopausalen Beschwerden, sodass keine abschließende Aussage getroffen werden kann.
- Die kombinierte Gabe von Isoflavonen, Traubensilberkerze, Mönchspfeffer, Baldrian und Vitamin E zeigt in einer Studie die Besserung postmenopausaler Symptome.
- Ginkgo biloba hat keinen signifikanten Effekt auf postmenopausale Symptome und kognitive Verbesserungen, mit Ausnahme der mentalen Flexibilität.
- Die Gabe von Hopfenextrakten führt zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit bei postmenopausalen Beschwerden, sodass keine abschließende Aussage getroffen werden kann.

- In zwei Akupunkturstudien wird eine signifikante Besserung der Hitzewallungen, insbesondere deren Schweregrad gezeigt.

Ein systematischer Review wurde identifiziert, der die Effektivität von Sojaflavonextrakten in Abhängigkeit vom Genisteingehalt bei der Behandlung von Hitzewallungen in der Menopause thematisierte. Keine der eingeschlossenen Studien des Reviews wurde als Primärstudie eingeschlossen, da die Studien zwischen 2003 und 2004 veröffentlicht wurden und damit außerhalb des Zeitraums des vorliegenden HTA liegen.

Zur Beantwortung der Fragestellungen zur Effektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zueinander bzw. im Vergleich zur Hormontherapie wird keine Studie identifiziert.

Es werden keine Studien zu ökonomischen, ethischen, sozialen und juristischen Aspekten bei der Anwendung alternativer Heilmethoden sowie zu möglichen Auswirkungen der fehlenden GKV-Finanzierung auf die Inanspruchnahme alternativer Heilmethoden gefunden.

## Diskussion

Wechseljahresbeschwerden sind aufgrund ihrer Häufigkeit in der entsprechenden Altersgruppe und der damit verbundenen Einschränkung in der Lebensqualität der Patientinnen ein gesundheitspolitisch und medizinisch relevantes Thema. Vor dem Hintergrund, dass Hormonpräparate wegen möglicher gesundheitlicher Risiken nur kurzfristig gegeben werden, besteht große Unsicherheit bei den betroffenen Patientinnen sowie Bedarf und wachsendes Interesse an alternativen Heilmethoden.

Die in die Auswertung aufgenommenen RCT weisen zahlreiche Qualitätsmängel im Concealment/Randomisierung, der Fallzahlplanung und der Verblindung auf, die bis zur Herabsetzung des Evidenzlevels einzelner Studien durch die Autoren des vorliegenden HTA führen.

Eine wesentliche Limitation des vorliegenden HTA liegt in der Beschränkung der Fragestellung auf postmenopausale Frauen, eine Entscheidung, die aufgrund limitierter finanzieller und personeller Ressourcen getroffen wurde. Studien zeigen, dass der Therapiebedarf an alternativen Heilmethoden vor allem bei prä- und perimenopausalen Frauen hoch ist und mit steigendem Alter abnimmt. Durch den Ausschluss der prä- und perimenopausalen Frauen ist die Aussagekraft des vorliegenden HTA auf die Population der postmenopausalen Patientinnen eingeschränkt.

Durch den Einschluss zahlreicher alternativer Heilmethoden, unterschiedlicher Endpunkte und Skalen ist die Vergleichbarkeit der Studien untereinander nicht möglich. Zusammenfassende Aussagen zur Wirksamkeit alternativer Heilmethoden können daher nicht getroffen werden. Weitere alternative Heilmethoden (z. B. Entspannungstechniken) wurden zwar in der Literaturrecherche identifiziert, erfüllten allerdings nicht die Kriterien für eine mögliche Aufnahme und Bewertung im vorliegenden HTA.

## Schlussfolgerung und Empfehlung

Die Aufarbeitung zur Evidenz alternativer Behandlungsmöglichkeiten bei Wechseljahresbeschwerden sind aufgrund der Häufigkeit von diesen Beschwerden, die zu Einschränkungen in der Lebensqualität führen, und aufgrund der weit verbreiteten Anwendung solcher Verfahren trotz fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit wichtig. Allerdings lässt die Heterogenität der eingeschlossenen Studien und die generell limitierte Anzahl an Studien derzeit keine zusammenfassende Schlussfolgerung zur Wirksamkeit von Isoflavonen und Akupunktur zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden bei postmenopausalen Frauen zu. Aus Sicht des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) sind gesundheitliche Risiken von Nahrungsergänzungsmitteln mit Isoflavonen für Frauen in und nach den Wechseljahren bei geringer Wahrscheinlichkeit möglich. Weitere methodisch hochwertige Studien sind aufgrund des großen Interesses an alternativen Therapiemöglichkeiten bei Wechseljahresbeschwerden wünschenswert und notwendig.



## Summary

### Health policy background

Menopausal symptoms are common in menopause, a phase describing the transition from the reproductive to the non-reproductive phase in a woman's life. Key event is the last menstruation which occurs in Germany on average at age 51 years. Approximately 18 Millionen postmenopausal women in the age group 50 and above live in Germany.

Hormonal changes cause menopausal symptoms which may result in a decreased quality of life. Hormone therapy (estrogen/progestogen combination products) is one, but temporally limited option due to increased health risks (growing risk of breast cancer, pulmonary embolism, and dementia). At the same time, there is increasing interest and need for alternative treatment methods including phytotherapeutics. However, the evidence is limited with regard to the effectiveness, the clinical use and the costs of alternative treatment methods.

### Scientific background

Menopausal transition is a natural part of a woman's life, describing the transition from the reproductive to the non-reproductive phase. This period starts between age of 40 and 50 and is characterized by the reduction of estrogen levels (female hormones). Key event is the last menstruation. The hormonal conversion, especially the lack of estrogens, leads to moderate or severe menopausal symptoms (ICD-10 code N95. Climacteric disturbances) in two thirds of women. These menopausal symptoms are not life-threatening, but may reduce quality of life considerably. Main complaints are vasomotor and vaginal symptoms, accompanied by heart complaints, depressive episodes and sleep problems.

Hormone therapy as one effective treatment option is recommended in Germany only for temporal use due to its potential health risks (increased risk for breast cancer, cardiovascular diseases, dementia).

Use of hormone therapy decreased by 64 % between 1999 and 2007, but costs for therapies and medical prescriptions still amount to up to 296 Millionen Euro for the Statutory Health Insurance (Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)). German guidelines lack alternatives to hormone therapy so far. Nonetheless, about 15 to 17 % of postmenopausal women with menopausal symptoms – influenced by ethnicity, education and medical consultation – use alternative treatment methods (e. g. natural products, mind-body-therapies, acupuncture). Phytotherapeutics (drugs made out of plants, e. g. linseeds, red clover, St. John's wort, hop or black cohosh) are most frequently used as tea, through nutrition or as food supplements. Costs for alternative treatment methods are not or only partially reimbursed. Normally, the patient pays the costs.

### Research questions

The aim of the present Health Technology Assessment (HTA) is to assess the effectiveness and cost-effectiveness of alternative therapeutic methods for menopausal symptoms in postmenopausal women in Germany.

Study questions regarding the clinical effectiveness are:

1. What is the effectiveness of alternative methods of treatment compared to no treatment in all women with postmenopausal symptoms?
2. Are there variations in the effectiveness of different alternative methods of treatments of postmenopausal symptoms?
3. What is the effectiveness of alternative methods of treatment of postmenopausal symptoms compared to hormone therapy?
4. What is the effectiveness of alternative treatment methods for the improvement of health-related quality of life in postmenopausal symptoms compared to no treatment at all?

Economic, ethical, social and legal aspects with respect to the use of alternative methods of treatment are addressed additionally.

## Methods

In September 2010, a systematic literature search was performed in 33 relevant databases. The identified citations are selected according to pre-defined criteria by two independent reviewers using methods of evidence-based medicine. Literature from previous five years is included and publication language is not considered a limitation.

## Results

22 studies fulfill the inclusion criteria (15 studies with use of phytotherapy, six with acupuncture and one systematic review). Most studies evaluate isoflavone-containing substances, two studies assess the effectiveness of black cohosh (*cimicifuga racemosa*), one study the effect of ginkgo, and two other studies assess the effectiveness of hop extract. Four acupuncture studies show results from the Acupuncture on hot flush among menopausal women (ACUFLASH)-study; the other two studies are from the same study too. Therefore, results are summarized and reported. All studies about isoflavone-containing (e. g. Daidzein, Genistein, red clover) and other phytotherapeutics are randomized controlled trials, six studies have a cross-over-design.

Endpoints are changes of quality of life, strengths and intensity of hot flush, cognitive changes, anxiety and depression. Adverse events are measured in six studies.

Two studies and one systematic review give evidence that high-dose isolated Genistein might reduce hot flush, whereas no effect was seen with low-dose genistein. Studies with Isoflavone combining Genistein, Daidzein, Glycetein do not show a significant effect on cognitive capability or vaginal dryness. Study results concerning black cohosh and hop extracts are heterogeneous, therefore, no conclusive evidence can be found. One study gives evidence that the combination of Isoflavones with black cohosh, hemp tree, valerian and vitamin E shows an improvement of postmenopausal symptoms. In one study Ginkgo bilboa has no significant effect on postmenopausal symptoms beside mental flexibility. Two studies report a significant improvement in hot flushes, especially in severity of hot flushes.

No study was identified to evaluate the effectiveness of alternative treatment methods compared to hormone therapy. Therefore, no scientific assessment is possible.

One systematic review is identified assessing the effectiveness of soya isoflavone extracts depending on the genistein content in the treatment of hot flushes. None of the included studies in the review was included as primary study, as all studies were published between 2003 and 2004 and are thus out of the period included of the present HTA.

No studies are identified which address economic, ethical, social oder legal aspects of alternative treatment methods or possible consequences of the absent funding by GKV and its possible impact of alternative treatment methods.

## Discussion

Menopausal symptoms are highly prevalent and due to their potential restriction in the quality of life a relevant healthcare policy and medical topic. Considering the fact that hormone preparations are only of limited temporal use, there is great uncertainty among respective patients as well as need and growing interest in alternative treatment methods.

All included RCT show multiple shortcomings in quality with regard to concealment/randomisation, sample size calculation and blinding, which led to the down-grading of the evidence level of some studies by the authors of the present HTA.

A considerable weakness of the present HTA is the restriction to postmenopausal women only. This decision was based on financial and personal resources. Studies show a high therapeutic need of alternative treatment methods especially in pre- and perimenopausal women because symptoms decrease with aging. The generalizability of the present HTA is reduced by excluding pre- and perimenopausal women.

Comparability between studies is limited due to inclusion of different alternative treatment methods, different end points and scales. A general statement regarding the effectiveness of alternative treatment methods cannot be drawn. Further alternative treatment methods (e. g. relaxation techniques) were identified in the literature search, but did not fulfill the inclusion criteria of the present HTA.

## **Conclusions/Recommendations**

The provision of alternative treatment methods in menopausal symptoms are relevant because the frequency of menopausal symptoms which can result in a reduction of life quality and the widespread use of alternative treatments despite missing data on their efficacy and safety.

No general statement about the effectiveness of isoflavones and acupuncture in the treatment of menopausal symptoms can be made due to the heterogeneity of the included studies and the generally limited number of studies.

Additionally, the German Office of Consumer Protection and Food Safety stated that the consumption of isolated or enriched isoflavones are with low probability a health risk.

Further research including high quality studies is needed regarding the high interest in alternative therapeutic methods in women with menopausal symptoms.



## Hauptdokument

### 1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Als Wechseljahre wird der Übergang von der reproduktiven Phase der Frau zur nicht-reproduktiven beschrieben<sup>57</sup>. Diese Zeit ist bei vielen Frauen durch Beschwerden und Folgeerscheinungen der sich verändernden Hormonspiegel geprägt<sup>53</sup>. Wechseljahresbeschwerden treten insbesondere in der Peri- und frühen Postmenopause auf. Letztere beginnt mit der letzten Menstruation und dauert das restliche Leben der Frau an<sup>53</sup>. In Deutschland beginnt die Postmenopause durchschnittlich mit 51 Jahren. In der entsprechenden Altersklasse der über 50-Jährigen leben in Deutschland aktuell ca. 18 Mio. Frauen<sup>56</sup>. Aufgrund der hohen Lebenserwartung befinden sich viele Frauen über 30 Jahre in der Postmenopause, wodurch dieser Phase eine wichtige Rolle zukommt. Insbesondere in der frühen Postmenopause leidet ein Drittel der Frauen an mäßigen oder starken Beschwerden<sup>58</sup>. Diese sind zwar nicht-lebensbedrohlich und in der Regel selbstlimitierend, führen aber bei den Betroffenen zu deutlichen Einbußen der Lebensqualität und sind daher häufig mit einem Behandlungswunsch verbunden.

In der Vergangenheit wurden zur Behandlung leichter und starker Wechseljahresbeschwerden bei peri- und postmenopausalen Frauen sowie zur Prävention von Folgeerkrankungen hormonelle Therapien in Form von Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten angewendet. Seit Mitte der 1990er-Jahre zeigten jedoch die Ergebnisse verschiedener Studien, wie die Women's Health Initiative (WHI)-Studie<sup>25, 28, 32</sup>, dass die Hormontherapie höhere Risiken als Nutzen aufweist, weshalb die Hormontherapie aktuell nur noch zur kurzfristigen Behandlung akuter vasomotorischer Symptome empfohlen wird. Dies spiegelt sich in einer rückläufigen Zahl von Verordnungen in der Indikationsgruppe „Sexualhormone“ mit 10,4 Mio. 2007 im Vergleich zu 18,9 Verordnungen 2002 zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wider<sup>56</sup>.

In diesem Zusammenhang wächst die Unsicherheit vieler Frauen bezüglich der Verwendung von Hormonpräparaten. Gleichzeitig steigt ihr Interesse an alternativen Therapiemöglichkeiten von Wechseljahresbeschwerden, wie beispielsweise pflanzlichen Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln, Entspannungstechniken oder ganzheitlichen Medizinsystemen. Aktuell existieren jedoch nur wenig evidente Informationen über die Wirksamkeit dieser alternativen Therapieverfahren. Ebenso gibt es nur wenige Informationen zur Anwendungshäufigkeit und den Kosten einzelner Methoden, zu deren Risiken sowie entsprechenden Therapieempfehlungen. Die Kosten alternativer Behandlungsmethoden werden bislang nicht oder nur teilweise erstattet. In der Regel trägt die Patientin die anfallenden Kosten.

## 2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1 Wechseljahre

#### 2.1.1 Definition und Klassifikation

Als Wechseljahre oder Klimakterium, wird der Übergang von der reproduktiven Phase im Leben der Frau zur nicht-reproduktiven beschrieben<sup>57</sup>. Dabei handelt es sich um einen natürlichen Lebensabschnitt und nicht um eine Erkrankung.

Ein zentrales Ereignis in den Wechseljahren ist die Menopause (Abbildung 1). Damit wird der Moment der letzten Blutung bezeichnet, der nur rückwirkend nach zwölf Monaten Amenorrhoe bestimmt werden kann. In Deutschland beträgt das Durchschnittsalter bei der Menopause 51 Jahre<sup>36</sup>. Die Zeit der Wechseljahre vor und nach der Menopause lässt sich in drei Phasen unterteilen: die Prä-, die Peri- und die Postmenopause.

Als Prämenopause wird die gesamte reproduktive Phase der Frau vor der Menopause bezeichnet. Die Menopause ist der Zeitpunkt der letzten Blutung. Im Anschluss an die Menopause folgt die Postmenopause, die bis zum Ende des Lebens der Frau dauert. Der Zeitraum vom Beginn der ersten biologischen, endokrinologischen und klinischen Veränderungen vor der Menopause bis zu einem Jahr danach wird als Perimenopause bezeichnet<sup>40, 53</sup>. Auch die Gesamtdauer der Perimenopause kann nur rückwirkend nach zwölf Monaten Amenorrhoe bestimmt werden.

#### 2.1.2 Epidemiologie

Der Eintritt der Wechseljahre kann sowohl einen natürlichen Ursprung haben, als auch künstlich eingeleitet werden, beispielsweise durch die operative Entfernung der Eierstöcke (Ovarektomie). Bei der Entfernung der Gebärmutter (Hysterektomie) ohne begleitende Ovarektomie kommt es in der Folge zu einer Amenorrhoe und zum Verlust der Gebärfähigkeit. Allerdings treten keine hormonellen Veränderungen und die typische Symptomatik auf. Natürlich bedingte Wechseljahre treten in Industrieländern zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr ein. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Menopause beträgt in Deutschland 51 Jahre<sup>36</sup>. Der genaue Beginn der hormonellen Veränderungen wird dabei durch unterschiedliche Faktoren, wie genetische Veranlagung, Nikotingenuss, Übergewicht oder Vorerkrankungen bestimmt<sup>36</sup>. Auch die Dauer der Anpassung an den niedrigeren Östrogenspiegel variiert zwischen den Frauen stark und kann zwischen einigen Monaten und Jahren andauern<sup>42</sup>. Die Dauer der Postmenopause verlängert sich mit steigender Lebenserwartung. Bei einer aktuellen Lebenserwartung von 82 Jahren für Frauen in Industrieländern dauert die Postmenopause im Durchschnitt über 30 Jahre<sup>21</sup>.

#### 2.1.3 Ätiologie

Die Wechseljahre sind durch den zunehmenden Verlust der generativen Funktion der Eierstöcke und der sich dadurch verändernden Relation der wichtigsten Hormonspiegel untereinander geprägt. Im vereinfachten Sinn sind hierfür sechs Hormone relevant, die sich drei Hormongruppen zuordnen lassen (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Für die Wechseljahre relevante Hormongruppen und Hormone sowie ihre Veränderung in den Wechseljahren**

Hormongruppe	Hormone	Veränderung in den Wechseljahren
Proteohormone	Activin	↓
	Inhibin	↓
Gonadotropine	Follikel stimulierendes Hormon	↑
	Luteinisierendes Hormon	↑
Steroidhormone	Östrogen	↓
	Progesteron	↓

Quelle: eigene Darstellung

Zu Beginn der reproduktiven Phase befinden sich im Körper einer Frau 300.000 bis 400.000 Follikel, die aus Eizelle, Granulosazelle und Bindegewebsschichten bestehen<sup>40</sup>. Während der reproduktiven Phase der Frau werden in den Granulosazellen Inhibin und Activin gebildet. Activin fördert die Produktion des Follikel stimulierenden Hormons (FSH), während Inhibin dessen Produktion und Synthese hemmt. Das produzierte FSH führt zum Eizellenwachstum und in der Folge zur Produktion von Östrogen. Ist eine bestimmte Östrogenkonzentration erreicht, wird die Produktion von FSH gehemmt<sup>51</sup>. Luteinisierendes Hormon (LH) initiiert nun den Eisprung. Die anschließende Produktion des Gelbkörperhormons Progesteron bereitet die Gebärmutter auf eine mögliche Schwangerschaft vor. Kommt es zu keiner Schwangerschaft, fällt die Progesteronproduktion ab, wodurch eine Blutung eingeleitet wird.

Bis zum Beginn der Wechseljahre ist die Zahl der Follikel bereits auf ca. 1.000 reduziert. Während der Postmenopause sind kaum noch Follikel vorhanden<sup>40</sup>. Die verbleibenden Follikel reifen deutlich langsamer<sup>40</sup>. Zudem findet immer seltener oder überhaupt kein Eisprung mehr statt, wodurch die Östrogenkonzentration langsam sinkt und Progesteron fehlt. Durch das Absinken des Östrogenspiegels steigt die Konzentration an FSH. Dieses zeigt jedoch keine Wirkung mehr auf das Eizellenwachstum, da die Follikel in der Menopause eine Gonadotropinresistenz aufweisen<sup>40</sup>.

## 2.2 Wechseljahresbeschwerden

### 2.2.1 Definition und Klassifikation

Obwohl die Wechseljahre an sich nicht als Erkrankung zu verstehen sind, leiden zwei Drittel der Frauen während dieser Zeit unter mäßigen bis starken Beschwerden. Diese werden in der zehnten Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) im Kapitel N95 – „Klimakterische Störungen“ zusammengefasst. Der für diese Arbeit relevante Schlüssel N95.1 schließt „Zustände im Zusammenhang mit der Menopause und dem Klimakterium“ ein<sup>55</sup>. Zu dieser Gruppe gehören entsprechend ICD-10-Symptome wie Hitzewallungen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Konzentrationsschwäche. Darüber, welche genauen Symptome zu den Wechseljahresbeschwerden zählen und welche eher als Begleit- oder Folgeerkrankungen zu verstehen sind, gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben, da viele biologische und pathophysiologische Zusammenhänge nicht hinreichend bekannt sind<sup>21</sup>. Ausnahmen bilden hier vasomotorische und vaginale Beschwerden, die besonders häufig in den Wechseljahren auftreten. Eine Auflistung dieser und weiterer häufig berichteter Symptome in den Wechseljahren findet sich in Tabelle 2.

**Tabelle 2: Häufige Beschwerden in den Wechseljahren. Kategorien und Beispiele häufiger Symptome**

Kategorie	Beispiele häufiger Symptome
Vasomotorische Beschwerden	Hitzewallungen, Schweißausbrüche, aufsteigende Hitze
Vaginale Beschwerden	Trockenheit, Brennen, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr
Herzbeschwerden	Herzklopfen, Herzrasen, Herzenge, Herzstolpern
Muskel- und Gliederschmerzen	Rheumaähnliche Beschwerden
Depressive Verstimmungen	Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen
Nervosität und Reizbarkeit	Innere Unruhe und Anspannung, Aggressivität
Körperliche und geistige Erschöpfung	Allgemeine Leistungsminderung, Gedächtnisminderung, Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit
Veränderte Sexualität	Veränderungen des sexuellen Verlangens, der sexuellen Betätigung und Befriedigung
Harnwegsbeschwerden	Beschwerden beim Wasserlassen sowie häufiger und unwillkürlicher Harndrang
Schlafstörungen	Einschlafprobleme, Durchschlafstörungen

Quelle: eigene Darstellung nach Ortmann et al.<sup>40</sup>, Reinhard-Hennch et al.<sup>42</sup>

#### 2.2.1.1 Vasomotorische Symptome

Kardinalsymptome in den Wechseljahren sind vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen, aufsteigende Hitze und Schweißausbrüche<sup>40, 53</sup>. Sie beginnen häufig in der Prämenopause. Etwa ein

Drittel der postmenopausalen Frauen berichten von vasomotorischen Symptomen, wobei Häufigkeit und Stärke stark zwischen den Betroffenen variieren<sup>40</sup>. Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter ab. Während ca. 50 % der Frauen in der frühen Postmenopause über Hitzewallungen klagen, sind es in der späten Postmenopause nur noch zwischen 10 und 15 %<sup>25</sup>.

Hitzewallungen beginnen in der Regel im Brustbereich und breiten sich dann über Oberarme, Hals und Gesicht aus. Begleitet werden sie durch Hautrötungen und in vielen Fällen durch anschließende Schweißausbrüche, wobei das gesamte Geschehen meistens nur wenige Minuten dauert<sup>25</sup>. Als Ursache für Hitzewallungen und Schweißausbrüche wird die Ableitung von Wärme im Sinn einer sich verändernden Thermoregulierung gesehen<sup>40</sup>. Ein direkter Zusammenhang zum veränderten Östrogenspiegel scheint dagegen nicht zu bestehen<sup>25</sup>. Ob die ebenfalls häufig auftretenden Schlafstörungen als eine Folgeerscheinung der Hitzewallungen und Schweißausbrüche zu betrachten sind oder einen anderen Ursprung haben, ist zurzeit noch nicht abschließend untersucht.

### 2.2.1.2 Vaginale Beschwerden

Am zweithäufigsten treten in der Postmenopause vaginale Symptome auf, insbesondere vaginale Trockenheit. In der frühen Postmenopause sind ca. 30 % und in der späten Postmenopause ca. 45 % der Frauen betroffen<sup>1, 32</sup>. Die Ursache sind mit dem Alter dünner werdende vaginale Schleimhäute. Vaginale Trockenheit kann mit Beschwerden bei sexueller Betätigung verbunden sein<sup>53</sup>. Die Folge vaginaler Beschwerden kann eine Veränderung des Sexualverhaltens sein.

### 2.2.2 Lebensqualität

Die genannten Wechseljahresbeschwerden sind nicht-lebensbedrohlich und in der Regel selbstlimitierend, d. h., sie klingen auch ohne therapeutische Maßnahmen wieder ab<sup>53</sup>. In ihrer Gesamtheit haben sie jedoch einen großen Einfluss auf die Lebensqualität betroffener Frauen. So haben diverse Studien gezeigt, dass Frauen mit vasomotorischen Beschwerden signifikant schlechtere Lebensqualitätswerte haben als Frauen ohne. Ein weiterer Unterschied lässt sich zwischen Frauen mit moderaten und starken Beschwerden feststellen<sup>49</sup>. Von den acht Dimensionen des Lebensqualitätsfragebogens zur Gesundheit (Short Form of 36 questions [SF-36]) der 36 Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit, körperlichen Rollenfunktion, körperlichen Schmerzen, allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, sozialen Funktionsfähigkeit, emotionalen Rollenfunktion und psychischen Wohlbefinden enthält, werden bei vasomotorischen Symptomen primär die Dimensionen Vitalität, körperliche Schmerzen, soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion signifikant schlechter bewertet<sup>49</sup>.

### 2.2.3 Diagnostik

In der Praxis erfolgt die Diagnosestellung in der Regel durch eine ausführliche Anamnese. Es existieren zahlreiche Skalen und Fragebögen zur Selbst- und Fremdbewertung. Sie werden insbesondere im Rahmen von Studien eingesetzt. Die erste Skala zur Messung von Wechseljahresbeschwerden, der Blatt-Kupperman-Index (BKI), wurde in den 50er Jahren von Herbert S. Kupperman und Meyer HG Blatt entwickelt. Diverse weitere Methoden folgten. Sie basieren größtenteils auf dem BKI. Im Folgenden soll eine Auswahl dargestellt werden.

BKI: Bei dem BKI handelt es sich um einen Fragebogen zur Fremdbeurteilung durch den Arzt, um den Schweregrad der Gesamtheit der Wechseljahresbeschwerden zu bewerten. Dabei werden die elf Symptome Hitzewallungen, Sensibilitäts- und Schlafstörungen, Nervosität, Melancholie, Schwindelgefühle, Schwächlichkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, die bewusste Wahrnehmung des eigenen Herzschlags (Palpitation) und Kribbelgefühle bewertet<sup>1</sup>. Ursprünglich geschah dies für jedes Symptom durch die Vergabe eines Punktwerts zwischen null (asymptomatisch) und drei (starke Beschwerden). Heute existiert eine Weiterentwicklung mit einer gewichteten Bewertung. Die Einzelergebnisse werden aufsummiert und ergeben ein Gesamtergebnis. 15 bis 20 Punkte stehen dabei für geringe, 20 bis 35 Punkte für moderate und 35 Punkte oder mehr für starke Beschwerden<sup>3</sup>.

Der BKI weist eine Reihe von Schwachstellen auf und wurde im Laufe der Zeit mehrmals weiter entwickelt<sup>3, 26</sup>. Allgemein wird kritisiert, dass die einbezogenen Symptome und ihre Wertung nicht auf statistischen Verfahren, sondern ausschließlich auf klinischen Erfahrungen beruhen. Dadurch werden

vaginale Trockenheit nicht als Symptom aufgeführt und die Ergebnisse der einzelnen Symptome adiiert, ohne dass eine statistische Unabhängigkeit zwischen diesen bewiesen wurde. Ebenfalls kritisiert wird die Doppelbelegung der Grenzwerte 20 und 35 sowie die Tatsache der Fremdbeurteilung<sup>3, 26</sup>.

Greene Klimakteriumskala: 1976 entwickelte Dr. J. Greene die Greene Klimakteriumskala. Mit dieser werden 21 Symptome selbstberichtet durch die Patientin erfragt. Die Beantwortung erfolgt anhand einer vierstufigen Skala von „gar nicht“ bis „extrem“. Die Ermittlung relevanter Symptome erfolgte durch die Verwendung statistischer Verfahren. Eingeschlossen sind psychologische, somatische und vasomotorische Symptome sowie eine Frage zu sexuellen Dysfunktionen<sup>1</sup>.

Women's Health Questionnaire (WHQ): Dieser Fragebogen kann, neben der Messung der Stärke der Symptome, zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Frauen in den Wechseljahren verwendet werden<sup>1</sup>. Er enthält 36 Fragen die jeweils mit einer der vier folgenden Antwortmöglichkeiten zu beantworten sind: „ja, definitiv“, „ja, manchmal“, „nein, nicht so oft“, „nein, keineswegs“. Die Einzelergebnisse der Fragen können zusammengefasst und global berichtet werden.

Die Menopause Ratingskala II (MRS II) ist eine Selbstbewertungsskala mit dem primären Ziel der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen in den Wechseljahren. Sie umfasst die elf Symptome Depression, Reizbarkeit, Ängstlichkeit, Erschöpfung, Schwitzen/Hitzewallung, kardiale Probleme, Schlafstörungen, Gelenk- und Muskelschmerzen, sexuelle Probleme, Probleme beim Urinieren sowie vaginale Trockenheit. Jedes einzelne Symptom wird zwischen null (asymptomatisch) und vier (starke Beschwerden) bewertet, die Einzelergebnisse summiert und das Gesamtergebnis interpretiert<sup>26, 45</sup>. Die Spannweite geht dabei von null für „asymptomatisch“ bis zu 44 „starke Beschwerden“<sup>45</sup>.

## 2.2.4 Therapie

### 2.2.4.1 Hormontherapie

Akute Wechseljahresbeschwerden, insbesondere vasomotorische Beschwerden und vaginale Trockenheit ab einem bestimmten Grad, können auch nach den heutigen Empfehlungen der Fachgesellschaften mit einer Hormontherapie behandelt werden<sup>20, 47</sup>. Die wichtigste Rolle spielen dabei Östrogen- und Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate<sup>21</sup>.

1999 wurden im deutschen System der GKV 1.156 Mio. Tagesdosen verschrieben, was der täglichen Behandlung von 3,2 Mio. gesetzlich krankenversicherten Frauen entspricht<sup>47</sup>. Diese hohe Zahl an Behandlungen begründete sich durch das breite Einsatzgebiet der Hormontherapie. Neben der Behandlung vasomotorischer Symptome galt diese als effektive Präventionsstrategie zur Vorbeugung bzw. Verzögerung von Osteoporose, der koronaren Herzkrankheit und altersbedingter Hirnleistungsstörungen<sup>47</sup>. Nach Jahren der Anwendung wurde jedoch Ende der 90er Jahre in groß angelegten randomisierten kontrollierten Studien, wie der WHI-Studie und der Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM) gezeigt, dass viele der vermuteten Wirkungen nicht eintreten oder sich sogar gegensätzliche Effekte zeigen<sup>25, 28, 32</sup>. Zudem wurde nachgewiesen, dass Frauen, die während der Wechseljahre eine mehrjährige Hormontherapie erhielten im Vergleich zu einer Placebogruppe ein signifikant höheres Risiko für Brustkrebs, kardiovaskuläre Ereignisse, Lungenembolien und Demenz haben<sup>32, 44</sup> (Tabelle 3). Ebenfalls verursacht die Hormontherapie diverse unerwünschte Effekte, wie Spannungen der Brust, Blähungen und genitale Blutungen<sup>32</sup>.

**Tabelle 3: Relative Risiken und absolute Risikodifferenz ausgewählter Erkrankungen im Vergleich zwischen Östrogen- und Östrogen-Gestagenpräparaten sowie Placebo**

Variable	Östrogene und Progestin (RR (95 % KI))	Absolute Risikodifferenz*	Östrogene (RR (95 % KI))	Absolute Risikodifferenz*
Koronare Herzkrankheit	1,29 (1,02–1,63)	0,26	0,91 (0,75–1,12)	–
Schlaganfall	1,41 (1,07–1,85)	0,20	1,39 (1,10–1,77)	0,20
Lungenembolie	2,13 (1,39–3,25)	0,45	1,34 (0,87–2,06)	–
Brustkrebs	1,26 (1,00–1,59)	0,93	0,77 (0,59–1,01)	–
Kolonkarzinom	0,63 (0,43–0,92)	–0,18	1,08 (0,75–1,55)	–
Hüftfraktur	0,66 (0,45–0,98)	–0,10	0,61 (0,41–0,91)	–0,12

\* Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo.

KI = Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko. Quelle: Grady<sup>25</sup>

Entsprechend der Studienergebnisse wurden von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG), ebenso wie international von vielen Fachgesellschaften, neue Leitlinien und Empfehlungen herausgegeben, wonach Östrogene nur noch in geringen Dosen und über die kürzest mögliche Zeit zur kurzfristigen Linderung vasomotorischer Symptome verschrieben werden sollen<sup>32, 20, 47</sup>. Auch in den Änderungen der Zulassung für Arzneimittel zur Hormontherapie des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden die Ergebnisse der Studien aufgegriffen<sup>54</sup>.

Die Veröffentlichung dieser Studienergebnisse sowie die anschließend veränderten Therapieempfehlungen haben zu einer kontinuierlich sinkenden Zahl der verschriebenen Östrogen- oder Östrogenprogesteronpräparate geführt. Zwischen 1999 und 2007 ist sie in Deutschland um 64 % zurückgegangen<sup>47</sup>.

## 2.2.4.2 Alternative und komplementäre Heilmethoden

### 2.2.4.2.1 Definition und allgemeine Anwendung

Das amerikanische National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) definiert alternative und komplementäre Heilmethoden als eine Gruppe unterschiedlicher medizinischer Systeme, Praktiken und Produkte, die nicht zur konventionellen Medizin zählen<sup>37</sup>. Dabei werden vier Kategorien unterschieden (Tabelle 4):

- Naturprodukte
- Mind-Body-Verfahren
- Manipulative und körperbasierte Verfahren
- Andere Verfahren der alternativen und komplementären Heilmethoden
  - Bewegungstherapien
  - Traditionelle Heiler
  - Energiebasierte Verfahren
  - vollständige Medizinsysteme<sup>37</sup>.

**Tabelle 4: Vier Kategorien der alternativen Medizin. Beschreibung und beispielhafte Verfahren**

Kategorie	Beschreibung	Beispiele
Naturprodukte	Pflanzliche Produkte, meist als Nahrungsergänzungsmittel, funktionelle Lebensmittel, Diätprogramme	Phytopharmaka, Kräuter, Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente u. a. Probiotika
Mind-Body-Verfahren	Förderung der Interaktion zwischen Gehirn, Geist, Körper und Verhalten	Meditation, Yoga, progressive Muskelrelaxation, Akupunktur
Manipulative körperbasierte Verfahren	Manipulation/Bewegung körperlicher Strukturen oder Systeme (Knochen, Gelenke, Weichgewebe, Kreislauf-, Lymphsystem)	Chiropraktik, Osteopathie, Massagetechniken

**Tabelle 4: Vier Kategorien der alternativen Medizin. Beschreibung und beispielhafte Verfahren – Fortsetzung**

Kategorie	Beschreibung	Beispiele
<b>Andere Verfahren</b>		
Bewegungstherapien	Bewegungsbasierte Verfahren	Feldenkrais Methode, Pilates, Alexander-Technik
Traditionelle Heiler	Anwendung vererbter Methoden basierend auf traditionellen Vorstellungen und Theorien	Medizinmänner, Knochenheiler, religiöse Heiler
Energiebasierte Verfahren	Anwendung existierender oder vermuteter Energiefelder	Magnetfeld-, Lichttherapien, Reiki, Qigong
Vollständige Medizinsysteme	Von der konventionellen westlichen Medizin unabhängige Medizinsysteme	Traditionelle chinesische Medizin, Naturheilkunde, Ayurveda, Homöopathie, anthroposophische Medizin

Quelle: eigene Darstellung nach NCCAM<sup>37</sup>

NCCAM = National Center for Complementary and Alternative Medicine.

Zu beachten ist, dass einige Verfahren mehreren Kategorien zugeordnet werden können<sup>37</sup>. So kann Akupunktur sowohl den Mind-Body-Verfahren, den energiebasierten als auch den manipulativen und körperbasierten Verfahren zugeordnet werden. Gleichzeitig ist sie eine relevante Methode der traditionellen chinesischen Medizin (TCM), also eines vollständigen Medizinsystems.

In Deutschland werden alternative Heilmethoden häufiger von Frauen als von Männern in Anspruch genommen<sup>35</sup>. Weitere Prädiktoren für ihre Inanspruchnahme sind das Vorliegen einer chronischen Krankheit, ein hoher Bildungsstand sowie eine hohe Körpersensibilität<sup>35</sup>. Genaue Informationen zur Anwendungshäufigkeit einzelner Methoden sind für Deutschland nur schwer erhältlich, was unter anderem sowohl mit der undifferenzierten Art der Verschreibung für diesen Bereich, als auch mit der Tatsache zusammenhängt, dass die Mehrzahl der Verfahren nicht durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattet wird<sup>35</sup>. Daher muss zur Informationsgewinnung auf Befragungen, wie die Study of Health in Pomerania (SHIP) zurückgegriffen werden, bei der 4.291 Frauen und Männer zur Inanspruchnahme alternativer Heilmittel befragt wurden<sup>48</sup>. Aus dieser Stichprobe geben 6 % der Personen an, in den letzten zwölf Monaten alternative Heilmethoden angewendet zu haben. In Tabelle 5 wird prozentual angegeben in welchem Umfang einzelne Maßnahmen durch die Nutzer alternativer Methoden in Anspruch genommen werden. Die am häufigsten angewendeten Methoden sind die aktive oder passive Bewegungstherapien, wozu in diesem Fall auch die Massage zu zählen ist (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Inanspruchnahme einzelner CAM-Methoden von einer repräsentativen deutschen Stichprobe**

Methoden	Anteil Nutzer (%)*
Aktive und passive Bewegungstherapie (inkl. Massage)	43,5
Kräuter (-produkte)	40,1
Wärme- und Kältetherapie	27,2
Elektrotherapie	26,5
Tiefenwärme	23,3
Homöopathie	17,3
Akupunktur und Akupressur	16,9
Chiropraktische Behandlung	15,7
Hydrotherapie	7,9
Entspannungstechniken	7,9
Ernährungstherapie und diätetische Behandlungen	5,5
Neuralthherapie	3,1
Sauerstoff- und Ozontherapie	1,6
Andere alternative Therapien	9,1

\* Doppelnennungen sind möglich.

Quelle: eigene Darstellung nach Schwarz et al.<sup>48</sup>

CAM = Komplementär- und Alternativmedizin.

### 2.2.4.2.2 Alternative Heilmethoden bei Wechseljahresbeschwerden

Umfragen zufolge verwenden in Deutschland ca. 15 bis 17 % der postmenopausalen Frauen rezeptfreie Naturprodukte. Zu dieser Gruppe zählen insbesondere Frauen mit leichten Beschwerden<sup>24</sup>. Am häufigsten finden Phytoöstrogene und Kräuter Anwendung<sup>24</sup>. Phytoöstrogene können primär mit der Nahrung (vorwiegend Soja und Sojaprodukte) aufgenommen werden, aber auch über Nahrungsergänzungsmittel mit Rotklee, Leinsamen, Hopfen, Yams und Rhapontik-Rhabarber<sup>24, 42</sup>. Zu den Kräutern, die häufig zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden verwendet werden, zählen die Traubensilberkerze (*Cimifuga racemosa* oder *Actaea racemosa*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Ginseng (*Panax ginseng*), Kava (*Piper methysticum*), Nachtkerzen (*Oenothera*), Dong Quai (*Angelica sinensis*) und Mönchspfeffer (*Vitex agnus-castus*)<sup>11</sup>. Eingenommen werden sie primär als Tee, als Phytotherapeutika oder als Nahrungsergänzungsmittel. Phytopharmaka werden auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hin untersucht, während Nahrungsergänzungsmittel diese Auflagen nicht erfüllen müssen. 2007 wurde eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) herausgegeben. In dieser Stellungnahme wird dargestellt, dass Isoflavone, wenn sie in isolierter oder angereicherter Form und hoher Dosierung gegeben werden, die Funktion der Schilddrüse beeinträchtigen und das Brustdrüsengewebe verändern können. Das BfR rät deshalb von einer langfristigen Einnahme von isoflavonhaltigen Produkten ab.

Informationen zur Anwendungshäufigkeit anderer Methoden sind für Deutschland nicht erhältlich. Studien aus anderen Ländern zeigen dagegen eine starke Verbreitung. In der, in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführten Women's Health Across the Nation Studie, wendeten 80 % der 3.302 Probandinnen während der sechsjährigen Studiendauer alternative (medikamentöse und nicht-medikamentöse) Heilmethoden zur Behandlung menopausal bedingter Symptome an<sup>5</sup>. Von den Probandinnen einer italienischen Studie nahmen 33,5 % der Frauen alternative Heilmethoden in Anspruch<sup>13</sup>. Zu den Behandlern, die in der Studienzeit am häufigsten aufgesucht wurden, zählen in absteigender Reihenfolge Kräuterheiler, Ernährungsberater, Homöopathen, Akupunkteure, Naturheilkundige und TCM-Ärzte. Zu den meistens verwendeten Produkten zählten Kräuter- und Sojaprodukte, homöopathische und TCM-Mittel.

Die Akupunktur wird sowohl als Einzelintervention oder im Rahmen einer TCM-Behandlung eingesetzt, um Wechseljahresbeschwerden zu lindern. Dazu werden Nadeln zu therapeutischen Zwecken in die Haut gestochen<sup>31</sup>. Das Einstechen erfolgt dabei an genau definierten Punkten, die entlang von Leitbahnen, den sogenannten Meridianen, liegen.

## 2.3 Gesundheitsökonomische Aspekte

Verlaufen die Wechseljahre beschwerdefrei, verursachen sie keine Kosten. Treten jedoch Beschwerden auf, können diese sowohl mit indirekten Kosten in Form volkswirtschaftlicher Produktivitätsverluste als auch mit direkten Kosten verbunden sein. Letztere beschreiben den Ressourcenverbrauch, der unmittelbar mit den Beschwerden in Verbindung steht<sup>46</sup>. Die direkten Kosten von Wechseljahresbeschwerden unterscheiden sich entsprechend der Perspektive der GKV und der Perspektive der Patientinnen.

### 2.3.1 GKV-Perspektive

Zu den direkten Kosten, die durch Wechseljahresbeschwerden entstehen, zählen aus GKV-Perspektive<sup>49</sup>:

- Erstattungsfähige Therapien und Medikamente
- Besuche von Ärzten und Fachärzten
- Arztbesuche aufgrund von Nebenwirkungen
- Krankenhauskosten

Krankenhauskosten sind bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden mit alternativen Heilmethoden und schulmedizinischen Ansätzen ein zu vernachlässigender Kostenpunkt. In den Diagnosedaten der Krankenhäuser werden für 2008 insgesamt nur 84 Fälle genannt, die entsprechend ICD-10 mit dem Schlüssel N95.1 „Zustände im Zusammenhang mit der Menopause und dem Klimakterium“

als Hauptdiagnose kodiert wurden<sup>56</sup>. Relevanter sind hingegen die Kosten, die durch verschreibungspflichtige Therapien und Medikamente entstehen. Allein 2002, dem Jahr in dem die WHI-Studie abgebrochen und deren Ergebnisse publiziert wurden, verursachte die Hormontherapie trotz Rückgang der Verordnungen 296 Mio. Euro an Ausgaben für die GKV<sup>21</sup>. 2007 entstanden für die GKV noch Kosten in Höhe von 140 Mio. Euro. Davon entfallen 50 Mio. Euro auf Östrogen-Monopräparate und 90 Mio. Euro auf Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate<sup>47</sup>.

Die Kosten alternativer Methoden zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden werden von der GKV nur dann teilweise oder vollständig übernommen, wenn ein Antrag auf Kostenerstattung von Leistungen gestellt wird<sup>35</sup>. An den Ergebnissen der bereits in Kapitel 2.2.4.2.1 dargestellten SHIP-Studie kann exemplarisch der Umfang der Erstattung unterschiedlicher alternativer Maßnahmen dargestellt werden (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Erstattungshäufigkeit alternativer Heilmethoden am Beispiel einer repräsentativen deutschen Stichprobe**

Methode	Erstattung (%)	Teilweise Erstattung (%)	Selbstzahlung (%)
Elektrotherapie	55,4	41,5	3,1
Neuraltherapie	50,0	25,0	25,0
Hydrotherapie	45,0	45,0	10,0
Entspannungstechniken	42,1	21,1	36,8
Chiropraktische Behandlung	41,0	38,5	20,5
Bewegungstherapien	40,7	51,9	7,4
Tiefenwärme	39,7	53,4	6,9
Homöopathie	36,4	27,3	36,4
Wärme- und Kältetherapie	34,8	50,7	14,5
Kräuterprodukte	34,0	36,0	30,0
Akupunktur und Akupressur	33,3	35,7	31,0
Ernährungstherapie und Diäten	28,6	7,1	64,3
Sauerstoff- und Ozontherapie	0,0	0,0	100,0
Andere alternative Therapien	28,6	9,5	61,9

Methoden, die zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden angewendet werden, grau unterlegt.

Quelle: eigene Darstellung nach Schwarz et al.<sup>50</sup>

Seit 2007 werden Akupunkturbehandlungen bei den Diagnosen chronische Rücken- und chronische Knieschmerzen regulär durch die GKV erstattet. Akupunkturbehandlungen bei Wechseljahresbeschwerden sind Privatleistungen.

### 2.3.2 Perspektive der Patientin

Zu den direkten Kosten aus Patientinnenperspektive zählen u. a.<sup>49</sup>:

- Nicht-erstattungsfähige Therapien und Medikamente
- Besuche alternativer Behandler

Angaben zu konkreten Ausgaben, die Frauen in den Wechseljahren zur Behandlung ihrer Beschwerden machen, existieren aktuell nicht.

## 2.4 Gesellschaftliche Aspekte

### 2.4.1 Kulturelle und soziale Einflüsse auf Wechseljahresbeschwerden

Das Auftreten von Wechseljahresbeschwerden sowie deren Intensität und Häufigkeit ist neben genetischen Faktoren von einer Reihe kultureller und sozialer Faktoren abhängig<sup>43</sup>.

Diverse Studien haben den Einfluss der ethnischen Herkunft auf die Häufigkeit und die Stärke vasomotorischer Symptome gezeigt<sup>16, 25, 43</sup>. Während die Prävalenz von Hitzewallungen in westlichen Ländern mit bis zu 80 % angegeben wird, liegt sie in Japan zwischen fünf und 20 %<sup>32</sup>. Da sich die Prävalenz von Symptomen bei Immigrantinnen der nächsten Generation an die dortige Bevölkerung

angleicht, scheinen diese Unterschiede primär durch den Lebensstil sowie kulturelle Faktoren, wie das Frauenbild in der Gesellschaft, bedingt zu sein. Frauen, die durch den Eintritt in die Wechseljahre in der Achtung der Gesellschaft aufsteigen, zeigen deutlich seltener Wechseljahresbeschwerden. Gleiches gilt für Frauen in Kulturen, in denen die Gebärfähigkeit mit einem hohen gesundheitlichen Risiko verbunden ist<sup>53</sup>.

Verschiedene Studien zeigen, dass vor allem psychosomatische Symptome bei berufstätigen und gut ausgebildeten Frauen weniger stark ausgeprägt sind<sup>16, 43, 53</sup>. Einen ungünstigen Einfluss auf die Entstehung von Wechseljahresbeschwerden hat ein ungesunder Lebensstil. Insbesondere die Höhe des Body-Mass-Index (BMI) und der Nikotinkonsum haben einen Einfluss auf die Intensität vasomotorischer Beschwerden<sup>25, 42</sup>.

#### **2.4.2 Kulturelle und soziale Einflüsse auf die Wahl der Behandlungsmethode**

Die Inanspruchnahme alternativer Behandlungsmethoden unterscheidet sich zwischen Frauen unterschiedlicher ethnischer Herkunft<sup>5</sup>. In der Women's Health Across the Nation Studie, einer prospektiven Kohortenstudie, wurden 3.302 amerikanische Frauen unterschiedlicher ethnischer Herkunft zu ihrer Inanspruchnahme von alternativen Heilmethoden befragt. Dabei zeigte sich, dass vor allem weiße und japanische Frauen alternative Methoden anwenden (jeweils 60 %), gefolgt von chinesischen (46 %), afro-amerikanischen (40 %) und lateinamerikanischen Frauen (20 %).

Sportliche, nicht-rauchende Frauen verwenden deutlich häufiger alternative Heilmethoden<sup>19</sup>. Gleiches gilt für Frauen, die Erfahrungen mit einer Hormontherapie haben.

In Deutschland hat der Arzt in allen ethnischen Gruppen den größten Einfluss auf die Wahl für oder gegen die Anwendung einer Hormontherapie. In den aktuellen Leitlinien sind Alternativen zur Hormontherapie nicht aufgeführt, sodass die Frauen unter Umständen bei der Frage nach einer alternativen oder zusätzlichen Therapie zur Selbstmedikation greifen. Dies ist jedoch mit Risiken behaftet, da insbesondere viele Kräuter zum Teil schwere Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Naturprodukten zeigen können<sup>11</sup>. Beispielsweise können bei der Kombination von Gingko und Acetylsalicylsäure (ASS) Blutungen auftreten oder in Kombination mit Trazodon sogar zum Koma führen<sup>11</sup>. Ebenso sollten Frauen mit einer Kontraindikation für Östrogene Kräuter nur unter ärztlicher Aufsicht einnehmen, da einige Kräuter östrogene Eigenschaften haben<sup>11</sup>. Da viele Kräutermischungen oder andere Produkte, die Kräuter enthalten, jedoch nicht rezeptpflichtig sind, ist den Ärzten die Einnahme häufig nicht bekannt und somit weder kontrollierbar, noch im eigenen Therapiekonzept zu integrieren. Erwähnt werden sollte, dass Nahrungsergänzungsmittel keiner Qualitätskontrolle unterliegen und somit Qualitätsmängel, z. B. durch Verunreinigungen mit Schadstoffen möglich sind.

Darüber, ob und welche Auswirkungen die fehlende Finanzierung der alternativen Methoden auf die Inanspruchnahme hat, ist aktuell nichts bekannt.

### 3 Forschungsfragen

Durch die systematische Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz sollen die Effektivität und die Kosteneffektivität alternativer Behandlungsmethoden von Wechseljahresbeschwerden bei postmenopausalen Frauen in Deutschland bewertet werden. Herangezogen werden dafür sowohl medizinische und gesundheitsökonomische als auch ethische, soziale und juristische Aspekte. Als patientenrelevante Endpunkte werden die Verringerung der Symptomatik von Wechseljahresbeschwerden, die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse sowie die Verbesserung der Lebensqualität festgelegt.

Für die Untersuchung zur medizinischen Wirksamkeit alternativer Behandlungsmethoden von Wechseljahresbeschwerden resultieren daraus folgende Fragestellungen:

- Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zu keiner Intervention dar?
- Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zueinander dar?
- Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zu einer Hormontherapie dar?
- Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden bezüglich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei postmenopausalen Beschwerden im Vergleich zu keiner Intervention dar?

Für die ökonomische Bewertung folgen diese Fragen:

- Welche Kosten ergeben sich für alternative Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zur Hormontherapie?
- Wie ist die Kosteneffektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zur Hormontherapie zu bewerten?

Darüber hinaus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Welche ethischen, sozialen und juristischen Aspekte sind bei der Anwendung alternativer Heilmethoden zu beachten?
- Unterscheidet sich die Wirksamkeit alternativer Heilmethoden zwischen Frauen unterschiedlicher ethnischer Herkunft oder mit unterschiedlichem sozioökonomischen Status?
- Welche Auswirkungen hat die fehlende GKV-Finanzierung auf die Inanspruchnahme alternativer Heilmethoden?

## 4 Methodik

### 4.1 Suchstrategien

Die Literaturrecherchen werden von Infobroking Lutz im Auftrag des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 15.09.2010 durchgeführt. Sie basieren auf der Verwendung von Schlagwörtern und einer Recherchestrategie, die von den Autoren in Rücksprache mit Infobroking Lutz erarbeitet wurden.

Folgende 33 Datenbanken werden im Rahmen der Literaturrecherche durchsucht: CCMed, Cochrane Library – CDSR, DAHTA-Datenbank, Deutsches Ärzteblatt, gms, gms Meetings, Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte, Karger-Verlagsdatenbank, Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank, NHS-CRD-DARE, NHS-CRD-HTA, SOMED, Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank, Cochrane Library – Central, MEDLINE, AnimAlt-ZEBET, MEDIKAT, ETHMED, HECLINET, CAB Abstracts, AMED, NHS-EED, GLOBAL Health, IPA, BIOSIS Previews, EMBASE, Derwent Drug Backfile, EMBASE Alert, Derwent Drug File, ISTEPB + ISTEP/ISSHP, SciSearch.

Die Recherche erfolgt über eine Freitextsuche mit den Schlagwörtern und deren Verknüpfung mit AND/OR-Operatoren sowie in Kombination mit den entsprechenden Verschlagwortungen (z. B. Medical Subject Headings [MeSH]) der jeweiligen Datenbank. Eine vollständige Auflistung der Suchbegriffe findet sich im Anhang 10.1 Literaturrecherche. Um den aktuellen Stand der Evidenz zu gewährleisten, werden ausschließlich Publikationen der letzten fünf Jahre einbezogen. Tierexperimentelle Studien werden ausgeschlossen. Keine Limitation erfolgt bezüglich der Publikationssprache. Fremdsprachige Publikationen werden ggf. übersetzt.

### 4.2 Selektion der Literaturstellen (Erstselektion)

Die ermittelten Literaturstellen werden in das Literaturverwaltungsprogramm Reference Manager Version 11 importiert sowie in einem ersten Selektionsschritt anhand ihres Titels und Abstracts von zwei Gutachtern unabhängig voneinander vorselektiert. Die hierfür verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien werden vorab festgelegt. Literaturstellen, die beide Gutachter als potenziell relevant erachten, werden als Volltexte bestellt. Publikationen zum medizinischen und gesundheitspolitischen Hintergrund werden in einer gesonderten Datei erfasst und ebenfalls bestellt.

Resultat der ersten Selektion sind sämtliche Literaturstellen, die eine Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien vermuten lassen. Eine endgültige Beurteilung erfolgt aufgrund der Volltexte in der Zweitselektion. Zudem wird dann eine ergänzende Handrecherche in den Referenzen der Publikationen sowie in Leitlinien und den Internetauftritten von Fachgesellschaften durchgeführt.

### 4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien der Selektion entsprechen den Angaben in Tabelle 7.

**Tabelle 7: Ein- und Ausschlussgründe für Literaturstellen zur Bewertung der Effektivität**

Bereich	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studienpopulation	Postmenopausale Frauen	Prä- und perimenopausale Frauen Männer, nicht-menopausale Frauen Einschluss von Frauen aus anderen Kulturkreisen als Europa, Nordamerika oder Australien
Intervention	Medikamentöse und nicht-medikamentöse alternative Maßnahmen	Prävention, inklusive Tertiärprävention zur Vermeidung von Folgeerkrankungen HT zum Zeitpunkt des Studienbeginns Keine Aussage über HT
Vergleichsintervention	Placebo Direkte Vergleichsstudien (head-to-head) HT	

**Tabelle 7: Ein- und Ausschlussgründe für Literaturstellen zur Bewertung der Effektivität – Fortsetzung**

Bereich	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenrelevante Endpunkte	Verringerung der Symptomatik (ICD-10 N95.1) Verbesserung der Lebensqualität Häufigkeit unerwünschter Ereignisse	Assoziierte Folgeerkrankungen Laborparameter
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien Systematische Reviews HTA-Berichte Doppelpublikationen mit zusätzlicher Information Metaanalysen Evidenzbasierte Leitlinien	Tierexperimentelle Studien Nicht-randomisierte klinische Studien Epidemiologische Beobachtungsstudien

HT = Hormontherapie. HTA = Health Technology Assessment. ICD-10 = 10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.

### Studienpopulation

Entsprechend der Fragestellung wurden nur Studien eingeschlossen, deren Studienpopulation Frauen in der Postmenopause umfasst. Studien, die zusätzlich andere Menopausestadien, Frauen ohne Menopause oder Männer einbeziehen, werden nur dann eingeschlossen, wenn die Ergebnisse für postmenopausale Frauen gesondert berichtet werden. Ein Ausschluss von Populationen mit Vorerkrankungen erfolgt nicht. Alternative Behandlungsmethoden sind für viele Patientinnen mit einer Vorerkrankung, die eine Hormontherapie unmöglich macht (z. B. Mammakarzinom), eine wichtige Therapieoption. Aufgrund möglicher kultureller Einflüsse werden Studien ausgeschlossen, die Frauen in Ländern außerhalb von Europa, Nordamerika oder Australien rekrutierten.

### Intervention

Die zu bewertenden Interventionen umfassen sämtliche Therapieoptionen, die der Definition alternativer Heilmittel des amerikanischen NCCAM zugeordnet werden können. Hierzu zählen Naturprodukte, Mind-Body-Verfahren, manipulative und körperbasierte Verfahren, energiebasierte Methoden, Bewegungstherapien und vollständige Medizinsysteme<sup>37</sup>.

Entsprechend der Fragestellung werden ausschließlich Interventionen zur Therapie bereits bestehender Wechseljahresbeschwerden eingeschlossen. Präventive Interventionen werden nicht berücksichtigt.

Ausgeschlossen werden alle Studien, bei denen eine Hormontherapie im Rahmen der Intervention kein Ausschlussgrund war oder dies nicht explizit angegeben wurde.

### Vergleichsinterventionen

Als Vergleichsinterventionen werden andere alternative Verfahren, Placebopräparate und die Hormontherapie herangezogen. Placebos werden verwendet, um die Effektivität der Interventionen im Vergleich zu keiner Intervention zu ermitteln. Die Hormontherapie wird als Vergleichsintervention einbezogen, da es sich hierbei um eine Standardtherapie bei postmenopausalen Frauen handelt.

### Patientenrelevante Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte werden die Abnahme der Symptomatik, die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse verwendet. Als Symptome werden die häufigsten berichteten Wechseljahresbeschwerden eingeschlossen. Dazu zählen vasomotorische und vaginale Symptome, Herzbeschwerden, Muskel- und Gliederschmerzen, depressive Verstimmungen, Nervosität und Reizbarkeit, Anzeichen körperlicher und geistiger Erschöpfung, veränderte Sexualität und Harnwegsbeschwerden.

Eine Veränderung bezüglich der Symptomatik kann anhand von verschiedenen Skalen, wie beispielsweise dem BKI, der Greene Klimakteriumskala oder der MRS II gemessen werden. Eine Festlegung auf bestimmte Skalen erfolgt nicht.

Nicht beachtet werden Studien, deren Endpunkte Erkrankungen darstellen, die bedingt durch die veränderte Hormonausschüttung in Assoziation mit den Wechseljahren stehen (z. B. Osteoporose). Studien, die Symptome der Menopause bei Patientinnen mit Brustkrebs untersuchen, die Einschlusskriterien für die Studienpopulation jedoch hinsichtlich des Menopausestatus nicht eindeutig definieren,

werden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen werden Studien, die ausschließlich Laborparameter als Endpunkte definieren, da diese keine Aussagen zur Verbesserung der subjektiv wahrgenommenen Symptome zulassen.

### Studientypen

In die Analyse werden die Studien der in Tabelle 7 aufgeführten Studientypen einbezogen (Einschlusskriterien).

## 4.4 Selektion anhand von Volltexten (Zweitselektion)

Die in der Erstselektion anhand des Titels und der Zusammenfassung gefundenen Literaturstellen werden in einem weiteren Rechenschritt auf Basis des Volltexts selektiert. Als Grundlage für die Auswahl dienen die in Abschnitt 4.3 aufgelisteten und beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien.

### 4.4.1 Kriterien zur Bewertung der nach Zweitselektion verbleibenden Literatur

Die Daten der eingeschlossenen Literaturstellen werden anhand ihrer Methodik und Studienqualität bewertet und zusammenfassend beurteilt.

### 4.4.2 Bewertung der Publikationen zur medizinischen Effektivität

Zur Bewertung der identifizierten Primärstudien zur medizinischen Effektivität werden die wichtigsten Parameter der Studien in Tabellenform extrahiert. Die Extraktion der Daten erfolgt anhand eines Datenextraktionsbogens (siehe Anhang 10.5).

Die Evidenzbewertung (Tabelle 8) der medizinischen Studien erfolgt nach folgendem Schema:

**Tabelle 8: Evidenzbewertung**

Evidenzstärke	Beschreibung
Evidenz Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Evidenz Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
Evidenz IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
Evidenz III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht-experimenteller deskriptiver Studien
Evidenz IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensus-Konferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Quelle: Ebert et al.<sup>21</sup>

Darüber hinaus wird für die Bewertung der methodischen Qualität der Studien die Basistabelle des Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (siehe Anhang 10.6) herangezogen. Dabei wird die methodische Umsetzung folgender sechs Bereiche bewertet: Allokationssequenz, Concealment, Verblindung, Umgang mit fehlenden Daten, Selektionsfreiheit und weitere Störfaktoren.

## 4.5 Bewertung der gesundheitsökonomischen Studien

Die Dokumentation der methodischen Qualität der ökonomischen Studien erfolgt durch die Verwendung der Basistabelle des Risk of bias tool der Cochrane Collaboration (siehe Anhang 10.6). Dabei wird die methodische Umsetzung folgender sechs Bereiche bewertet: Allokationssequenz, Concealment, Verblindung, Umgang mit fehlenden Daten, Selektionsfreiheit und weitere Störfaktoren.

Die qualitativen Merkmale der eingeschlossenen Studien werden extrahiert. Die Extraktion der Daten erfolgt anhand eines standardisierten Datenextraktionsbogens. Es wird keine Handrecherche durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Erstselektion

Die Literaturrecherche ergibt nach Löschung der Duplikate insgesamt 2.798 Treffer. Nach Durchsicht der Rechercheergebnisse durch zwei unabhängige Gutachter entsprechend den aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien können 2.638 Literaturstellen ausgeschlossen werden. 160 Literaturstellen werden demnach im Volltext bestellt.

Für die Beschreibung des medizinischen und gesundheitspolitischen Hintergrunds können 19 Literaturstellen eingeschlossen werden.

### 5.2 Ergebnisse der Zweitselektion

Aus der Bewertung werden weitere 138 Literaturstellen ausgeschlossen. Nähere Angaben zu den Ausschlussgründen sind in Anhang 10.4 dargestellt.

Die verbleibenden 22 Literaturstellen sowie die Daten dieser Literaturstellen werden in die Informationssynthese eingeschlossen. Eine Auflistung der eingeschlossenen Literaturstellen nach Sichtung im Volltext findet sich in Anhang 10.3.

Eine umfassende Darstellung der Selektionsschritte und der zugehörigen Trefferzahl befindet sich in Abbildung 1.

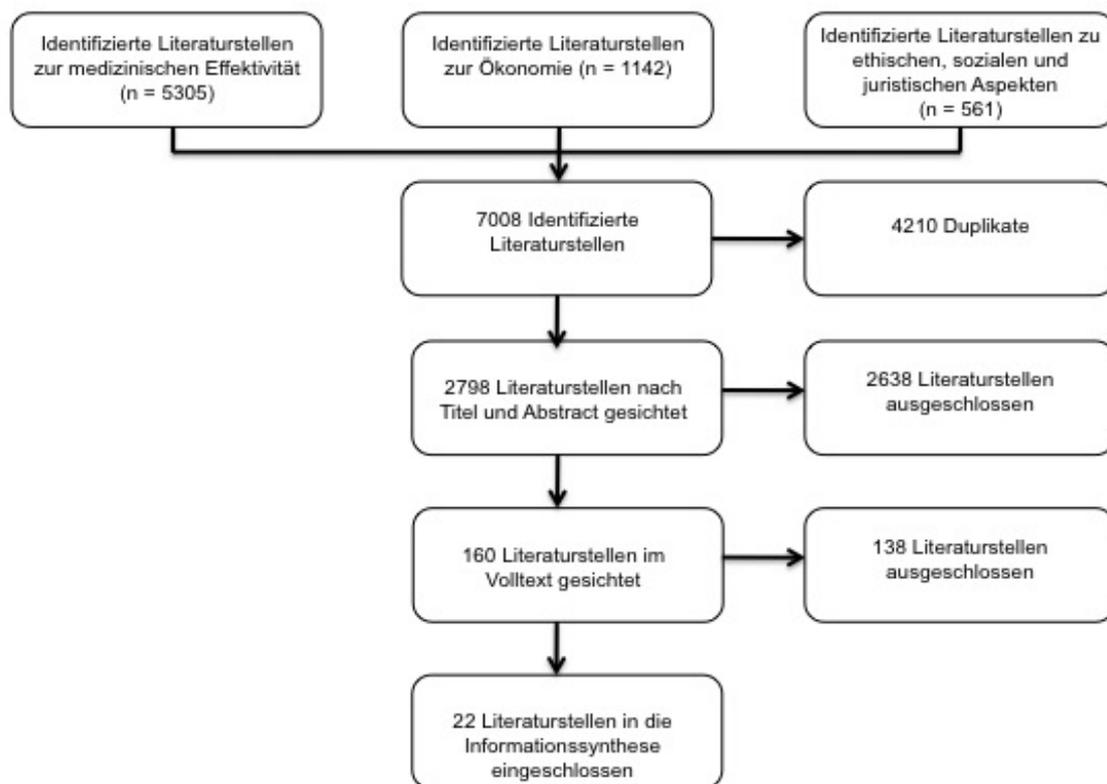


Abbildung 1: Flussdiagramm der Selektionsschritte inklusive Anzahl der Literaturstellen

## **5.3 Ergebnisse der Primärstudien zur medizinischen Effektivität**

Von den 22 eingeschlossenen Primärstudien befassen sich 15<sup>2, 6, 12, 14, 17, 22, 23, 28, 30, 33, 34, 38, 41, 50, 51</sup>, mit der Behandlung mittels Phytotherapeutika und sechs mittels Akupunktur<sup>7, 8, 9, 10, 29, 39</sup>. Die Ergebnisdarstellung erfolgt für diese beiden Behandlungsoptionen getrennt voneinander. Von den sechs Studien zur Akupunktur werden in vier Literaturstellen<sup>7, 8, 9, 10</sup> Ergebnisse der Acupuncture on hot flush among menopausal women (ACUFLASH)-Studie referiert. Diese vier Studien werden zusammengefasst berichtet. Die verbleibenden zwei weiteren Literaturstellen<sup>29, 39</sup> nennen Ergebnisse derselben Studie und werden aus diesem Grund nicht getrennt voneinander dargestellt.

### **5.3.1 Übersicht Studienziel und patientenrelevante Endpunkte**

In Tabelle 9 und Tabelle 10 werden die Behandlungen in den Interventions- und Kontrollgruppen sowie die primären und sekundären Endpunkte aufgeführt. Als Endpunkte werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte einbezogen. Dazu zählen von den Probandinnen wahrnehmbare Ereignisse, wie zum Beispiel Hitzewallungen oder die Lebensqualität.

#### **5.3.1.1 Isoflavonhaltige und andere Phytotherapeutika**

In elf der dargestellten Studien werden in der Interventionsgruppe Tabletten oder Kapseln verabreicht<sup>2, 12, 14, 17, 22, 23, 28, 34, 38, 41, 50</sup>. In zwei Studien werden die Phytotherapeutika in Form von Pulvern gegeben<sup>6, 30</sup> und in jeweils einer in Form eines Gebäcks (Muffins)<sup>33</sup> sowie die Einnahme von Sojaprodukten kombiniert mit einer therapeutischen Lebensstilveränderung<sup>51</sup> (Tabelle 9).

**Tabelle 9: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten der Phytotherapeutikastudien**

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte (Angabe der Autoren)	Sekundäre Endpunkte	FZP
Albertazzi et al. 2005 <sup>2</sup>	Tägliche Dosis von 90 mg Genistein als Kapsel 6 Wochen Verum gefolgt von 6 Wochen Placebo	Placebo	Marker des Knochenmetabolismus <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlinkte Telopeptide</li> <li>• Osteocalcin</li> <li>• Elektrochemilumineszenz-Assay-Verfahren</li> </ul>	Menopausale Symptome <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hitzewallungen</li> <li>• Greene Klimakteriumsskala</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Anzahl der Teilnahmen an Untersuchungen</li> </ul>	x
Basaria et al. 2009 <sup>6</sup>	20 g Sojaproteine 1 x täglich in Puderform, die 160 mg Isoflavone in folgender Konzentration enthalten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 64 mg Genistein</li> <li>• 63 mg Diadzein</li> <li>• 34 mg Glycitein</li> </ul> 1 x täglich über 12 Wochen; Ausgabe der Studienmedikation zu Studienbeginn und nach 6 Wochen	Vollmilchproteine 20 mg in Puderform 1 x täglich über 12 Wochen; Ausgabe der Studienmedikation zu Studienbeginn und nach 6 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL: MENQOL</li> <li>• Neuropsychologische Tests                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Nationaler Erwachsenenlesetest</li> <li>◦ Würfelvergleichstest</li> <li>◦ Gleiche Bildervergleichstest</li> <li>◦ Wortflüssigkeitstest</li> <li>◦ Trail-making-Test</li> <li>◦ Stecktafel-Test</li> </ul> </li> <li>• Hormone und Lipide gemessen durch einen Bluttest</li> </ul>	Compliance	
Cancellieri et al. 2007 <sup>12</sup>	Tabletten mit 72 mg Isoflavonen aus Sojabohnen und Rotklee in Kombination mit einem Extrakt aus Traubensilberkerze, Mönchspfeffer, Baldrian und Vitamin E über 6 Monate	Placebo	Veränderungen im Kupperman Menopause-Index; gemessen zu Beginn, nach 60, 120 und 180 Tagen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Plasmalipide</li> <li>• Allgemeine klinische Beurteilung der Wirtschaftlichkeit und Toleranz durch Forscher und Patienten</li> </ul>	
Casini et al. 2006 <sup>14</sup>	Behandlung mit Phytoöstrogentabletten (600 mg enthalten 60 mg Isoflavone als Glykone pro Tablette) Einnahme 1 Tablette pro Tag über 6 Monate anschließend 1 Monat Auswaschphase danach 6 Monate Placebobehandlung	Behandlung mit Placebotabletten 1-mal pro Tag über 6 Monate anschließend 1 Monat Auswaschphase danach 6 Monate Behandlung mit Phytoöstrogentabletten (Inhalt: 600 mg enthalten 60 mg Isoflavone als Glykone pro Tablette)	Kognitive Performance: anhand von DSM-IV: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Digit-symbol-Test</li> <li>• Digit-span-Test des WAIS</li> <li>• Visual-scanning-Test</li> </ul> 21-Fragen Hamilton-Skala für Depressionen (Langversion) BDI Spielberger State-Trait Anxiety Inventory Form XI Profile of Mood Status 8 VAS für die detailliertere Darstellung der Gemütszustände der Patienten	Anzahl an täglichen Hitzewallungen	

**Tabelle 9: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte (Angabe der Autoren)	Sekundäre Endpunkte	FZP
Casini et al. 2006 <sup>14</sup> <i>Fortsetzung</i>	Isoflavongehalt in den Phytoöstrogen-tabletten: 40–45 % Genistein, 40–45 % Diadzein und 10–20 % Glycetein. Das Isoflavon lag in Form von Aglykon vor.				
D'Anna et al. 2009 <sup>17</sup>	Genisteintabletten Verabreichung 2 x pro Tag (präferiert 8 Uhr und 20 Uhr): Inhalt: 500 mg Kalziumkarbonat und 400 IU Vitamin D sowie 27 mg Gesamtisoflavin (Reinheit des Genistein ca. 98 %) Dauer 24 Monate	Placebotabletten Verabreichung 2 x pro Tag (präferiert 8 Uhr und 20 Uhr): Inhalt: 500 mg Kalziumkarbonat und 400 IU Vitamin D	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Schweregrad der Hitzewallungen (Score zwischen 1 (mild), 2 (moderat) und 3 (schwer))</li> <li>• Anschließend: Addition aller berichteten Scores und Division durch die Anzahl der Hitzewallungen</li> <li>• Einfluss von Genistein auf Endometriumsstärke und Reifegrad</li> </ul>	
Elsabagh et al. 2005 <sup>22</sup>	Ginkgo biloba Zusatz von Lichtwer Pharma UK, Marlow UK: enthält standardisierten Extrakt LI 1370 von den grünen Blättern des Ginkgo biloba-Baums. Der Extrakt enthält 25 % Ginkgoflavonoide und 6 % Terpenoide. Teilnehmer erhielten 1 Tablette mit 120 mg Ginkgo biloba-Extrakt jeden Morgen	Behandlung mit Placebotabletten (ebenfalls von Lichtwer hergestellt). Teilnehmer erhielten 1 Placebotablette jeden Morgen 6 Wochen lang	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menopausale Symptome: Greene Klimakteriumsskala</li> <li>• Angst und Depressionen: HADS, VAS</li> <li>• Schlaf: Stanford Schlafskala, Epworth Schlafskala</li> <li>• Kognitive Tests: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Andauernde Aufmerksamkeit: PASAT</li> <li>◦ Episodische Erinnerung: Paragraph-recall-Test, DMTS</li> <li>◦ Kategorisierungsfähigkeit</li> <li>◦ Planungsfähigkeit: Stocking of Cambridge</li> </ul> </li> <li>• Mentale Flexibilität: IDED</li> </ul>	
Erkkola et al. 2010 <sup>23</sup>	Tägliche Dosis von 100 µg 8-Prenylnaringenin (Hopfenextrakt) als Kapsel 8 Wochen gefolgt von 8 Wochen Placebo	Placebo 8 Wochen gefolgt von 8 Wochen 100 µg 8-Prenylnaringenin (Hopfenextrakt)	K. A.	Menopausale Symptome: <ul style="list-style-type: none"> <li>• KI</li> <li>• MRS</li> <li>• VAS, für 3 Faktoren</li> </ul>	

**Tabelle 9: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte (Angabe der Autoren)	Sekundäre Endpunkte	FZP
Heyerick et al. 2006 <sup>28</sup>	Tägliche Einnahme einer Kapsel Hopfenextrakt standardisiert auf 100 µg oder 250 µg 8-Prenylaringenin über einen Zeitraum von 12 Wochen	Placebo	Modifizierter KI	MENQOL	
Kok et al. 2005 <sup>30</sup>	Tägliche Dosis von 25,6 g Sojaproteine bestehend aus 52 mg Genistein, 41 mg Daidzein und 6 mg Glycitein als Pulver zur Nahrungsergänzung Dauer: 1 Jahr	Placebo (Milchprotein mit identischem Aussehen wie Sojapulver)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Knochendichte</li> <li>• Kognitive Funktion</li> </ul>	Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36: 8 Dimensionen jeweils 0 bis 100</li> <li>• QLS<sup>M</sup>: 3 Module, Modul 1/2 –96 bis 160 und Modul 3 –192 bis 320</li> <li>• GDS: 0 bis 30</li> </ul> Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma Genistein Level</li> <li>• Fluoreszenz</li> </ul>	x
Lewis et al. 2006 <sup>33</sup>	1. Verzehr von 1 Muffin/Tag, mit Sojamehl (25 g; entspricht 42 mg Isoflavone pro Tag) 2. Verzehr von 1 Muffin/Tag die gemahlene Leinsamen (25 g; 50 mg Secoisolariciresinol diglycoside) enthielten. Dauer: 16 Wochen	Verzehr von 1 Weizenmuffin pro Tag	HRQoL: MENQOL-Score	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenz an Hitzewallungen pro Tag</li> <li>• Schweregrad der Hitzewallungen</li> <li>• Exkretion an Phytoöstrogenen im Harn zur Messung der Compliance</li> <li>• Compliance: Isoflavone und Lignane im Urin, Ernährungstagebuch für 3 Tage, monatliche Bilanzierung der Muffins</li> </ul>	x
Lipovac et al. 2010 <sup>34</sup>	2 Kapseln MF1 1RCE (80 mg Isoflavone hergestellt aus Rotklee) über 90 Tage täglich	90 Tage Placebo	K. A.	Depression und Angstzustände	K. A.

**Tabelle 9: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte (Angabe der Autoren)	Sekundäre Endpunkte	FZP
Nikander et al. 2005 <sup>38</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 114 mg isolierte Isoflavoide in Tablettenform</li> <li>• Pro Isoflavoid-Tablette: Glycitein (11 mg, 58 %), Daidzein (7 mg, 36 %), Genistein (1 mg, 6 %)</li> <li>• Tabletteneinnahme 3 x täglich für 3 Monate mit 1 Glas Wasser</li> <li>• Cross-over nach Auswaschphase von 2 Monaten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo in Tablettenform</li> <li>• Tabletteneinnahme 3 x täglich für 3 Monate mit 1 Glas Wasser</li> <li>• Cross-over nach Auswaschphase von 2 Monaten</li> </ul>	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaginale Trockenheit</li> <li>• MI</li> <li>• Dicke der Gebärmutterschleimhaut, gemessen durch transvaginalen Ultraschall</li> <li>• Histologie</li> <li>• Proliferation von Östrogen- und Progesteronrezeptoren</li> </ul> Ausprägung des Ki-67-Markers in der Gebärmutterschleimhaut	
Osmers et al. 2005 <sup>41</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg isopropanolischer Extrakt der Traubensilberkerze (entspricht 20 mg Wurzelbestandteil) als Tablette (Remifemin<sup>®</sup>)</li> <li>• Einnahme erfolgt 2 x täglich über 12 Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (entspricht der aktiven Medikation, nur ohne Wirkstoff der Traubensilberkerze)</li> <li>• Einnahme erfolgt 2 x täglich</li> </ul>	Änderung des mittleren Werts der MRS zu Studienbeginn	Änderungen im Subscore der MRS und unerwünschte Wirkungen	x
van der Sluijs et al. 2009 <sup>50</sup>	Verabreichung einer Kräutermischung, die aus 2 traditionellen chinesischen Kräutermischungen besteht: <i>Er xian tang</i> und <i>Zhi bai di huang wan</i> in Tablettenform (enthält Cimicifuga) Dauer: 20 Wochen	Placebotabletten, die im Aussehen, Geschmack und Geruch den Kräutertabletten gleichen und aus Kalzium- und Magnesiumsalzen, Zellulose, Farbstoffen und Lakritzaroma bestanden	Reduktion der Anzahl und der Schwere von vasomotorischen Episoden (Hitzewallungen) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schweregrad der Hitzewallungen nach: mild = 1; moderat = 2; ernst = 3; sehr ernst = 4, multipliziert mit der täglichen Anzahl an Hitzewallungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der Lebensqualität anhand von zwei Lebensqualitätsskalen</li> <li>• Greene Klimakteriumskala</li> <li>• HFRDI-Skala</li> <li>• Compliance: Zählung nicht-eingenommener Tabletten</li> </ul>	x

**Tabelle 9: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte (Angabe der Autoren)	Sekundäre Endpunkte	FZP
Welty et al. 2007 <sup>51</sup>	<p>TLC-Diät: bestehend aus 30 % Energie durch Fett (<math>\leq 7</math> % gesättigtes Fett, 12 % einfach gesättigte Fettsäuren und 11 % mehrfach gesättigte Fettsäuren), 15 % Proteine, 55 % Kohlenhydrate, &lt; 200 mg Cholesterin/Tag, 1.200 mg Kalzium, 2 x fettreicher Fisch pro Woche.</p> <p>Patientinnen mit Bluthochdruck wurden angehalten ihren Salzkonsum auf &lt; 2 g täglich zu senken.</p> <p>Gabe von Kalziumcarbonaten supplementär bei suboptimaler Diät.</p> <p>Zusätzlich tägliche Zugabe von einer halben Tasse vorverpackten gerösteten Sojabohnen (bezeichnet als Sojanüsse) der Firma Genisoy, Fairfield, CA (beinhaltet 25 g Sojaprotein und 101 mg Aglycone Isoflavone: 61 mg Genistein, 30 mg Daidzein, 10 mg Glycitein) verteilt auf 3–4 Portionen während des Tages.</p>	Identische TLC-Diät ohne zusätzliche Sojabohnen	Anzahl der täglichen Hitzewallungen	Menopausenspezifische Lebensqualität: MENQOL	

BDI = Beck Depressionsinventar. DMTS = Delayed Matching To Sample. DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. Edition. FZP = (Prospektiv durchgeführte) Fallzahlplanung. GDS = Geriatrische Depressionsskala. HADS = Krankenhaus- Angst-und-Depressionsskala. HFRDI-Skala = Hot Flash Related Daily Interference Scale. HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität. IDDED = Intra extra dimensional shift. IU = Internationale Einheit. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. MENQOL = Menopausenspezifischer Lebensqualitätsfragebogen. MI = Maturationsindex. MRS = Menopause Ratingskala. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test. QLS<sup>M</sup> = Questionnaire on Life Satisfaction Moduls. SF-36 = Short Form of 36 questions. TLC = Therapeutische Lebensstilveränderung. VAS = Visuelle Analogskala. WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale.

In fünf Studien wurden Isoflavone in Form von Genistein, Daidzein und Glycitein verabreicht<sup>6, 14, 30, 34, 38, 51</sup>. Bei zwei Studien<sup>14, 38</sup> werden keine weiteren Angaben gemacht, wie die Isoflavone gewonnen werden. Bei Lipovac et al.<sup>34</sup> werden die Isoflavone aus Rotklee hergestellt, in allen Studien aus Sojabohnen. Die Studien sind hinsichtlich der täglichen Dosis an eingenommenen Isoflavonen nicht vergleichbar. In zwei Studien wird ausschließlich Genistein verabreicht<sup>2, 17</sup>. Cancellieri et al.<sup>12</sup> kombiniert Isoflavone, gewonnen aus Sojabohnen und Rotklee mit Extrakten aus Traubensilberkerze, Mönchspfeffer, Baldrian und Vitamin E.

In zwei Studien wird die Wirkung der Traubensilberkerze untersucht<sup>41, 50</sup>. Einmal in Form eines TCM-Mehrstoffgemischs und einmal als Teil einer Kräutermischung<sup>50</sup>. Eine Studie untersucht weiterhin die Wirkung von Ginkgoextrakt<sup>22</sup> und zwei diejenige von Hopfenextrakt<sup>23, 28</sup>.

Mit Ausnahme einer Studie wird in allen Studien Placebo als Kontrollintervention verwendet. In der Studie von Welty et al.<sup>51</sup> erhalten beide Gruppen eine Diätberatung über eine therapeutische Lebensstilveränderung; die Interventionsgruppe bekommt zusätzlich Sojanüsse.

In sieben der Studien<sup>6, 12, 22, 30, 34, 41</sup> wird die Veränderung der menopausenspezifischen Lebensqualität allein oder zusammen mit anderen Faktoren als primärer Endpunkt definiert, in vier Studien<sup>2, 23, 50, 51</sup> als sekundärer Endpunkt. Bei Albertazzi et al.<sup>2</sup> und Elsabagh et al.<sup>22</sup> wird die menopausenspezifische Lebensqualität mittels der Greene Klimakteriumskala gemessen, bei Cancellieri et al.<sup>12</sup>, Heyerick et al.<sup>28</sup> und Erkkola et al.<sup>23</sup> mit dem Kupperman Menopause-Index. Bei Erkkola et al.<sup>23</sup> werden zusätzlich eine visuelle Analogskala und die MRS II eingesetzt. Bei Osmer et al.<sup>41</sup> wird unter Anwendung des MRS I als primärer Endpunkt die Veränderung der MRS zum Basiswert und als sekundärer Endpunkt die Veränderungen der Subskalen erhoben. Basaria et al.<sup>6</sup> und Lewis et al.<sup>34</sup> verwenden den menopausenspezifischen Lebensqualitätsfragebogen. Kok et al.<sup>30</sup> benutzen den SF-36-Fragebogen, die geriatrische Depressionsskala und den Life Satisfaction Modus Fragebogen. Welty et al.<sup>51</sup> setzen den menopausenspezifischen Lebensqualitätsfragebogen (MENQOL) und van der Sluijs et al.<sup>50</sup> die Greene Klimakterium- und die Hot Flash Related Daily Interference (HFRDI)-Skala ein.

Stärke und Intensität von Hitzewallungen sind primärer Endpunkt von fünf Studien<sup>2, 17, 34, 50, 51</sup> und sekundärer Endpunkt von einer Studie<sup>14</sup>. Teilweise werden zur Bewertung Scores gebildet, die sich durch die Multiplikation von Stärke und Intensität bilden.

Drei Studien haben kognitive Veränderungen als primären Endpunkt<sup>6, 14, 22</sup>. Bei Basaria et al.<sup>6</sup> werden verschiedene neuropsychologische Tests, wie der nationale Erwachsenenlese-, der Würfelvergleichs-, der Gleiche-Bildervergleichs-, der Wortflüssigkeits-, der Trail-making- und der Stecktafel-Test durchgeführt. Beim Erwachsenenlesetest werden die Probanden gebeten 161 nicht-phonetische Wörter auszusprechen. Beim Würfelvergleichstest wird die mentale Fähigkeit getestet einen dreidimensionalen Gegenstand in Gedanken zu drehen. Zwei identische Bilder aus einer Reihe ähnlicher Bilder zu finden ist Aufgabe beim Gleiche-Bildervergleichstest. Die kognitiven Hauptfunktionen werden beim Wortflüssigkeits- und beim Trail-making-Test gemessen. Bei ersterem muss der Proband in einer Minute so viele Wörter mit dem gleichen Anfangsbuchstaben sagen wie möglich. Der Trail-making-Test besteht aus zwei Teilen. Zunächst sollen fortlaufende Zahlen weitergeführt werden, im zweiten Teil eine Reihe systematischer aber nicht-fortlaufender Zahlen. Ziel des Stecktafel-Tests ist die Messung der psychomotorischen Geschwindigkeit.

Bei Casini et al.<sup>14</sup> wird der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 (DSM-IV)-Test durchgeführt. Dieser besteht aus drei Teilen, dem Digit-symbol-, dem Digit-span- und dem Visual-scanning-Test. Mit dem Digit-symbol-Test wird die psychomotorische Leistungsfähigkeit bestimmt. Der Digit-span-Test misst die direkte auditive Aufmerksamkeit und die mentale Flexibilität der Probanden, indem sie zunächst ihnen vorgetragene Zahlen mit steigendem Wert wiederholen und anschließend rückwärts zählen müssen. Der Visual-scanning-Test dient zur Bewertung der Ablenkbarkeit und der Unaufmerksamkeit.

Elsabagh et al.<sup>22</sup> verwenden den Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) zur Messung der Aufmerksamkeitsdauer, den Abschnittserinnerungs- und den Delayed Matching To Sample (DMTS)-Test mit Aufgaben zur Messung der episodischen Erinnerungsfähigkeit, den Stocking of Cambridge Test zur Messung der Planungsfähigkeit und den Intra extra dimensional shift (IDED) -Test zur Messung der mentalen Flexibilität.

Angst und Depressionen sind primärer Endpunkt von zwei Studien<sup>14, 22</sup>. Casini et al.<sup>14</sup> bilden diese durch die Hamilton Skala, dem Beck Depressionsinventar (BDI), den Spielberger State Trait Anxiety Inventory Fragebogen und den Profile of Mood Status ab. Bei der Hamilton Rating Scale for Depression (Langversion) wird anhand von 21 Fragen der Schweregrad der depressiven Symptome gemessen. Die Hamilton Ratingskala ist ein Instrument zur Fremdbewertung, wird also durch den Untersucher ausgefüllt. Der BDI dagegen ist eine Selbsteinstufungsskala. Hier wird anhand von 21 Fragen ein Gesamtwert ermittelt. Werte von zehn oder weniger bedeuten dabei eine normale Gemütslage, während Werte von elf oder mehr einen erhöhten Grad an Depression darstellen. Der Spielberger State Trait Anxiety Inventory Fragebogen misst den Angststatus der Probanden anhand einer Selbsteinstufungsskala von 20 Fragen. Werte unter 50 beschreiben hier den Normalbereich. Anhand von 65 Fragen werden mit dem Profile of Mood Status schwankende und fluktuierende affektive Gemütszustände identifiziert und bewertet. Elsabagh et al.<sup>22</sup> verwenden die Krankenhaus-Angst-und-Depressionsskala (HADS) und eine visuelle Analogskala.

Lipovac et al.<sup>34</sup> benutzen für die sekundären Endpunkte Angst und Depressionen ebenfalls die HADS und die Zung Depressionskala (SDS).

Die Compliance der Teilnehmerinnen wird in vier Studien als sekundärer Endpunkt untersucht<sup>2, 6, 34, 50</sup>. Alle weiteren Endpunkte werden jeweils nur einmal betrachtet. Als primären Endpunkt untersuchen Elsabagh et al.<sup>22</sup> Schlaflosigkeit und Nikander et al.<sup>38</sup> vaginale Trockenheit. Unerwünschte Ereignisse definiert Albertazzo et al.<sup>2</sup> als sekundären Endpunkt. Die klinische Beurteilung der Wirtschaftlichkeit und Toleranz durch Forscher sowie durch Patienten ist sekundärer Endpunkt bei Cancellieri et al.<sup>12</sup>.

### **5.3.1.2 Akupunktur**

In einer der ersten Akupunkturstudien findet die Akupunktur in neun Sitzungen über sieben Wochen statt<sup>29, 39</sup>. Dabei werden fünf bis sieben aktive Akupunkturpunkte gestochen: drei bis sechs primäre Punkte, die auf aus der TCM abgeleitete Muster für Hitzewallungen, und ein bis zwei sekundäre Punkte, die auf zweitrangige Muster abzielen, wie z. B. Schlaf. Die Dauer einer Behandlung liegt bei 20 Minuten (Tabelle 10). Die Kontrollgruppe bei Nir et al.<sup>39</sup> und Huang et al.<sup>29</sup> erhält eine Scheinakupunktur mit nicht-penetrierenden Nadeln. Die Anzahl der Punkte und die Häufigkeit in der Kontrollstimmen mit denen der Interventionsgruppe überein. Allerdings befinden sich die ausgewählten Punkte hier nicht auf den Leitbahnen<sup>29, 39</sup>.

Bei der zweiten Studie<sup>7, 8, 9, 10</sup> liegt die Wahl der Behandlungspunkte bei den Akupunkteuren. Zusätzlich ist eine Eigenbehandlung, beispielsweise durch die Einnahme von Soja, Kräutern, oder lokalen Östrogenen, körperliche Aktivität oder Entspannungsübungen erlaubt. Die Studiendauer beträgt zwölf Wochen.

**Tabelle 10: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten der Akupunkturstudien**

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte (Angabe der Autoren)	Sekundäre Endpunkte	FZP
Borud et al. 2007, 2009a, 2009b, 2010 <sup>7,8,9,10</sup>	TCM-Akupunktur, inklusive der Bildung einer therapeutischen Beziehung und Erwartungen 6–10 Akupunktursitzungen; Moxibustion möglich Individuelle Auswahl der Behandlungspunkte durch Akupunkteure nach TCM-Diagnose Selbstbehandlung mit OTC-Präparaten, Sojaprodukten, Nahrungsergänzungsmitteln oder Kräuterprodukten	Selbstbehandlung mit OTC-Präparaten, Sojaprodukten, Nahrungsergänzungsmitteln oder Kräuterprodukten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchschnittliche Anzahl an Hitzewallungen pro 24 Stunden, gemessen je über 1 Woche</li> <li>• Stärke der Hitzewallungen wird auf einer Skala zwischen 0 und 10 bewertet.</li> <li>• Die Dokumentation erfolgt unter Nutzung eines Tagebuchs. Ausfüllzeiten waren 2 Wochen im Qualifizierungszeitraum, je 1 Woche nach Woche 4, 8 und 12 der Interventionsphase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WHQ: Erhebung zu Beginn und nach 12 Wochen der Interventionsphase.</li> <li>• Nebenwirkungen</li> <li>• CGRP und NPY</li> <li>• Herzfrequenzmessung</li> </ul>	x
Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 <sup>29,39</sup>	5–7 Akupunkturpunkte (3–6 an individuellen Punkten der primären Manifestation der Hitzewallungen, 1–2 an Punkten der sekundären Symptome wie Schlaf) nach einem standardisierten Algorithmus zur Festlegung der Punktionsstelle 9 Sitzungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den ersten 2 Wochen erfolgte Akupunktur 2-mal wöchentlich</li> <li>• Während der anschließenden 5 Wochen 1-mal wöchentlich</li> </ul> Dauer jeweils 20 Minuten	Placebo: Akupunktur an 4–5 beliebigen als unwirksam erachteten Punkten (sham points) mit einer nicht-penetrierenden Nadel (Streitberger Nadel)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensität und Frequenz von Hitzewallungen</li> <li>• Schlafqualität: PSQI Gesamtwert</li> </ul>	HRQoL: MENQOL	K. A.

CGRP = Calcitonin-Genverwandte Peptide. FZP = Fallzahlplanung. HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität. K. A. = Keine Angabe. MENQOL = Menopausenspezifischer Lebensqualitätsfragebogen. NPY = Neuropeptid Y. OTC = Rezeptfreie Präparate. PSQI = Pittsburgher Schlafqualitätsindex. TCM = Traditionelle chinesische Medizin. WHQ = Women's Health Questionnaire.

In beiden Studien sind die Intensität und Häufigkeit von Hitzewallungen primäre Endpunkte. Dafür werden Scores gebildet, die auf den Angaben der teilnehmenden Frauen in täglich auszufüllenden Tagebüchern beruhen. Bei Huang et al. und Nir et al.<sup>29, 39</sup> wird zusätzlich die Schlafqualität anhand des Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) gemessen.

Bei beiden Studien wird zudem als sekundärer Endpunkt die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels validierter Fragebögen erfasst. Bei Nir et al. und Huang et al.<sup>29, 39</sup> findet die Erhebung über den MENQOL statt. Borud et al.<sup>7, 8, 9, 10</sup> verwenden den WHQ. Hier werden als sekundäre Endpunkte zudem Nebenwirkungen und die Herzfrequenz untersucht.

## 5.3.2 Studiendesign

### 5.3.2.1 Phytotherapeutika

Bei allen 15 Phytotherapeutikastudien handelt es sich nach Angaben der Autoren um randomisierte kontrollierte Studien (RCT; Tabelle 11). Sechs dieser Studien<sup>2, 14, 23, 34, 36, 49</sup> haben ein Cross-over-Design. Dies bedeutet, dass die Teilnehmerinnen nach einer ersten in eine zweite Behandlungsphase wechseln, sodass jeder Patient sowohl eine Phase der Studie im Interventions- als auch eine Phase im Kontrollarm verbringt. Eine Studie<sup>34</sup> ist dreiarstig, zwei Studien<sup>12, 41</sup> sind multizentrisch. Informationen über potenzielle Unterschiede in der Durchführung und Methodik der Zentren werden in keiner der beiden Studien angegeben.

**Tabelle 11: Studiendesign der Phytotherapeutikastudien**

Quelle	Design	Anzahl Zentren	Rekrutierung und Setting
Albertazzi et al. 2005 <sup>2</sup>	RCT, cross-over (ungeplant)	K. A.	Rekrutierung über Zeitung und Radiowerbung Telefonische Befragung und ambulante Untersuchungen
Basaria et al. 2009 <sup>6</sup>	RCT	K. A.	Rekrutierung über Zeitungen, Flyer und über Ärzte
Cancellieri et al. 2007 <sup>12</sup>	RCT, multizentrisch	9 (Italien)	Öffentliche Zentren für Menopause
Casini et al. 2006 <sup>14</sup>	RCT, cross-over	K. A.	Direkte Anfrage der Frauen um Teilnahme
D'Anna et al. 2009 <sup>17</sup>	RCT	K. A.	K. A.
Elsabagh et al. 2005 <sup>22</sup>	RCT	K. A.	96 Frauen im Alter zwischen 51–67 wurden durch Emailverteiler kontaktiert
Erkkola et al. 2010 <sup>23</sup>	RCT, cross-over	K. A.	Rekrutierung über Zeitungsannonce, Assessment zur Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien durch einen Gynäkologen
Heyerick et al. 2006 <sup>28</sup>	RCT	1 (Belgien)	K. A.
Kok et al. 2005 <sup>30</sup>	RCT	K. A.	Rekrutierung über das nationale Screeningprogramm für Mammakarzinom
Lewis et al. 2006 <sup>33</sup>	RCT, 3-armig, parallel	K. A.	Rekrutierung durch Anschreiben an dem Alter entsprechende Frauen, die klinischen Zentren als Patienten bekannt waren. Vorstellung der Studie bei Ärztekongressen. Werbung in lokalen Zeitschriften.
Lipovac et al. 2010 <sup>34</sup>	RCT, cross-over	1 (Österreich)	Rekrutierung über Krankenhausambulanz
Nikander et al. 2005 <sup>38</sup>	RCT, cross-over	1 (Finnland)	Ambulante Klinik eines Universitätskrankenhauses
Osmer et al. 2005 <sup>41</sup>	RCT, multizentrisch	24 (Deutschland)	Rekrutierung aus dem Bestand des Routineclientels von Arztpraxen
van der Sluijs et al. 2009 <sup>50</sup>	RCT, parallel	K. A.	Rekrutierung über Werbung in Zeitschriften, Fernsehen und Radio, Zuweisung von Liverpool Health Service und Krankenhäusern Alle Kontrolluntersuchungen wurden durch einen TCM-Arzt durchgeführt (Chinese Medicine Clinical Research Centre oder 2 private Kliniken für chinesische Medizin)
Welty et al. 2007 <sup>51</sup>	RCT, cross-over	K. A.	K. A.

K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. TCM = Traditionelle chinesische Medizin.

Bei vier Studien<sup>6, 12, 34, 51</sup> fehlen detaillierte Angaben zur Randomisierung (Tabelle 12). Allerdings handelt es sich beim Studiendesign in aller vier Studien laut den Autoren um RCT. Daher wird davon ausgegangen, dass eine Randomisierung stattgefunden hat, auch wenn das genaue Vorgehen hinsichtlich der verwendeten Methodik nicht beurteilt werden kann. Bei zwei Studien wurden sowohl die Probandinnen, als auch die Ärzte und Auswerter verblindet<sup>2, 50</sup>. Weitere elf Studien<sup>6, 12, 14, 17, 22, 23, 28, 30, 33, 34, 38</sup> sind doppelt verblindet. Bei Osmer et al.<sup>41</sup> sind die Probandinnen und die Auswerter bis zum Abschluss der Datensatzbereinigung verblindet. In einer Studie<sup>51</sup> wird keine Aussage zur Verblindung gemacht.

**Tabelle 12: Randomisierung, FZP und angewandte statistische Verfahren der Phytotherapeutikastudien**

Quelle	Randomisierung	FZP	Statistische Tests	Verblindung
Albertazzi et al. 2005 <sup>2</sup>	Computergenerierte Randomisierung	Ja, für ursprüngliches Studiendesign	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT</li> <li>• Wilkoxon-Test</li> <li>• Random coefficient regression model</li> <li>• Post-hoc-Analyse</li> <li>• LOCF</li> <li>• Fishers Exakt-Test</li> </ul>	Ja; Probandinnen, Mitarbeiter und Prüfungsleiter
Basaria et al. 2009 <sup>6</sup>	Computergenerierte Randomisierung	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chi<sup>2</sup>-Test</li> <li>• Wilkoxon Test</li> <li>• Shapiro-Wilk-Test</li> <li>• t-Test</li> <li>• Varianzanalyse</li> <li>• Kruskal-Wallis-Test</li> <li>• Lineare Regression</li> </ul>	Ja; Probandinnen und Studienpersonal
Cancellieri et al. 2007 <sup>12</sup>	Per Liste	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pearsons Chi<sup>2</sup>-Test</li> <li>• Kolmogorov-Smirnov-Tests</li> <li>• Shapiro-Wilk Tests</li> <li>• F-Test</li> <li>• Student t-Test</li> <li>• Mann-Whitney-U-Test</li> <li>• Statistische Signifikanz: p &lt; 0,05</li> </ul>	Doppelblind
Casini et al. 2006 <sup>14</sup>	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t-Test</li> <li>• McNemar-Test</li> </ul>	Doppelblind
D'Anna et al. 2009 <sup>17</sup>	Computergenerierte Randomisierung	Ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Student t-Test</li> <li>• 2-Wege-Varianzanalyse</li> <li>• Statistische Signifikanz: p &lt; 0,05</li> </ul>	Doppelblind
Elsabagh et al. 2005 <sup>22</sup>	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3-Wege-ANOVA</li> <li>• 4-Wege-ANOVA</li> <li>• 4-Wege-MANOVA</li> </ul>	Ja; Probandinnen und Untersucher
Erkkola et al. 2010 <sup>23</sup>	Computergenerierte Randomisierung	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT</li> <li>• Welch Zweistichproben t-Test</li> <li>• Linear Mixed effects' model</li> </ul>	Ja; Probandinnen und Prüfarzt: Gynäkologe
Heyerick et al. 2006 <sup>28</sup>	per Liste	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT</li> <li>• 1-Weg-ANOVA mit Bonferroni Korrektur für multiple Vergleiche (SPSS)</li> <li>• p-Werte für kategorische Resultate: Pearsons X<sup>2</sup>-Test</li> <li>• Intragruppenvergleiche: Student t-Test</li> <li>• Zeitabhängigkeit des Behandlungseffekts auf die Hitzewallungen: lineares Mixed Modell</li> </ul>	Doppelblind
Kok et al. 2005 <sup>30</sup>	Computergenerierte Block-Randomisierung zu 10	Ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT</li> <li>• Lineare Regressionsanalyse mit 2 Variablen (95 % Konfidenzintervall)</li> </ul>	Ja; Probandinnen und Mitarbeiter

**Tabelle 12: Randomisierung, FZP und angewandte statistische Verfahren der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Randomisierung	FZP	Statistische Tests	Verblindung
Lewis et al. 2006 <sup>33</sup>	Blockrandomisierung zu 9	Ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chi<sup>2</sup>-Test oder univariate Analyse</li> <li>• 2-faktorielle RANOVA</li> <li>• 1-fach multivariate ANOVA und anschließender gleichzeitiger 2-faktorielle RANOVA</li> </ul>	Doppelblind
Lipovac et al. 2010 <sup>34</sup>	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT (SPSS)</li> <li>• Gruppenunterschiede: nicht gepaarter Student t-Test und Chi<sup>2</sup></li> <li>• Intragruppenvergleich: gepaarter Student t-Test</li> </ul>	Doppelblind
Nikander et al. 2005 <sup>38</sup>	Computergenerierte Randomisierung	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-parametrische Tests</li> <li>• McNemar-Test</li> <li>• Marginaler Homogenitätstest</li> </ul>	Ja; Probandinnen, Zytologe
Osmers et al. 2005 <sup>41</sup>	Blockrandomisierung zu 4	Ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT</li> <li>• Chi<sup>2</sup>-Test</li> <li>• Wilcoxon-Test</li> <li>• Kovarianzanalyse</li> <li>• Sicherheitsanalyse</li> <li>• Lineare Regression</li> <li>• LOCF</li> </ul>	Ja, Patientinnen, Auswerter teilweise.
van der Sluijs et al. 2009 <sup>50</sup>	Computergenerierte Blockrandomisierung	Ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT</li> <li>• Chi<sup>2</sup>-Test</li> <li>• Ungepaarter t-Test</li> <li>• ANCOVA</li> <li>• LOCF</li> <li>• Statistische Signifikanz: p &lt; 0,05</li> </ul>	Ja; Probandinnen, Ärzte und Statistiker
Welty et al. 2007 <sup>51</sup>	K. A.	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-seitiger gepaarter t Test</li> <li>• ANOVA</li> <li>• Pearson's Korrelationskoeffizient</li> <li>• Statistische Signifikanz: p &lt; 0,05</li> </ul>	K. A.

ANCOVA = Kovarianzanalyse. ANOVA = Varianzanalyse. FZP = Fallzahlplanung. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. LOCF = Der letzte von einem Patienten vorliegende Wert wird für die Auswertung verwendet. MANOVA = Multivariate Varianzanalyse. RANOVA = Wiederholte Varianzanalyse.

### 5.3.2.2 Akupunktur

Bei beiden Akupunkturstudien handelt es sich um RCT (Tabelle 13). Eine Studie<sup>7, 8, 9, 10</sup> ist multizentrisch. Angaben zu potenziellen Unterschieden in der Methodik der Zentren fehlen.

**Tabelle 13: Studiendesign der Akupunkturstudien**

Quelle	Design	Anzahl Zentren	Setting
Borud et al. 2007, 2009a, 2009b, 2010 <sup>7, 8, 9, 10</sup>	RCT, multizentrisch, parallel	3 (Norwegen)	Rekrutierung über Zeitung und Medien
Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 <sup>29, 39</sup>	RCT, parallel	1 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierung über Flyer, Internet, Zeitung und Überweisung von niedergelassenen Ärzten im Zeitraum März 2003 bis Januar 2004</li> <li>• Insetrate in Gemeindekliniken</li> <li>• San Francisco Bay Gebiet</li> <li>• Patienten werden von 5 Akupunkteuren in wohnortnahen Ambulanzen behandelt</li> </ul>

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Auch eine Randomisierung fand bei beiden Studien statt. Bei einer Studie<sup>7, 8, 9, 10</sup> sind die Auswerter verblindet, bei der anderen die Probandinnen.

**Tabelle 14: Randomisierung, FZP, Verblindung und angewandte statistische Verfahren der Akupunkturstudien**

Quelle	Randomisierung	FZP	Statistische Tests	Verblindung
Borud et al. 2007, 2009a, 2009b, 2010 <sup>7, 8, 9, 10</sup>	Stratifizierung nach Zentren, anschließende Blockrandomisierung zu 4, 6 oder 8	Ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT</li> <li>• Chi<sup>2</sup>-Test</li> <li>• t-Test</li> <li>• LOCF</li> <li>• Subgruppenanalyse: Per protocol</li> <li>• Varianzanalyse</li> <li>• Statistische Signifikanz: p &lt; 0,05</li> </ul>	Ja, Auswerter
Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 <sup>29, 39</sup>	Generierung einer Zufallsfolge (geblockte Randomisierung)	Keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANOVA</li> <li>• ANCOVA</li> <li>• ITT</li> <li>• Chi<sup>2</sup>-Test</li> <li>• t-Test</li> <li>• Mann-Whitney-U-Test</li> <li>• Lineare Regression</li> </ul>	Ja, Probandinnen

ANCOVA = Kovarianzanalyse. ANOVA = Varianzanalyse. FZP = Fallzahlplanung. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. LOCF = Der letzte von einem Patienten vorliegende Wert wird für die Auswertung verwendet.

### 5.3.3 Studiencharakteristika

#### 5.3.3.1 Phytotherapeutika

Alle Phytotherapeutikastudien umfassen postmenopausale Frauen, die mindestens zum Zeitpunkt der jeweiligen Studiendurchführung keine Hormone einnehmen (Tabelle 15).

Tabelle 15 gibt einen Überblick über die in den Studien formulierten Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien. Weitere Informationen zum Alter der Probandinnen und zur Dauer der Menopause werden in den Tabellen in Abschnitt 10.5 gegeben.

**Tabelle 15: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Phytotherapeutikastudien**

Quelle	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Albertazzi et al. 2005 <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen</li> <li>• Amenorrhoe <math>\geq</math> 12 Monate und <math>\leq</math> 10 Jahren vor Einschluss</li> <li>• Keine sekundären Gründe für die Abnahme der Knochendichte</li> <li>• Keine Hormontherapie für &gt; 12 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme von Bisphosphonaten in der Vergangenheit</li> <li>• Einnahme weiterer Medikamente mit Wirkung auf die Knochen, wie z. B. Kortison <math>\leq</math> 1 Monat vor Studienbeginn</li> <li>• Einnahme phytoöstrogenhaltiger Nahrungsergänzungsmittel</li> <li>• Hysterektomie oder Oophorektomie</li> <li>• Veränderungen der Ernährung oder der Intensität sportlicher Aktivitäten sollten innerhalb der Studienzeit vermieden werden</li> </ul>
Basaria et al. 2009 <sup>6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausal (natürlich oder chirurgisch)</li> <li>• FSH Level &gt; 30 mIU/ml</li> <li>• Keine Hormontherapie für &gt; 3 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leber-, Nieren-, Schilddrüsenerkrankungen</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Neurologische Erkrankungen</li> <li>• Aktive psychiatrische Störungen</li> <li>• Mammakarzinom oder auffällige Mammografie in der Anamnese</li> <li>• Chemotherapie gegenwärtig oder in der Anamnese</li> <li>• Aktuell Einnahme von Glukokortikoiden und Serumtriglyzeride &gt; 500 ml/dl</li> <li>• Allergie gegen Sojaproteine oder Kuhmilch in der Anamnese</li> </ul>
Cancellieri et al. 2007 <sup>12</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 45 bis 65 Jahre</li> <li>• Symptomatische physiologische Menopause</li> <li>• Keine pharmakologische Behandlung für &gt; 1 Monat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen des Produkts</li> <li>• Mammakarzinom und/oder genitales Neoplasma in der Anamnese</li> <li>• Stark schwächende Erkrankungen</li> <li>• Unfähigkeit zur Kooperation</li> </ul>
Casini et al. 2006 <sup>14</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intakter Uterus</li> <li>• Amenorrhoe <math>\geq</math> 12 Monate</li> <li>• FSH &gt; 30 IU/L</li> <li>• Östrogen &lt; 10 pg/ml</li> <li>• BMI: Normalgewicht <math>\pm</math> 20 %</li> <li>• Keine Hormontherapie für &gt; 2 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrinologische Erkrankung in der Anamnese</li> <li>• Depression (definiert und diagnostiziert durch Standardinstrumente)</li> <li>• Aktuelle Erkrankungen</li> <li>• Kürzliche Einnahme psychoaktiver Medikamente</li> </ul>
D'Anna et al. 2009 <sup>17</sup>	<p>Aus d'Anna et al. 2007:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter 50–70 Jahre</li> <li>• Postmenopausal</li> <li>• Amenorrhoe seit mind. 12 Monaten</li> <li>• FSH &gt; 50 IU/L</li> <li>• Östrogen &lt; 100 pmol/L</li> <li>• Keine Hormontherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aus d'Anna et al. 2007:</li> <li>• Klinische oder laboratorische Anormalitäten, die auf kardiovaskuläre, hepatische, endokrinologische oder Nierenerkrankungen hinweisen</li> <li>• Gerinnungsstörungen</li> <li>• Einnahme von Biphosphonaten, kardiovaskulären oder Cholesterin senkenden Mitteln &lt; 6 Monate</li> <li>• Mehr als 10 Zigaretten am Tag</li> <li>• Knochendichte am Schenkelhals &gt; 0,795 g/cm<sup>2</sup></li> </ul>

**Tabelle 15: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Elsabagh et al. 2005 <sup>22</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amenorrhoe ≥ 12 Monate</li> <li>• Keine Hormontherapie für &gt; 12 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelles Krankheitsgeschehen</li> <li>• Behandlung mit psychoaktiven gerinnungshemmenden Medikamenten</li> <li>• Behandlung mit Ginkgo, Ginseng oder Isoflavonen</li> <li>• Geschätzter Verbal-IQ &lt; 90</li> </ul>
Erkkola et al. 2010 <sup>23</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen</li> <li>• Alter: 45 bis 65 Jahre</li> <li>• Intakter Uterus</li> <li>• Amenorrhoe ≥ 12 Monate</li> <li>• Keine Hormontherapie für &gt; 3 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammakarzinom in Anamnese</li> <li>• Endometriumkarzinom oder andere hormonabhängige Karzinome in der Vorgeschichte</li> <li>• Nahrungsergänzung mit Phytoöstrogenen im letzten Monat</li> </ul>
Heyerick et al. 2006 <sup>28</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesunde Frauen im Alter von 45 bis 60 Jahren mit intaktem Uterus und Amenorrhoe ≥ 12 Monaten</li> <li>• Milde bis schwere menopausale Störungen über mehrere Wochen in der Anamnese</li> <li>• Keine Hormontherapie &gt; 3 Monate</li> </ul>	K. A.
Kok et al. 2005 <sup>30</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 60 bis 75 Jahre</li> <li>• Unauffällige Mammographie ein Jahr vor Studienbeginn</li> <li>• Keine Hormontherapie für &gt; 6 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestehende Nieren- und Lebererkrankung</li> <li>• Thromboembolie in Anamnese</li> <li>• Karzinom in Anamnese</li> <li>• Sojaallergie oder Laktuloseintoleranz</li> </ul>
Lewis et al. 2006 <sup>33</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 45 bis 60 Jahre</li> <li>• Amenorrhoe ≥ 12 Monate ≤ 8 Jahre</li> <li>• MENQOL: vasomotorischer Score &gt; 3,0</li> <li>• Keine Hormontherapie für &gt; 3 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentöse oder chirurgische Herbeiführung der Menopause</li> <li>• Entzündliches Reizdarmsyndrom</li> <li>• Malabsorptionssyndrom</li> <li>• Unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung</li> <li>• Bekannte Allergie oder Intoleranz gegenüber Muffin Ingredienzien</li> <li>• Jede Art von schwerer Erkrankung sowie aktiv medizinische oder soziale Kondition, die die Lebensqualität während der Studiendauer beeinflussen können</li> <li>• Behandlung mit Phytoöstrogenen, Kortikosteroiden oder Antibiotika &gt; 1 Monat</li> </ul>
Lipovac et al. 2010 <sup>34</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopause (Amenorrhoe &gt; 12 Monate)</li> <li>• ≥ 40 Jahre</li> <li>• Negativer Schwangerschaftstest</li> <li>• Einwilligung zur Teilnahme an den Kontrolluntersuchungen und Einnahme des Präparats</li> <li>• Kuppermann Index ≥ 15</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormontherapie</li> <li>• Überempfindlichkeit für Isoflavone</li> </ul>
Nikander et al. 2005 <sup>38</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen (FSH im Serum &gt; 30 U/l)</li> <li>• Keine Hormontherapie oder Östrogene für &gt; 3 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammakarzinom ≥ 6 Monate vor Anamnese</li> <li>• Einnahme von Antibiotika &lt; 3 Monate</li> </ul>

**Tabelle 15: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Osmers et al. 2005 <sup>41</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amenorrhoe <math>\geq 12</math> Monate oder <math>\geq 6</math> Monaten bei gleichzeitigem Vorliegen einer Konzentration von FSH <math>\geq 50</math> U/l</li> <li>• Alter: mind. 45 Jahre</li> <li>• Klimakterische Beschwerden definiert als MRS <math>\geq 0,4</math> bei mindestens 3 Items</li> <li>• BMI: <math>&lt; 28</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Keine Hormontherapie für <math>&gt; 1</math> Monat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorerkrankung</li> <li>• Krankheiten, die sich störend auf die Erhebung klimakterischer Beschwerden auswirken könnten</li> <li>• Drogen-, Medikamentenmissbrauch</li> <li>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie <math>&gt; 6</math> Monaten</li> <li>• 1 Woche vor Studienbeginn (und während der Studie) waren weiterhin nicht erlaubt: nicht-hormonale klimakterische Arzneimittel (inklusive homöopathische Wirkstoffe und Nahrungsergänzungsmittel (z. B. Soja, Rotklee), Antiepileptika, Psycholeptika, Psychoanaleptika inklusive Phytotherapeutika)</li> <li>• Mammakarzinom in Anamnese <math>\geq 6</math> Monate</li> </ul>
van der Sluijs et al. 2009 <sup>50</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amenorrhoe <math>\geq 12</math> Monate</li> <li>• Alter: 45 bis 65 Jahre</li> <li>• Durchschnittlich 5 Episoden an vasomotorischen Symptomen pro Tag (ca. 35 pro Woche) unabhängig vom Schweregrad</li> <li>• FSH-Level <math>\geq 40</math> mIU/ml</li> <li>• Östradiol-Level <math>\leq 80</math> pg/ml</li> <li>• Normales Blutbild und normale Leber- und Nierenfunktionstests innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>• BMI <math>\leq 30</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Keine Hormontherapie oder Komplementärmedizin <math>&gt; 2</math> Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-diagnostizierte Vaginalblutungen</li> <li>• Karzinom, besonders Mammakarzinom oder östrogenabhängige Tumoren in Anamnese</li> <li>• Gebrauch von Kortikosteroiden oder Antikoagulantia</li> <li>• Unkontrollierte und/oder diagnostizierte andere Erkrankung, die die Studienbehandlung beeinflussen könnten, z. B. Diabetes mellitus, der einer medizinischen Behandlung bedarf und hepatische und renale Dysfunktionen</li> <li>• Unkontrollierter oder unbehandelter Bluthochdruck (definiert als systolischer Blutdruck <math>&gt; 160</math> mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck <math>&gt; 100</math> mm Hg)</li> <li>• Unkontrollierte psychiatrische Erkrankungen</li> <li>• Jede andere Erkrankung, die nach Einschätzung des Untersuchers den Teilnehmer als ungeeignet für die Studie erscheinen lassen.</li> </ul>
Welty et al. 2007 <sup>51</sup>	Amenorrhoe $\geq 12$ Monate oder irreguläre Periode und Hitzewallungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gegenwärtige Raucherin oder Raucherinnen im Jahr vor Einschluss</li> <li>• Koronare oder periphere arterielle Erkrankung</li> <li>• Zerebrovaskuläre Erkrankung</li> <li>• Bekannter Diabetes oder Nüchtern glukose <math>\geq 126</math> mg/dl</li> <li>• Mammakarzinom in Anamnese</li> <li>• Nüchterntriglyceride <math>&gt; 400</math> mg/dl</li> <li>• Systolischer Blutdruck <math>\geq 165</math> oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 100</math> mm Hg oder beides</li> <li>• Unbehandelte Schilddrüsenunterfunktion</li> <li>• Systemische oder endokrine Fettstoffwechselerkrankung</li> </ul>

BMI = Body-Mass-Index. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. IQ = Intelligenzquotient. IU = Internationale Einheit. K. A. = Keine Angabe. MENQOL = Menopausespezifischer Lebensqualitätsfragebogen. MRS = Menopause Ratingskala.

Die Studiendauer der 15 Studien liegt zwischen sechs und 104 Wochen (Tabelle 16). Die Anzahl randomisierter Probandinnen reicht von 36<sup>23</sup> bis 389<sup>17</sup>. Die höchste Drop-out-Rate liegt bei Welty et al.<sup>51</sup> mit 52 % vor. In drei Studien<sup>2, 33, 50</sup> wird die Compliance der Probandinnen überprüft. Bei Albertazzi et al.<sup>2</sup> und van der Sluijs et al.<sup>50</sup> werden dafür die zurückgegebenen Tabletten gezählt. Bei Lewis et al.<sup>33</sup> werden ebenfalls die zurückgegebenen Muffins gezählt. Zudem werden der Östrogenanteil im Urin gemessen und die täglichen Angaben der Teilnehmerinnen über die Einnahme überprüft.

**Tabelle 16: Studiendauer, Patientenzahl, Drop-outs und Compliance der Phytotherapeutikastudien**

Quelle	Studiendauer	Anzahl Gruppen/Patienten (n)	Drop-outs (%)	Compliance
Albertazzi et al. 2005 <sup>2</sup>	12 Wochen (2 x 6 Wochen)	Randomisierte Patienten: 100 Ausgewertete Patienten: 99	Behandlung: 1 Kontrolle: 0	Zählung der zurückgegebenen Kapseln
Basaria et al. 2009 <sup>6</sup>	12 Wochen	Randomisierte Patienten: 93 Ausgewertete Patienten: 84 • Behandlung: 38 • Kontrolle: 46	Gesamt: 10	K. A.
Cancellieri et al. 2007 <sup>12</sup>	24 Wochen	Randomisierte Patienten: 142 Ausgewertete Patienten: 125 • Behandlung: 60 • Kontrolle: 65	K. A.	K. A.
Casini et al. 2006 <sup>14</sup>	52 Wochen	Randomisierte Patienten: 78 • Behandlung: 39 • Kontrolle: 39 Ausgewertete Patienten: 76 • Behandlung: 38 • Kontrolle: 38	Behandlung: 3 Kontrolle: 3	K. A.
D'Anna et al. 2009 <sup>17</sup>	96 Wochen	Randomisierte Patienten: 389 • Behandlung: 198 • Kontrolle: 191 Ausgewertete Patienten: 236 • Behandlung: 119 • Kontrolle: 117	Behandlung: 40 Kontrolle: 39	K. A.
Elsabagh et al. 2005 <sup>22</sup>	6 Wochen	Randomisierte Patienten: 96 Ausgewertete Patienten: 87 • Behandlung: 45 • Kontrolle: 42	Behandlung: 6 Kontrolle: 13	K. A.
Erkkola et al. 2010 <sup>23</sup>	16 Wochen (2 x 8 Wochen)	Randomisierte Patienten: 36 Ausgewertete Patienten: 36	Behandlung: 0 Kontrolle: 0	K. A.
Heyerick et al. 2006 <sup>28</sup>	12 Wochen	Randomisierte Patienten: 67 Ausgewertete Patienten: 65	Behandlung: 5 Placebo: 7	K. A.
Kok et al. 2005 <sup>30</sup>	48 Wochen	Randomisierte Patienten: 202 Ausgewertete Patienten: 202 • Behandlung: 100 • Kontrolle: 102	Behandlung: 25 Kontrolle: 24	K. A.
Lewis et al. 2006 <sup>33</sup>	16 Wochen	Randomisierte Patienten: 99 • Soja: 33 • Leinsamen: 33 • Kontrolle: 33 Ausgewertete Patienten: • Soja: 31 • Leinsamen: 28 • Kontrolle: 28	Soja: 6 Leinsamen: 15 Kontrolle: 12	• Urinuntersuchung • Zählen der zurückgegebenen Muffins • Angaben über Verzehr
Lipovac et al. 2010 <sup>34</sup>	187 Tage	Randomisierte Patienten: 113 Ausgewertete Patienten: 109	K. A.	K. A.
Nikander et al. 2005 <sup>38</sup>	32 Wochen (2 x 12 Wochen + 8 Wochen Auswaschphase)	Randomisierte Patienten: 62 Ausgewertete Patienten: 56 • Behandlung: 28 • Kontrolle: 28	Behandlung: 13 Kontrolle: 7	K. A.

**Tabelle 16: Studiendauer, Patientenzahl, Drop-outs und Compliance der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Studiendauer	Anzahl Gruppen/Patienten (n)	Drop-outs (%)	Compliance
Osmer et al. 2005 <sup>41</sup>	12 Wochen	Randomisierte Patienten: 304 Ausgewertete Patienten: 286 • Behandlung: 145 • Kontrolle: 141	Behandlung: 5 Kontrolle: 7	K. A.
van der Sluijs et al. 2009 <sup>50</sup>	24 Wochen (16 Wochen Behandlung, 8 Wochen Follow-up)	Randomisierte Patienten: 93 Ausgewertete Patienten: 92 • Behandlung: 46 • Kontrolle: 46	Behandlung: 21 Kontrolle: 13	Zählen nicht-eingenommener Tabletten
Welty et al. 2007 <sup>51</sup>	20 Wochen (2 x 8 Wochen + 4 Wochen Auswaschphase)	Randomisierte Patienten: 82 ausgewertete Patienten: 39	Gesamt: 52	K. A.

K. A. = Keine Angabe.

### 5.3.3.2 Akupunktur

In beiden Akupunkturstudien (Tabelle 17) werden postmenopausale Frauen untersucht, die mindestens zum Zeitpunkt der jeweiligen Studiendurchführung keine Hormone einnehmen. Die zweite Studie<sup>28, 37</sup> lief über elf Wochen. Bei Borud et al.<sup>7, 8, 9, 10</sup> werden keine genauen Angaben zur Studiendauer gemacht. Allerdings werden Ergebnisse nach zwölf Wochen berichtet, sodass diese Studie mindestens zwölf Wochen lang durchgeführt wurde. Bei Huang et al.<sup>29</sup> und Nir et al.<sup>39</sup> werden 29 Patientinnen randomisiert. Bei Borud et al.<sup>7, 8, 9, 10</sup> liegt die Zahl randomisierter Patientinnen bei 167. Der prozentuale Anteil an Drop-outs beläuft sich auf 0 und 24 %. In keiner Studie werden Aussagen zur Compliance gemacht.

**Tabelle 17: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien der Akupunkturstudien**

Quelle	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Borud et al. 2007, 2009a, 2009b, 2010 <sup>7,9,10</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amenorrhoe <math>\geq</math> 12 Monate</li> <li>• Bereitschaft zur Akupunkturanwendung</li> <li>• <math>\geq</math> 7 Hitzewallungen pro 24 Stunden über einen Zeitraum von 7 Tagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgische Menopause</li> <li>• Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre</li> <li>• Einnahme gerinnungshemmender Medikamente</li> <li>• Herzklappenentzündung</li> <li>• Schlecht eingestellte Hypertonie oder Hypothyreose</li> <li>• Hyperthyreose</li> <li>• Schlecht eingestellter Diabetes mellitus</li> <li>• Organtransplantation</li> <li>• Mentale Krankheiten</li> <li>• Offene Alkohol- oder Drogenabhängigkeit</li> <li>• Unfähigkeit die Studienprotokolle auszufüllen</li> <li>• Hormontherapie (Auswaschphase: 8 Wochen bei systemischer, 4 Wochen bei lokaler Behandlung)</li> <li>• Einnahme SSRI (Auswaschphase: 8 Wochen)</li> </ul>
Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 <sup>29,39</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 45 bis 65 Jahre</li> <li>• Amenorrhoe <math>\geq</math> 12 Monate oder im Zeitraum von <math>\geq</math> 6 Wochen eine beidseitige Eierstockentfernung</li> <li>• <math>\geq</math> 7 moderate bis schwere Hitzewallungen/ 24 Stunden oder durchschnittlich mindestens 70 Hitzewallungen/Woche während der Screening- bzw. Einführungsphase</li> <li>• Labortests: E<sub>2</sub> &lt; 18 pg/ml, FSH 30.0–110.0 IU/l, TSH 0.40–4.0 <math>\mu</math>IU/ml</li> <li>• Östradiolkonzentration von weniger als 50 pg/ml zu Studienbeginn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere medizinische oder psychiatrische Erkrankung (Selbstbewertung)</li> <li>• Endokrine Störungen, inklusive instabiler Schilddrüsenerkrankungen</li> <li>• Bekannte oder Verdacht auf östrogen-abhängige Neoplasien</li> <li>• Abnormale Ergebnisse der TSH-Werte</li> <li>• Östrogenlevel &gt; 50 pg/ml zu Studienbeginn</li> <li>• Jegliche Behandlung der Hitzewallungen &lt; 6 Wochen</li> <li>• Jegliche instabile medizinische Verfassung</li> <li>• Einnahme jeglicher Medikation, von der bekannt ist, dass sie vasomotorische Symptome beeinflusst</li> <li>• Akupunktur innerhalb des zurückliegenden Jahres</li> </ul>

FSH = Follikel stimulierendes Hormon. IU = Internationale Einheit. SSRI = Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. TSH = Schilddrüsen stimulierendes Hormon.

**Tabelle 18: Studiendauer, Patientenzahl, Drop-outs und Compliance der Akupunkturstudien**

Quelle	Studiendauer	Anzahl Gruppen/Patienten(n)	Drop-outs (%)	Compliance
Borud et al. 2007, 2009a, 2009b, 2010 <sup>7, 8, 9, 10</sup>	K. A. (Basisstudie + Follow-up)	Randomisierte Patienten: 267 ausgewertete Patienten (Basisstudie): 248 • Behandlung: 131 • Kontrolle: 117	Behandlung: 13 Kontrolle: 11	K. A.
Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 <sup>29, 39</sup>	11 Wochen (7 Wochen Basisstudie + 4 Wochen Follow-up)	Randomisierte Patienten: 29 ausgewertete Patienten: 29 • Behandlung: 12 • Kontrolle: 17	Behandlung: 17 Kontrolle: 24	K. A.

K. A. = Keine Angabe.

### 5.3.4 Charakteristika der Studienpopulation

#### 5.3.4.1 Phytotherapeutika

Das Durchschnittsalter der Probandinnen liegt bei Casini et al.<sup>14</sup> bei 49 und 50 Jahren (Tabelle 19). Bei Kok et al.<sup>30</sup> wird das Durchschnittsalter der Probandinnen mit jeweils 67 Jahren angegeben. Bei allen weiteren Studien liegt dieses Alter zwischen 52 und 56 Jahren. Große Unterschiede bestehen zwischen den Studien bezüglich der durchschnittlichen Dauer seit der Menopause. Signifikante Unterschiede von Basischarakteristika zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe einer einzelnen Studie bestehen bei Kok et al. bei der Anzahl an Raucherinnen<sup>30</sup>. Eine entsprechende Aussage kann bei zwei weiteren Studien<sup>38, 51</sup> nicht getroffen werden. Bei einer Studie werden ausschließlich Gesamtwerte der Basischarakteristika angegeben und keine nach Behandlungsgruppen getrennten Werte. Bei der anderen Studie werden getrennte Werte für zwei Gruppen berichtet. Diese ergeben sich jedoch nicht auf Basis der Interventionen anhand der Anzahl von Hitzewallungen einer Probandin.

**Tabelle 19: Charakteristika der Populationen der Phytotherapeutikastudien (Mittelwerte ± Standardabweichung)**

Quelle		Alter (Jahre)	Zeit seit Menopause (Monate)	Alter bei Menopause (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Albertazzi et al. 2005 <sup>2</sup>	Behandlung	53 (3)	35 (21)	50 (3)	26 (3)
	Kontrolle	54 (3)	41 (28)	51	28 (8)
Basaria et al. 2009 <sup>6</sup>	Behandlung	55	76	–	27
	Kontrolle	56	61	–	25
Cancellieri et al. 2007 <sup>12</sup>	Behandlung	54 (5)	30	–	24 (3)
	Kontrolle	54 (4)	36	–	25 (4)
Casini et al. 2006 <sup>14</sup>	Behandlung	49 (3)	67 (52)	50 (7)	–
	Kontrolle	50 (4)	70 (54)	50 (6)	–
D'Anna et al. 2009 <sup>17</sup>	Behandlung	54 (4)	67 (46)	–	–
	Kontrolle	54 (3)	59 (38)	–	–
Elsabagh et al. 2005 <sup>22</sup>	Behandlung (Stadium 1+, 2+)	55 (1), 60 (1)	–	–	24 (1), 25 (1)
	Kontrolle (Stadium 1+, 2+)	55 (1), 61 (1)	–	–	25 (1), 26 (1)
Erkkola et al. 2010 <sup>23</sup>	Hopfen-Placebo	53 (4)	52 (46)	–	25 (3)
	Placebo-Hopfen	54 (4)	57 (52)	–	25 (2)
Heyerick et al. 2006 <sup>28</sup>	Hopfen 1	52 (3)	–	–	–
	Hopfen 2	53 (3)	–	–	–
	Placebo	52 (3)	–	–	–
Kok et al. 2005 <sup>30</sup>	Behandlung	67 (5)	–	48 (6)	26 (4)
	Kontrolle	67 (5)	–	49 (4)	26 (3)
Lewis et al. 2006 <sup>33</sup>	Soja	53 (3)	43 (28)	50 (3)	26 (4)
	Leinsamen	53 (3)	43 (26)	50 (3)	26 (4)
	Kontrolle	53 (4)	47 (42)	49 (5)	29 (7)
Lipovac et al. 2010 <sup>34</sup>	Isoflavone-Placebo	55 (6)	–	–	25 (4)
	Placebo-Isoflavone	54 (8)	–	–	25 (4)

**Tabelle 19: Charakteristika der Populationen der Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle		Alter (Jahre)	Zeit seit Menopause (Monate)	Alter bei Menopause (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Nikander et al. 2005 <sup>38</sup>	Gesamt	54 (6)	64 (66)	–	26 (3)
Osmers et al. 2005 <sup>40</sup>	Behandlung	54 (6)	–	–	26 (3)
	Kontrolle	55 (6)	–	–	25 (3)
van der Sluijs et al. 2009 <sup>40</sup>	Behandlung	56 (5)	–	–	25 (4)
	Kontrolle	56 (4)	–	–	26 (4)
Welty et al. 2007 <sup>51</sup>	Patientinnen mit ≤ 4,5 Hitzewallungen/Tag	52 (6)	46 (50)	–	30 (6)
	Patientinnen mit > 4,5 Hitzewallungen/Tag	55 (5)	73 (68)	–	24 (4)

BMI = Body-Mass-Index.

### 5.3.4.2 Akupunktur

Die Studienpopulationen der Studien zur Akupunkturbehandlung sind hinsichtlich der Zeit des Eintretens der Menopause und dem Alter bei der Menopause vergleichbar. Bei einer Studie besteht nach Angaben der Autoren ein signifikanter Unterschied zwischen der Akupunktur- und Kontrollgruppe bezüglich des Alters der Probandinnen<sup>29, 39</sup>.

**Tabelle 20: Charakteristika der Populationen der Akupunkturstudien (Mittelwerte ± Standardabweichung)**

Quelle		Alter (Jahre)	Zeit seit Menopause (Monate)	Alter bei Menopause (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Borud et al. 2007, 2009a, 2009b, 2010 <sup>7, 8, 9, 10</sup>	Behandlung	54 (4)	–	49 (4)	–
	Kontrolle	54 (4)	–	49 (5)	–
Huang et al. 2006,	Behandlung	57 (2)	84 (49)	50 (3)	25 (4)
	Kontrolle	54 (4)	70 (82)	49 (7)	23 (3)
Nir et al. 2007 <sup>29, 39</sup>					

BMI = Body-Mass-Index.

### 5.3.5 Ergebnisse zu den Endpunkten

In einigen Studien wurde durch die Autoren zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden, obwohl Angaben zur Fallzahlplanung bezüglich des primären Endpunkts fehlen. Da die für diesen Bericht relevanten Ergebnisse in manchen Studien als primärer Endpunkt und in anderen Studien als sekundärer Endpunkt definiert werden, wird bei der Darstellung der Endpunkte keine Unterscheidung zwischen primär und sekundärvorgenommen. Wurde durch die Autoren eine Fallzahlplanung für den primären Endpunkt durchgeführt, werden die entsprechenden primären Endpunkte im folgenden Text als solche gekennzeichnet.

Die ausführlichen Ergebnisse finden sich im Anhang in den Extraktionsbögen.

#### 5.3.5.1 Phytotherapeutika

Zwei der Studien zu Phytotherapeutika untersuchen, wie in Tabelle 21 dargestellt, die Wirkung des isolierten Isoflavones Genistein in unterschiedlicher Dosierung und Einnahmedauer<sup>2, 17</sup>. Bei d'Anna et al.<sup>17</sup> werden 54 mg/d Genistein über 24 Monate verabreicht. Hier kann ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nach zwölf und 24 Monaten in der Häufigkeit der Hitzewallungen zugunsten der Genisteingruppe festgestellt werden. Nach 24 Monaten gab es in beiden Gruppen keine weitere Verbesserung. Bei Albertazzi et al.<sup>2</sup> werden 90 mg/d über sechs Wochen verabreicht. Eine statistisch signifikante Verringerung der Scores der Hitzewallungen um 31 % nach sechs Wochen im Vergleich

zum Placebo (20 %) ist nur in der Subgruppe von Frauen mit starken Beschwerden ( $p = 0,02$ ) feststellbar.

**Tabelle 21: Wirkstoffe, Skalen und Veränderungen, P-Werte in den Phytotherapeutikastudien**

Quelle	Wirkstoff	Skalen patientenrelevanter Endpunkte	Veränderungen (p-Werte)
Albertazzi et al. 2005 <sup>2</sup>	Genistein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hitzewallungen</li> <li>Greene Klimakteriumsskala</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine signifikanten Unterschiede (0,11)</li> <li>Keine signifikanten Unterschiede (0,29–0,91)</li> </ul>
Basaria et al. 2009 <sup>6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genistein</li> <li>Diadzein</li> <li>Glycitein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MENQOL</li> <li>NART</li> <li>Würfelvergleichstest</li> <li>Bildervergleichstest</li> <li>Wortflüssigkeitstest</li> <li>Trail-making-Test</li> <li>Stecktafel-Test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interventionsgruppe: Signifikante Verbesserungen in allen 4 Kategorien (0,01, 0,01, 0,00, 0,00)</li> <li>Keine signifikanten Unterschiede zw. Gruppen</li> </ul>
Cancellieri et al. 2007 <sup>12</sup>	Isoflavone, Traubensilberkerze, Mönchspfeffer, Baldrian und Vitamin E	Kupperman Menopause-Index	Signifikanter Unterschied zwischen Gruppen nach 4 (0,02) und 6 Monaten (0,03) Signifikante Verbesserung zum Basiswert nach 6 Monaten in beiden Gruppen
Casini et al. 2006 <sup>14</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genistein</li> <li>Diadzein</li> <li>Glycitein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-IV</li> <li>21-Fragen Hamilton-Skala</li> <li>VAS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Unterschiede bei den korrekten Paaren des Digit-symbol-Test (0,04) sonst keine signifikanten Unterschiede (0,05–0,98)</li> <li>Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich                             <ul style="list-style-type: none"> <li>BDI (0,01)</li> <li>Befindlichkeitsstatus Gesamtwert (0,01)</li> <li>Erschöpfung/Ermüdung (0,001)</li> <li>Depression/Schwermut (0,001)</li> <li>Verdruss/Ablehnung (0,04)</li> </ul> </li> <li>Durchgehend signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit Ausnahme der Kategorie „Aufgewühltheit“ (<math>&lt; 0,20</math>)</li> </ul>
D'Anna et al. 2009 <sup>17</sup>	Genistein	Hitzewallungsscore	Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nach 12 und 24 Monaten (je $< 0,001$ )
Elsabagh et al. 2005 <sup>22</sup>	Ginkgo Biloba	<ul style="list-style-type: none"> <li>Greene Klimakteriumsskala</li> <li>HADS</li> <li>VAS</li> <li>Stanford Schlafskala</li> <li>Epworth Schlafskala</li> <li>PASAT</li> <li>DMTS</li> <li>Kategorisierungsfähigkeit</li> <li>Stocking of Cambridge</li> <li>IDED</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine signifikanten Unterschiede</li> <li>In Stadium 1+ und 2+ signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen beim Five-move Problem (<math>&lt; 0,001</math>)</li> <li>Keine signifikanten Unterschiede</li> </ul>

**Tabelle 21: Wirkstoffe, Skalen und Veränderungen, P-Werte in den Phytotherapeutikastudien – Fortsetzung**

Quelle	Wirkstoff	Skalen patientenrelevanter Endpunkte	Veränderungen (p-Werte)
Erkkola et al. 2010 <sup>23</sup>	Hopfenextrakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kupperman Index</li> <li>• MRS</li> <li>• VAS, für 3 Faktoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nach 16 Wochen (0,02)</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede (0,06)</li> <li>• Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nach 16 Wochen (0,03)</li> </ul>
Heyerick et al. 2006 <sup>28</sup>	Hopfenextrakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kupperman Index</li> <li>• MENQOL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Reduzierung von menopausalen Störungen in allen 3 Gruppen nach 6 und nach 12 Wochen jeweils im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>• Signifikanter Unterschied der Reduzierung beim Vergleich Gruppe 1 und Placebogruppe nach 6 Wochen, keine Unterschiede nach 12 Wochen;</li> <li>• Keine Unterschiede beim Vergleich Placebogruppe und Gruppe 2 nach 6 und 12 Wochen</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Hopfengruppen</li> </ul>
Kok et al. 2005 <sup>30</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genistein</li> <li>• Diadzein</li> <li>• Glycitein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SF-36</li> <li>• QLS<sup>M</sup></li> <li>• GDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede</li> </ul>
Lewis et al. 2006 <sup>33</sup>	Sojagruppe: • Isoflavone Leinsamen: • Lignane	MENQOL Score	Keine signifikanten Unterschiede
Lipovac et al. 2010 <sup>34</sup>	Isoflavone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HADS</li> <li>• SDS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HADS: nicht-signifikant</li> <li>• SDS: nicht-signifikant</li> </ul>
Nikander et al. 2005 <sup>38</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genistein</li> <li>• Diadzein</li> <li>• Glycitein</li> </ul>	Vaginale Trockenheit	Keine signifikanten Unterschiede
Osmers et al. 2005 <sup>41</sup>	Traubensilberkerze	MRS	Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (< 0,001)
van der Sluijs et al. 2009 <sup>50</sup>	Traubensilberkerze	Hitzewallungsscore	Keine signifikanten Unterschiede
Welty et al. 2007 <sup>51</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genistein</li> <li>• Diadzein</li> <li>• Glycitein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der täglichen Hitzewallungen</li> <li>• MENQOL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei sportlicher Betätigung in Stufe 1 (0,012), 3 (0,001) und 5 (0,003)</li> <li>• Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vasomotorisch, psychosozial, physisch.</li> </ul>

BDI = Beck Depressionsinventar. DMTS = Delayed Matching To Sample. DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. GDS = Geriatrische Depressionsskala. HADS = Krankenhaus-Angst-und-Depressionsskala. IDED = Intra extra dimensional shift. MENQOL = Menopausenspezifischer Lebensqualitätsfragebogen. MRS = Menopause Ratingskala. NART = Nationaler Erwachsenenlesetest. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test. QLS<sup>M</sup> = Questionnaire on Life Satisfaction Moduls. SDS = Zung Depressionsskala. SF-36 = Short Form of 36 questions. VAS = Visuelle Analogskala.

Vier Studien<sup>6, 14, 30, 38, 51</sup> untersuchen die Wirkung einer Kombination der Isoflavone Genistein, Daidzein und Glycitein mit einer täglichen Isoflavongesamtdosis von 60 mg/d<sup>14</sup>, 99 mg/d<sup>30</sup>, 101 mg/d<sup>51</sup>, 114 mg/d<sup>38</sup> und 160 mg/d<sup>6</sup>. Bei einer dieser Studien<sup>6</sup> wird eine signifikante Verbesserung einzelner Dimensionen des MENQOL in der Behandlungsgruppe festgestellt. In einer Studie<sup>33</sup> werden nach Verzehr von mit Sojaisoiflavonen oder Lignanenen angereicherten Muffins über 16 Wochen keine Unterschiede zur Kontrollgruppe, die weizenhaltige Muffins verzehren, festgestellt. In einer dritten Studie<sup>51</sup> bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in einzelnen Dimensionen. Ebenfalls unterschiedliche Er-

gebnisse ergeben sich bei kognitiven Verbesserungen und einer Verbesserung der Lebensqualität. Keine signifikanten Unterschiede bestehen bezüglich vaginaler Trockenheit.

Bei der Gabe eines isopropanologischen Extrakts aus dem Wurzelstock der Traubensilberkerze<sup>41</sup> findet sich nach zwölf Wochen eine statistisch signifikante Besserung der Wechseljahresbeschwerden im Vergleich zu Placebo. Bei der Gabe der Traubensilberkerze in Kombination mit TCM-Kräutern<sup>50</sup> können keine signifikanten Unterschiede oder Verbesserungen diagnostiziert werden.

Nebenwirkungen werden in sechs Studien erfasst und berichtet<sup>2, 6, 23, 38, 41, 50</sup>. Bei der Therapiegruppe traten beispielsweise gastrointestinale Störungen, Rücken- und Kopfschmerzen, Aufgeblähtheit sowie spärliche Blutungen gegenüber der Vergleichsgruppe häufiger auf.

### 5.3.5.2 Akupunktur

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Schwere an Hitzewallungen im Beobachtungszeitraum belegen beide Studien. Ein weniger eindeutiges Bild zeigt sich für die Häufigkeit der Hitzewallungen. Keine signifikanten Unterschiede gibt es bei Auswirkungen auf den Schlaf. Die Ergebnisse zum Einfluss auf die Lebensqualität führen zu unterschiedlichen Schlüssen.

**Tabelle 22: Skalen und Veränderungen in den Akupunkturstudien**

Quelle	Skalen patientenrelevanter Endpunkte	Veränderungen innerhalb und zwischen den Gruppen
Borud et al. 2007, 2009a, 2009b, 2010 <sup>7, 8, 9, 10</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit Hitzewallungen</li> <li>• Hitzewallungsskala</li> <li>• Women's Health Questionnaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Unterschiede in Frequenz und Intensität nach 6 und 12 Wochen</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede</li> <li>• Signifikante Verbesserungen in der Akupunkturgruppe in den Kategorien vasomotorische Symptome, Schlaf und somatische Symptome nach 12 Wochen</li> </ul>
Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 <sup>29, 39</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere der Hitzewallungen</li> <li>• Frequenz Hitzewallungen</li> <li>• PSQI</li> <li>• Menopausespezifischer Lebensqualitätsfragebogen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Unterschiede</li> <li>• Signifikante Verbesserungen in der Akupunkturgruppe</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede</li> </ul>

PSQI = Pittsburgher Schlafqualitätsindex.

In den Studien wird von Blutungen und blauen Flecken als Nebenwirkung berichtet.

### 5.3.6 Kritische Beurteilung der Studienqualität

Die Autoren der bewerteten Studien geben als Studientyp durchgehend an, ein RCT durchzuführen. Dies entspricht dem Evidenzniveau 1b. Anhand der wichtigsten Punkte aus dem Risk of bias tool der Cochrane Collaboration soll im Folgenden bewertet werden, ob dieses Evidenzniveau beibehalten werden kann oder aufgrund methodischer Mängel herabzusetzen ist. Die vollständigen Tabellen finden sich in Anhang 10.6.

#### 5.3.6.1 Phytotherapeutika

Die Allokation der Probanden, inklusive der Randomisierung, wird in der Mehrheit der Studien beschrieben (Tabelle 23). Casini et al.<sup>14</sup> und Elsabagh et al.<sup>22</sup> geben als Studiendesign an, RCT durchgeführt zu haben, beschreiben die Methodik der Randomisierung jedoch nicht weiter. Van der Sluijs et al.<sup>50</sup> beschreiben zwar die Allokation, allerdings sind die Angaben nicht nachvollziehbar.

**Tabelle 23: Beurteilung der Qualität der Phytotherapeutikastudien**

Quelle	Allokation	Concealment	Verblindung	Adäquate Wiedergabe der Endpunkte	Ergebnisse frei von Selektion	Keine weiteren Probleme	Bewertetes Evidenz-niveau
Albertazzi et al. 2005 <sup>2</sup>	Ja	Ja	Dreifach	Ja	Ja	Nein	1b
Basaria et al. 2009 <sup>6</sup>	Ja	K. A.	Doppelt	Ja	Ja	Nein	2a
Cancellieri et al. 2007 <sup>12</sup>	Ja	K. A.	Doppelt	K. A.	Nein, selektive Darstellung	Unklar	2a
Casini et al. 2006 <sup>14</sup>	K. A.	K. A.	Doppelt	Ja	Nein, keine Basiswerte berichtet	Nein	2a
D'Anna et al. 2009 <sup>17</sup>	Ja	K. A.	Doppelt	Ja	Ja	Unklar	1b
Elsabagh et al. 2005 <sup>22</sup>	K. A.	K. A.	Doppelt	Ja	Ja	Nein	2a
Erkkola et al. 2010 <sup>23</sup>	Ja	Ja	Doppelt	Ja	Ja	Nein	1b
Heyerick et al. 2006 <sup>28</sup>	Ja	Ja	Doppelt	Ja	Ja	Nein	1b
Kok et al. 2005 <sup>30</sup>	Ja	K. A.	Doppelt	Ja	Ja	Nein	1b
Lewis et al. 2006 <sup>33</sup>	Ja	K. A.	Doppelt	Ja	Ja	Nein	1b
Lipovac et al. 2010 <sup>34</sup>	Ja	Ja	Doppelt	Ja	Ja	Nein	1b
Nikander et al. 2005 <sup>38</sup>	Ja	Ja	Doppelt	Ja	Ja	Nein	1b
Osmer et al. 2005 <sup>41</sup>	Ja	K. A.	Verblindung Probandinnen, Auswerter teilweise	Ja	Ja	Nein	1b
van der Sluijs et al. 2009 <sup>50</sup>	Unklar, inkonsistente Angaben	Ja	Dreifach	Ja	Ja	Nein	2a
Welty et al. 2007 <sup>51</sup>	Ja	Ja	K. A.	Ja	Ja	Nein	2a

K. A. = Keine Angabe.

Aussagen über ein adäquates Concealment werden in acht Studien gemacht<sup>2, 23, 28, 34, 38, 41, 50, 51</sup>. Mit Ausnahme von Cancellieri et al.<sup>12</sup> werden in allen Studien unvollständige und fehlende Daten diskutiert. Bei Cancellieri et al.<sup>12</sup> wird in der Diskussion zu diesem Punkt nichts ausgesagt.

Nahezu alle Studien sind mindestens doppelt verblindet. Ausnahmen bilden Osmer et al.<sup>41</sup>, in deren Studie die Auswerter lediglich bis zum Abschluss der Datenbereinigung verblindet wurden und Welty et al.<sup>51</sup> in deren Studie aufgrund fehlender Angaben keine Aussage dazu getroffen werden kann, ob eine Verblindung durchgeführt wurde. Bei Cancellieri et al.<sup>12</sup> werden zudem nicht alle Ergebnisse dargestellt. Bei Casini et al.<sup>14</sup> fehlen Informationen über die Basiswerte der Faktoren, die später als Endpunkte untersucht werden. Dadurch ist es nicht möglich, eine Aussage über tatsächliche Verbesserungen der Endpunkte zu machen.

In allen Studien besteht die Möglichkeit weiterer methodischer Verzerrungen. Albertazzi et al.<sup>2</sup> haben zwar eine Fallzahlplanung durchgeführt, durch einen Fehler bei der Verpackung der Tabletten wurde jedoch das Studiendesign von einer Parallel- auf eine Cross-over-Studie verändert. Daher ist laut den Autoren nicht sichergestellt, dass die Fallzahlplanung für das Design adäquat war. Deshalb gibt es keine Auswaschphase zwischen den Beobachtungszeiten, was ebenfalls zu Verzerrungen führen kann.

In einer anderen Studie<sup>6</sup> fehlen Aussagen zu den Gründen der Studienabbrüche und zur Fallzahlplanung. Keine Limitationen werden bei Cancellieri et al.<sup>12</sup> durch die Autoren diskutiert, während bei Casini et al.<sup>14</sup> die Angaben zu den Studienabbrüchen inkonsistent sind. Auch Elsabagh et al.<sup>22</sup> beschreiben die Methodik nur lückenhaft.

Bei Kok et al.<sup>30</sup> handelt es sich von Studienbeginn an um eine sehr gesunde Kohorte. Gemessen mit dem SF-36 haben die Frauen signifikant bessere Werte als durchschnittliche Frauen ihrer Altersklasse und befinden sich in einem Alter, in dem Wechseljahresbeschwerden viel seltener sind als in der Peri- oder frühen Menopause. Dadurch ist die Möglichkeit einer Steigerung der Lebensqualität deutlich erschwert. Lewis et al.<sup>33</sup> und Welty et al.<sup>51</sup> stellen zu Studienbeginn einen signifikanten Unterschied zwischen dem BMI der Interventions- und dem der Kontrollgruppe fest sowie räumen Lewis et al.<sup>33</sup> zudem mögliche Mängel bei der Fallzahlplanung ein. Ob und in welchem Maß dies die Ergebnisse beeinflusst, ist allerdings nicht bekannt. Nikander et al.<sup>38</sup> führen keine Fallzahlplanung durch. Zudem fehlen Aussagen darüber, welche nicht-parametrischen Tests durchgeführt wurden. Osmer et al.<sup>41</sup> geben keine Informationen zu den Gründen für Studienabbrüche. Zudem existierten keine Informationen darüber, welche Frauen aus den Arztpraxen gewählt wurden, sodass die Möglichkeit einer Vorselektion besteht. Auch bei van der Sluijs et al.<sup>50</sup> finden sich Inkonsistenzen bezüglich der Zahlen von Studienabbrüchen.

Insgesamt bestehen diverse methodische Mängel, sodass bei drei Studien das Evidenzniveau gesenkt werden muss<sup>14, 22, 50</sup>.

### 5.3.6.2 Akupunktur

Auch bei den Akupunkturstudien sind methodische Mängel zu verzeichnen (Tabelle 24). Insbesondere sind beide Studien nur einfach verblindet. Bei Huang et al. und Nir et al.<sup>29, 39</sup> ist die Studienpopulation eine kleine und selektiv ausgewählte Gruppe. Eine Fallzahlplanung wurde nicht durchgeführt.

**Tabelle 24: Beurteilung der Qualität der Akupunkturstudien**

Quelle	Allokation	Concealment	Verblindung	Adäquate Wiedergabe der Endpunkte	Ergebnisse frei von Selektion	Keine weiteren Probleme	Bewertetes Evidenzniveau
Borud et al. 2007, 2009a, 2009b, 2010 <sup>7, 8, 9, 10</sup>	Ja	Ja	Einfach	Ja	Ja	Nein	2a
Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 <sup>29, 39</sup>	Unklar, große Altersunterschiede	Ja	Einfach	Ja	Ja	Nein	2a

K. A. = Keine Angabe.

### 5.3.7 Ergebnisse des systematischen Reviews

Insgesamt konnte ein systematisches Review identifiziert werden<sup>52</sup> (vollständiger Extraktionsbogen siehe Anhang). Dieses zielt auf die Beantwortung der Forschungsfrage nach der Effektivität von Soja-isoflavonextrakten in Abhängigkeit vom Genisteingehalt bei der Behandlung von Hitzewallungen in der Menopause ab.

Eingeschlossen werden sämtliche publizierte Studien mit einer Vergleichsgruppe, die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Probandinnen und Intervention erfüllen. Weitere Einschränkungen in Bezug auf das Studiendesign werden nicht vorgenommen. Eingeschlossen werden Studien mit gesunden Frauen in der frühen Postmenopause. Eingeschlossene Interventionen sind halbaufbereitete Isoflavonextrakte und von Soja abgeleitete Isoflavone. Ausgeschlossen werden Studien, bei denen Isoflavone mit anderen Kräuterextrakten kombiniert sind, in Form von Nahrung, Shakes und Proteinpulvern verabreicht werden und Isoflavonextrakte aus Rotklee.

Basierend auf diesen Kriterien können elf Studien in das Review eingeschlossen werden. Alle Studien wurden zwischen 2003 und 2004 veröffentlicht. Da diese Arbeit ausschließlich Studien der letzten fünf Jahre einschließt, wird keine dieser Studien als Primärstudie eingeschlossen.

Acht der Studien haben ein Parallelgruppendesign, die drei weiteren ein Cross-over-Design. Die Beobachtungsdauer liegt zwischen zwölf Wochen und einem Jahr. Das Durchschnittsalter der insgesamt 745 Probandinnen beläuft sich auf 52,2 Jahre. 50,5 % der Frauen werden in den Interventionsgruppen mit Isoflavonen behandelt. Fünf Studien untersuchen die Auswirkungen eines hohen Genisteingehalts im Gesamtisoflavin (50 bis 100 %) auf Hitzewallungen, sechs Studien die von geringen Genisteinmengen (7 bis 16 %) auf Hitzewallungen.

Bei der Gabe von geringen Genisteinmengen zeigen fünf der sechs Studien keine signifikanten Effekte. Ein anderes Bild ergibt sich bei der Gabe größerer Mengen. Hier zeigen alle fünf Studien signifikante Ergebnisse. Entsprechend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass der Anteil des verabreichten Genisteins im Gesamtisoflavin wichtig für die Behandlung von Hitzewallungen ist.

### **5.3.8 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Bewertung**

Es können keine Studien zur gesundheitsökonomischen Bewertung identifiziert werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

### **5.3.9 Ergebnisse der ethischen und sozialen Bewertung**

Es können keine Studien zur ethischen und sozialen Bewertung identifiziert werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

### **5.3.10 Ergebnisse der juristischen Bewertung**

Es können keine Studien zur juristischen Bewertung identifiziert werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

## 6 Diskussion

Ziel dieses Health Technology Assessment (HTA) ist die systematische Bewertung der aktuellen Studienlage zur Wirksamkeit alternativer Behandlungsmethoden bei Frauen in der Postmenopause mit Wechseljahresbeschwerden.

Wesentlichste Limitation der vorliegenden Arbeit ist in der Einschränkung der Fragestellung auf postmenopausale Frauen zu sehen. Bei Beauftragung des HTA durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des DIMDI lautete die ursprüngliche Fragestellung hinsichtlich der Wirksamkeit: „Wie ist die medizinische Wirksamkeit von alternativen Maßnahmen zur Behandlung der Wechseljahresbeschwerden?“ Aufgrund dieser sehr weit gefassten Fragestellung ergaben sich in der Literatursuche insgesamt 2.798 Literaturstellen zur Sichtung anhand Titel und Abstract sowie 160 Literaturstellen zur Sichtung im Volltext. Nach Sichtung der Volltexte verblieb eine hohe Anzahl an Studien zur Datenextraktion, die mit den geplanten zeitlichen und finanziellen Ressourcen für einen HTA-Bericht für die DAHTA des DIMDI nicht bearbeitet werden konnten. Aus diesem Grund erfolgte in Rücksprache mit der DAHTA des DIMDI eine Einschränkung der Fragestellung wie oben dargestellt. Allerdings wird diese Einschränkung der Fragestellung auch von den Autoren dieses HTA als nicht unproblematisch angesehen. Kardinalsymptome in den Wechseljahren sind vasomotorische Symptome, wie Hitzewallungen, aufsteigende Hitze und Schweißausbrüche<sup>38, 51</sup>. Sie beginnen häufig in der Prämenopause. Etwa ein Drittel der postmenopausalen Frauen berichten von vasomotorischen Symptomen, wobei die Häufigkeit und die Stärke zwischen den Betroffenen sehr variieren<sup>38</sup>. Die Prävalenz nimmt mit dem Alter ab. Während ca. 50 % der Frauen in der frühen Postmenopause über Hitzewallungen klagen, sind es in der späten Postmenopause nur noch zwischen 10 und 15 %<sup>25</sup>. Der Therapiebedarf scheint also mit zunehmender Dauer der Postmenopause zu sinken und die Unsicherheit, dass die in Studien gezeigte Wirksamkeit von der Behandlung bedingt ist und nicht vom „natürlichen“ Zeitablauf steigt. Bei Fokussierung auf postmenopausale Frauen in der Bewertung von alternativen Heilmethoden wird ein erheblicher Anteil an Frauen ausgeschlossen und somit die Aussagekraft des Berichts eingeschränkt.

Als ein weiteres Problem stellte sich bei der Bearbeitung des HTA-Berichts die Heterogenität der eingeschlossenen Studien heraus. Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich hinsichtlich gewählter Intervention und untersuchten Endpunkten so stark voneinander, dass eine zusammenfassende Aussage zur Wirksamkeit einzelner alternativer Heilmethoden nicht erfolgen konnte. Somit ist nur eine „Einzelschau“ von Therapieoptionen möglich, ein Zusammentragen der vorliegenden Evidenz im Sinn eines systematischen Reviews, ggf. mit gepoolter Schätzung von Effektschätzern in einer Metanalyse ist nicht machbar. Im HTA ist außer einer vergleichenden Darstellung einzelner Studien eine Generierung neuer oder qualitativ besserer Evidenz nicht möglich. Da auch durch eine Aktualisierung der Literaturrecherche dieses Problem nicht behoben werden kann, wurde von einer Aktualisierung vor Abgabe des Endberichts abgesehen. An dieser Stelle wird darauf hingewiesen, dass neuere Evidenz zu einzelnen alternativen Heilverfahren nicht ausgeschlossen werden kann.

Aufgrund der vorab definierten Ein- und Ausschlussgründe verblieben letztendlich lediglich randomisierte klinische Studien zur Bewertung, die in englischer Sprache verfasst waren. Vollständige Medizinsysteme, wie TCM oder Ayurveda, mit einem umfangreichen Erfahrungsschatz und für die in den Entstehungsländern Studien durchgeführt wurden sind in diesem HTA nur über einen sehr eingeschränkten Studienpool abgebildet. Zudem wird kontrovers diskutiert werden, ob komplexe alternative Heilmethoden wie z. B. TCM mit randomisierten klinischen Studien untersucht werden können. Randomisierte klinische Studien sind geeignet um Kausalzusammenhänge zu untersuchen, diese stehen jedoch nicht bei allen alternativen Heilmethoden im Fokus.

Vor der Vergabe weiterer Themen für HTA-Berichte im Bereich alternativer oder komplementärer Medizin sollte die Machbarkeit der Erstellung von HTA-Berichten unter den genannten Gesichtspunkten überprüft werden. Das Vorliegen von Literaturstellen allein ist nicht notwendigerweise ein hinreichender Grund für die Machbarkeit eines HTA-Berichts.

## 6.1 Diskussion der Methodik

Die für diesen HTA-Bericht durchgeführte systematische Literaturrecherche und Selektion der Literaturstellen erfolgt entsprechend der Qualitätskriterien der DAHTA des DIMDI.

Den vorab festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturselektion liegt eine Annahme zugrunde, die zu einem Fehler in der Selektion und in der Folge auch auf die Ergebnisdarstellung dieses HTA haben kann. Studien, die eine alternative Heilmethode in einem Land außerhalb Europas, den USA oder Australiens analysierten bzw. deren Studienpopulation aus den genannten Ländern stammt, wurden aufgrund möglicher kultureller Einflüsse auf die Effektivität einer alternativen Heilmethode ausgeschlossen. Dies ist damit zu begründen, dass die Ergebnisse solcher Studien nicht auf Deutschland übertragbar sind. Allerdings ist die zugrunde liegende Annahme eines kulturellen Einflusses nicht belegt und nicht hinreichend untersucht.

Nicht aus der Ergebnissynthese ausgeschlossen wurden Studien mit Frauen, die Vorerkrankungen aufweisen, z. B. verschiedene Krebsarten. Der Grund hierfür liegt in der Tatsache, dass alternative Heilmethoden insbesondere für Frauen relevant sind, denen aufgrund eben dieser Vorerkrankungen eine Hormontherapie zu empfehlen ist. Durch die Betrachtung gesunder und vorerkrankter Populationen steigt die Heterogenität der Gruppen.

Eine zeitliche Limitation auf Studien, die innerhalb der letzten fünf Jahre publiziert wurden, wurde vorgenommen um zu gewährleisten, dass die Ergebnisse dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen. Gleichzeitig besteht bei diesem Vorgehen die Gefahr, relevante Studien, die vor dieser zeitlichen Grenze veröffentlicht wurden, auszuschließen. So konnten die einzelnen Studien, die in das einbezogene systematische Review eingeflossen sind<sup>52</sup>, durch die Literaturrecherche nicht identifiziert werden, da sie vor 2005 veröffentlicht wurden.

Ein Vergleich des vorliegenden Berichts mit anderen Arbeiten gestaltet sich als problematisch. Zwar existieren weitere relevante Übersichtsarbeiten zum Thema alternativer Methoden bei Wechseljahresbeschwerden, beispielsweise eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration zur Behandlung vasomotorischer Wechseljahresbeschwerden mittels Phytoöstrogenen, die 2010 aktualisiert wurde<sup>32</sup>. In vielen Fällen umfassen diese jedoch sowohl peri- als auch postmenopausale Frauen.

## 6.2 Bewertung der Studienqualität

Wie oben schon ausgeführt, wurde keine Einschränkung hinsichtlich der gewählten alternativen Heilmethoden vorgenommen. Somit weisen die eingeschlossenen Studien eine hohe Heterogenität auf und die Vergleichbarkeit zwischen den Studien ist eingeschränkt. Dieses Problem wird durch die Vielzahl unterschiedlicher Endpunkte, die in den Studien herangezogen wurden, noch verstärkt. Darüber hinaus waren in allen Studien methodische Mängel festzustellen, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird.

### Randomisierung/Concealment

Bei allen eingeschlossenen Primärstudien handelt es sich nach Angaben der Autoren um RCT. Die Randomisierung und das Concealment werden nicht in allen Studien beschrieben. Dadurch kann nicht grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass eine Randomisierung stattfand und die Zuordnung für Behandler und Patientinnen nicht vorhersehbar war.

### Fallzahlplanung

In insgesamt elf Studien werden keine Angaben zur Fallzahlplanung gemacht<sup>6, 12, 14, 17, 22, 23, 28, 34, 38, 39, 51</sup>. Gleichzeitig wird bei sieben dieser Studien jedoch zwischen primärem und sekundärem Endpunkt unterschieden<sup>6, 12, 14, 28, 34, 39, 51</sup>. Da sich im engen wissenschaftlichen Sinn ein primärer Endpunkt jedoch dadurch kennzeichnet, dass auf seiner Basis die Fallzahlplanung beruht, ist diese Unterteilung nicht korrekt.

### Verblindung

Eine Doppel- oder Dreifachverblindung wurde nicht in allen Studien durchgeführt, insbesondere nicht in den Akupunkturstudien. Allerdings scheint eine Verblindung bei Akupunkturstudien schwer umsetzbar zu sein, sodass eine Herabstufung des Evidenzlevels aus diesem Grund ggf. nicht gerechtfertigt ist.

### **Herabsetzung des Studiendesigns**

Aus den angesprochenen methodischen Mängeln haben sich die Autoren dieses Berichts entschieden, das Evidenzlevel einzelner Studien, die den Studien aufgrund von Checklisten zugeordnet worden sind, herabzusetzen, da ihre Aussagekraft nicht der eines RCT entspricht.

### **Ausschluss von Studien**

Die Alternativmedizin umfasst eine Vielzahl unterschiedlicher Interventionen. Dies gilt auch für die Behandlung postmenopausaler Beschwerden. Obwohl sämtliche Interventionen in die Literaturrecherche eingeschlossen wurden, können nach der Selektion ausschließlich Studien zur Akupunktur und zur Phytotherapie beachtet werden. Diverse Studien zu anderen Interventionen, wie zum Beispiel zu Verhaltenstherapien oder Entspannungstechniken, existieren. Sie entsprechen jedoch nicht den Qualitätsstandards, die zur Beantwortung der Fragestellungen definiert wurden. Große Probleme bereiten vor allem die Bereiche Verblindung, Randomisierung und Rekrutierung der Patientinnen.

## **6.3 Ökonomische Aspekte**

Weder zur Finanzierung noch zur Kosteneffektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden wurden relevante Literaturstellen auffindig gemacht. Dies lässt sich primär durch drei Faktoren begründen. Erstens werden alternative Heilmethoden von postmenopausalen Beschwerden in der Regel nicht durch die gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Dies führt dazu, dass ein wesentliches Interesse an der Finanzierbarkeit, ebenso wie eine wesentliche Datengrundlage fehlt. Als zweites ist zu beachten, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome während der Postmenopause auftreten können, die auf andere Ursachen zurückzuführen sein können. Ein Beispiel hierfür sind Schlafprobleme. Frauen in der entsprechenden Altersgruppe können Schlafprobleme durch Wechseljahresbeschwerden haben, aber auch durch beruflichen oder privaten Stress. Selbst wenn Informationen darüber existieren wie viele Behandlungen von Schlafbeschwerden von Frauen der entsprechenden Altersklasse freiverkäuflich in Anspruch genommen werden, ist eine Zuordnung zu Wechseljahren als Ursache kaum möglich. Der dritte Grund bezieht sich auf die ebenfalls große Menge an möglichen Behandlungsformen. Eine Behandlung mit Phytoöstrogenen oder eine Akupunktur zählen ebenso zu den alternativen Behandlungsmöglichkeiten sowie Yoga und Entspannungstechniken. Gerade die beiden letztgenannten werden von Frauen mit Wechseljahresbeschwerden sowie auch von Frauen ohne Beschwerden ausgeführt. Und dies nicht immer mit dem Ziel einer Verbesserung der Symptomatik. Auch hier sind eine genaue Erfassung der in Anspruch genommenen Leistungen und eine dazugehörige finanzielle Bewertung nur sehr schwer möglich.

## **6.4 Ethische, soziale und juristische Aspekte**

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Studie zu ethischen, sozialen oder juristischen Aspekten auffindig gemacht werden. Ein möglicher Grund hierfür kann die Auswahl der Datenbanken sein, da insbesondere die sozialen Aspekte der Wechseljahre ein Thema sind, das vermehrt im soziologischen und weniger im medizinischen Kontext diskutiert wird.

## 7 Beantwortung der Forschungsfragen

Die Beantwortung der Forschungsfragen basiert auf der aktuellen Evidenz. Die teilweise großen methodischen Mängel der identifizierten Studien sowie die Tatsache, dass zu einigen Interventionen jeweils nur eine Publikation herangezogen werden kann, sind bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

### 7.1 Beantwortung der Fragestellung zur medizinischen Effektivität

**Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden im Vergleich zu keiner Intervention dar?**

- Es liegt Evidenz aus zwei Studien und einem systematischen Review vor, dass hoch dosiertes isoliertes Genistein Hitzewallungen reduzieren kann, während niedrig dosiertes Genistein keinen signifikanten Effekt zeigt<sup>2, 17, 52</sup>.
- Studien zu Isoflavonextrakten, die Genistein, Daidzein, Glycitein in unterschiedlicher Zusammensetzung untersuchen, weisen keinen signifikanten Einfluss auf die Verbesserung kognitiver Fähigkeiten oder vaginale Trockenheit nach<sup>6, 14, 30, 38, 51</sup>.
- Studien zur Gabe von Traubensilberkerzenextrakten kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit bei postmenopausalen Beschwerden, sodass keine abschließende Aussage getroffen werden kann<sup>41, 50</sup>.
- Die kombinierte Gabe von Isoflavonen, Traubensilberkerze, Mönchspfeffer, Baldrian und Vitamin E zeigt in einer Studie eine Besserung postmenopausaler Symptome<sup>12</sup>.
- Ginkgo biloba hat keinen signifikanten Effekt auf postmenopausale Symptome und kognitive Verbesserungen, mit Ausnahme der mentalen Flexibilität<sup>22</sup>.
- Die Gabe von Hopfenextrakten führt zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit bei postmenopausalen Beschwerden sodass keine finale Aussage getroffen werden kann<sup>23, 28</sup>.
- Zwei Akupunkturstudien zeigen eine signifikante Besserung der Hitzewallungen, insbesondere deren Schweregrads<sup>7, 8, 9, 10, 29, 39</sup>.

**Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden im Vergleich zueinander dar?**

Zur Beantwortung dieser Fragestellung konnte keine Studie identifiziert werden, sodass eine Aussage nicht möglich ist.

**Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zu Hormontherapie dar?**

Zur Beantwortung dieser Fragestellung konnten keine Studien identifiziert werden, sodass eine Aussage nicht möglich ist.

**Wie stellt sich die Effektivität alternativer Behandlungsmethoden bezüglich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu keiner Intervention dar?**

Drei von vier Studien zeigen keine signifikante Verbesserung der postmenopausenspezifischen Lebensqualität durch die Gabe von Genistein, Daidzein und Glycitein<sup>6, 14, 30, 51</sup>.

Ginkgo biloba hat keinen signifikanten Effekt auf die Symptome Depression oder Angst<sup>22</sup>.

Die Gabe von Leinsamen zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität<sup>33</sup>.

Zur Effektivität der Akupunktur zur Verbesserungen der Lebensqualität kann keine eindeutige Aussage getroffen werden, da die betrachteten Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen<sup>7, 8, 9, 10, 29, 39</sup>.

### 7.2 Beantwortung der weiteren Fragestellungen

Zur Beantwortung der ökonomischen, ethischen, sozialen und juristischen Fragestellungen konnten keine Literaturstellen identifiziert werden. Daher werden die Forschungsfragen nach Möglichkeit anhand der Hintergrundliteratur beantwortet.

**Welche Kosten ergeben sich für alternative Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zur Hormontherapie?**

Der Vergleich von Kosten alternativer Behandlungsmethoden und der von Hormontherapien ist auf Basis der vorhandenen Literatur nicht möglich. Dabei ist zu beachten, dass die Hormontherapie durch die GKV erstattungsfähig ist, was bei alternativen Behandlungen nur in Ausnahmen der Fall ist.

**Wie ist die Kosteneffektivität alternativer Behandlungsmethoden postmenopausaler Beschwerden im Vergleich zur Hormontherapie zu bewerten?**

Zu dieser Fragestellung ist auch anhand der Hintergrundliteratur keine Aussage möglich.

**Welche ethischen, sozialen und juristischen Aspekte sind bei der Anwendung alternativer Heilmethoden zu beachten?**

Die Intensität postmenopausaler Beschwerden ist sowohl von biologischen als auch von sozioökonomischen Faktoren abhängig (siehe Kapitel 2.4.1). Daher sollten Frauen besonders betroffener Gruppen grundsätzlich vermehrt beim Umgang mit ihren Beschwerden unterstützt werden. Jedoch bestehen gerade bei Frauen mit Migrationshintergrund und geringem Bildungsstatus häufig Sprachprobleme, die eine Beratung über ein geeignetes alternatives Verfahren erschweren.

**Welche Auswirkungen hat die fehlende GKV-Finanzierung auf die Inanspruchnahme alternativer Heilmethoden?**

Auch zu dieser Fragestellung kann aufgrund der existierenden Literatur keine Aussage gemacht werden. Postmenopausale Beschwerden sind insbesondere bei Frauen unterer Bildungs- und Einkommenschichten häufig stärker ausgeprägt. Jedoch ist davon auszugehen, dass alternative Heilmittel zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden durch die fehlende Erstattung gerade diese Zielgruppe nicht erreichen.

## 8 Schlussfolgerung und Empfehlung

Aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien und der limitierten Anzahl an Studien, die einzelne Interventionen und Endpunkte untersuchten kann keine zusammenfassende Schlussfolgerung zur aktuellen Evidenz von Isoflavonen und Akupunktur zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden bei postmenopausalen Frauen gegeben werden.

Dieser Hinweis auf Effektivität sollte für Isoflavone vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass 2007 eine Stellungnahme des BfR herausgegeben wurde, die besagt, dass Isoflavone, wenn sie in isolierter oder angereicherter Form und hoher Dosierung gegeben werden, die Funktion der Schilddrüse beeinträchtigen und das Brustdrüsengewebe verändern können. Das BfR rät deshalb von einer langfristigen Einnahme von isoflavonhaltigen Produkten ab.

In Ermangelung von langfristigen Studien zur Erfassung von gesundheitlichen Risiken kommt das BfR zur folgenden Einschätzung: „Das BfR rät deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt in Abwägung der nicht nachgewiesenen positiven Wirkungen und nicht auszuschließenden schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen bei Frauen in Wechseljahren von der langfristigen Einnahme solcher Produkten ab. Unter Berücksichtigung der besonderen gesundheitlichen Empfindlichkeit dieser Verbrauchergruppe kommt das BfR zu dem Schluss, dass die Sicherheit von Produkten mit isolierten Isoflavonen auf Soja- und Rotkleebasis, die als Nahrungsergänzungsmittel oder ergänzende bilanzierte Diäten angeboten werden, nicht ausreichend belegt ist. Aus Sicht des BfR sind gesundheitliche Risiken derartiger Nahrungsergänzungsmittel für Frauen in und nach den Wechseljahren bei geringer Wahrscheinlichkeit möglich.“

Da in Deutschland ein hohes Interesse an Alternativen zur Hormontherapie zur Behandlung von Wechseljahresbeschwerden besteht, sind weitere methodisch hochwertige Studien zur medizinischen Effektivität erforderlich. Gleiches gilt für gesundheitsökonomische Studien zur Überprüfung der Kosteneffektivität alternativer Behandlungen.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Agency of Healthcare Research and Quality. Management of Menopause-Related Symptoms. Evidence report/Technical Assessment Number 120. 2005.
2. Albertazzi P, Steel SA, Bottazzi M. Effect of pure genistein on bone markers and hot flushes. *Climacteric*. 2005;8(N4):371-379.
3. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998;29:19-24.
4. Anna RD, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: A 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2009;16(2):301-306.
5. Bair YA, Gold EB, Zhang G, Rasor N, Utts J, Upchurch DM, Chyu L, Greenedale GA, Sternfeld B, Adler SR. Use of complementary and alternative medicine during the menopause transition: longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2008;15(1):32-43.
6. Basaria S, Wisniewski A, Dupree K, Bruno T, Song MY, Yao F, et al. Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in post-menopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009;32(N2):150-155.
7. Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Eggen AE, Hammar M, et al. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(3):484-493.
8. Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Grimsgaard S. The effect of TCM acupuncture on hot flushes among menopausal women (ACUFLASH) study: a study protocol of an ongoing multi-centre randomised controlled clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2007;7:6.
9. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause (New York, NY)*. 2010;17(2):262-268.
10. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The acupuncture treatment for postmenopausal hot flushes (Acuflysh) study: traditional Chinese medicine diagnoses and acupuncture points used, and their relation to the treatment response. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society*. 2009;27(3):101-108.
11. British Menopause Society. Consensus Statement on Alternative and Complementary Therapies 2007.
12. Cancellieri F, Leo V, Genazzani AD, Nappi C, Parenti GL, Polatti F, et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas*. 2007;56(3):249-256.
13. Cardini F, Lesi G, Lombardo F, van der Sluijs C, Menopause Survey Collaboration Group. The use of complementary and alternative medicine by woman experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Women's Health* 2010;10(7).
14. Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, D'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertility and sterility*. 2006;85(4):972-978.
15. Chen RQ, Davis SR, Wong CM, Lam TH. Validity and cultural equivalence of the standard Greene Climacteric Scale in Hong Kong. *Menopause* 2010;17(3):630-635.
16. Crawford SL. The roles of biologic and nonbiologic factors in cultural differences in vasomotor symptoms measured by surveys. *Menopause* 2007;14(4):725-733.
17. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(2):301-306.

18. Daley A, MacArthur C, McManus R, Stokes Lampard H, Wilson S, Roalfe A, Mutrie N. Factors associated with the use of complementary medicine and non-pharmacological interventions in symptomatic menopausal women. *Climacteric* 2006;9:336-346.
19. Daley A, Macarthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(4):006108.
20. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). Interdisziplinäre S3-Leitlinie. Stand: 2009.
21. Eberhardt S, Keil T, Kulp W, Greiner W, Willich SN, von der Schulenburg JM. Hormone zur Therapie von Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause. DIMDI, HTA-Bericht 52, 2007.
22. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stage +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2005;19(2):173-181.
23. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, de Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2010, 17(6):389-396.
24. Foth D. Alternative Therapiemöglichkeiten zur Hormontherapie in der Postmenopause. *Gynäkologische Endokrinologie* 2007;5: 115-119.
25. Grady D. Management of Menopausal Symptoms. *New England Journal of Medicine* 2006; 355 (22): 2388-2347.
26. Heinemann L, Potthoff P, Schneider H. International version of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2003;1(1).
27. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SAA, Brzyski R, Chlebowski RT, Gass M, LaCroix A, Manson JE, Prentice RL, Rossouw J, Stefanick ML. Health Risks and Benefits 3 years after stopping randomized treatment with Estrogen and Progestin. *JAMA* 2008;299(9):1036-1045.
28. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, de Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*. 2006;54(2):164-175.
29. Huang MI, Nir Y, Chen B, Schnyer R, Manber R. A randomized controlled pilot study of acupuncture for postmenopausal hot flashes: effect on nocturnal hot flashes and sleep quality. *Fertility and sterility*. 2006;86(3):700-710.
30. Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. A randomized, placebo-controlled trial on the effects of soy protein containing isoflavones on quality of life in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2005;12(1):56-62.
31. Kubiena G. Grundlagen der Akupunktur im Rahmen der traditionellen chinesischen Medizin (TCM). In: Kubiena G. *Praxishandbuch Akupunktur*. München:Elsevir Verlag; 2007.
32. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(4):001395.
33. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(4):631-642.
34. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammeler M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas*. 2010; 65(3):258-261.
35. Marstedt G, Moebus S. Inanspruchnahme alternativer Methoden in der Medizin. Robert Koch Institut (Hrsg.). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 9*; 2002.
36. Maurer S, Gerdemann A. Wechseljahre – Beschwerden und Therapie. Govi-Verlag 2009 (Schriftenreihe der Bayerischen Landesapothekerkammer; Heft 39).

37. National Center for Complementary and Alternative Medicine. What is Complementary and Alternative Medicine? Bethesda 2010.
38. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahstrom T, Ylikorkala A, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 2005;83(N1):137-142.
39. Nir Y, Huang MI, Schnyer R, Chen B, Manber R. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. *Maturitas*. 2007;56(4):383-395.
40. Ortman O, Hadji P. Klinik der Menopause, der Postmenopause und des Seniums. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortman O. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Heidelberg: Springer Verlag; 2009.
41. Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;105(5 Pt 1):1074-1083.
42. Reinhard-Hennch B, Strowitzki T, von Hagens C. Alternative Therapiemöglichkeiten im Klimakterium. *Gynäkologische Geburtshilfliche Rundschau* 2006;46:197-213.
43. Rice VM. Strategies and Issues for managing menopause-related symptoms in diverse populations: ethnic and racial diversity. *The American Journal of Medicine* 2005;118:142S-147S.
44. Scheidt-Nave C, Dören M. Editorial. In: Robert Koch-Institut (Hrsg.). *Hormontherapie bei (post-)menopausalen Frauen in Deutschland 2007. Studienergebnisse zu Nutzen, Risiken und Versorgungsrealität*. 2008: 5-12.
45. Schneider HPG, Heinemann LAJ, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause rating Scale (MRS): reliability of scores of menopausal complaints. *Climacteric* 2000;3:59-64.
46. Schöffski O, von der Schulenburg JM (Hrsg.). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 3. vollständig überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; 2007;403-414.
47. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
48. Schwarz S, Messerschmidt H, Völzke H, Hoffmann W, Lucht M, Dören M. Use of complementary medicinal therapies in Western Pomerania: a population based study. *Climacteric* 2008;11:124-134.
49. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: A comprehensive review. *Health and Quality of life Outcomes* 2005;3(47).
50. van der Sluijs CP, Bensoussan A, Chang S, Baber R. A randomized placebo-controlled trial on the effectiveness of an herbal formula to alleviate menopausal vasomotor symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(2):336-344.
51. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Nasca M, Zhou JR. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. *Journal of women's health (2002)*. 2007;16(3):361-369.
52. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(5):831-839.
53. World Health Organisation. *Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series 866*. Genf 1996.
54. [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) (13.01.2011).
55. [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) (13.01.2011).
56. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) (13.01.2011).
57. [www.imsociety.org](http://www.imsociety.org) (13.01.2011).
58. [www-genesis.destatis.de](http://www-genesis.destatis.de) (10.01.2011).

## 10 Anhang

### 10.1 Literaturrecherche

Tabelle 25: Literaturrecherche

S-No	Hits	Search Expression
1	–	ZT00; CC00; CDSR93; DAHTA; AR96; GA03; GM03; HN69; HG05; KR03; KP05; MK77; CDAR94; INAHTA; SM78; TVPP; TV01; CCTR93; ED93; ME60; NHSEED; CV72; CB85; AZ72; IA70; EM47; BA26; DH64; EA08; DD83; I178; IS74
2	25423454	PY=2005 TO 2010
3	6411	FT=MENOPAUSAL SYNDROME
4	1	FT=MENOPAUSALSYNDROME
5	118719	FT=MENOPAUSE
6	127	FT=MENOPAUSE SYNDROME
7	3	FT=CLIMACTERIAL DISORDER?
8	0	FT=CLIMACTERIAL SYNDROME
9	3885	FT=CLIMACTERIC SYMPTOM?
10	1177	FT=CLIMACTERIC SYNDROME
11	23600	FT=CLIMACTERIC?
12	6848	FT=CLIMACTERIUM
13	0	FT=CLIMACTERIUM DISORDER
14	7	FT=CLIMACTERIUM SYNDROME
15	6284	FT=KLIMAKTERIUM
16	271	FT=WECHSELJAHRE
17	26	FT=KLIMAKTERISCHES SYNDROM
18	187860	FT=POSTMENOPAUSAL
19	10290	FT=PERIMENOPAUSAL
20	56712	FT=PREMENOPAUSAL
21	5691	CT=MENOPAUSAL SYNDROME
22	1	CT=MENOPAUSALSYNDROME
23	60056	CT=MENOPAUSE
24	5624	CT=MENOPAUSE SYNDROME
25	5620	CT=CLIMACTERIAL DISORDER
26	5620	CT=CLIMACTERIAL SYNDROME
27	5634	CT=CLIMACTERIC SYMPTOM
28	5649	CT=CLIMACTERIC SYNDROME
29	4998	CT=CLIMACTERICS
30	6074	CT=CLIMACTERIUM
31	5620	CT=CLIMACTERIUM DISORDER
32	1	CT=CLIMACTERIUM SYNDROME
33	41879	CTG D KLIMAKTERIUM
34	6927	FT=WECHSELJAHR? OR FT=KLIMAKTERIUM?
35	318582	3 TO 34
36	210	FT=NATUROPATHIC MEDICINE
37	2704	FT=NATUROPATHY
38	356	FT=NATURAL REMEDY
39	820	FT=NATURAL REMEDIES
40	33320	FT=HERBAL MEDICINE
41	400	FT=HERBAL AGENT?
42	37234	FT=HOMEOPATH?
43	43279	FT=ALTERNATIVE MEDICINE
44	10550	FT=COMPLEMENTARY MEDICINE
45	21521	FT=COMPLEMENTARY THERAP?
46	40991	FT=PHYTOTHERAPY
47	26039	FT=ALTERNATIVE THERAP?

Tabelle 25: Literaturrecherche – Fortsetzung

S-No	Hits	Search Expression
48	683	FT=PHYTOTHERAPEUTIC AGENT?
49	149472	FT=DIETARY ?, SUPPLEMENT?.
50	182269	FT=SPORTS
51	9864	FT=STRESS MANAGEMENT
52	5010	FT=RELAXATION TECHNIQUE?
53	21185	FT=PHYTOESTROGEN?
54	31368	FT=CHINESE MEDICINE ?, TRADITIONAL.
55	7	FT=NATÜRLICHE HEILMITTEL
56	12	FT=NATUERLICHE HEILMITTEL
57	758	FT=ALTERNATIVE, MEDIZIN
58	204	FT=ALTERNATIV?, VERFAHREN
59	1790	FT=PFLANZLICH
60	20022	FT=NAHRUNGSERGÄNZUNG?
61	19721	FT=NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL
62	0	FT=KOMPLEMETÄRE THERAPIEVERFAHREN OR FT=KOMPLEMENTAERE THERAPIEVERFAHREN
63	11924	FT=KOMPLEMETÄRE THERAPIEVERFAHREN OR FT=KOMPLEMENTAERE THERAPIEVERFAHREN
64	195306	FT=SPORT
65	59547	FT=BEWEGUNG
66	99	FT=STRESSMANAGEMENT
67	6434	FT=ENTSPANNUNGS?
68	2485	FT=PHYTOÖSTROGEN? OR FT=PHYTOOESTROGEN?
69	370	FT=CHINESISCHE MEDIZIN ?, TRADITIONELL?.
70	854	CT=NATUROPATHIC MEDICINE
71	25171	CT=NATUROPATHY
72	864	CT=NATURAL REMEDY OR CT=NATURAL REMEDIES
73	11978	CT=HERBAL MEDICINE#
74	24473	CT=HOMEOPATHY
75	1536	CT=HOMEOPATHIC REMEDIES
76	6016	CT=HOMEOPATHIC DRUGS
77	1192	CT=HOMEOPATHIC AGENT
78	7009	CT=HOMEOPATHIA
79	182576	CT D ALTERNATIVE MEDICINE
80	38027	CT D PHYTOTHERAPY
81	23	CT=PHYTOTHERAPEUTIC AGENT
82	143328	CTG D KOMPLEMENTÄRE THERAPIEVERFAHREN
83	835	CTG=NATÜRLICHE HEILMITTEL
84	835	CTG=NATUERLICHE HEILMITTEL
85	11930	FT=KOMPLEMENT##RE# THERAPIEVERFAHREN?
86	754	FT=ALTERNATIVE MEDIZIN?
87	870140	36 TO 86
88	1472441	FT=EFFICIENCY
89	2382600	FT=EFFICACY
90	2537313	FT=ECONOMIC?
91	11345	FT=ECONOMIC MODEL?
92	113379	FT=ECONOMIC ASPECT?
93	71263	FT=COST ANALYSIS
94	1277595	FT=SIMULATION
95	60807	FT=ECONOMIC EVALUATION
96	93746	FT=COST EFFECTIVENESS ANALYSIS
97	4250	FT=COST EFFECTIVENESS ANALYSES

Tabelle 25: Literaturrecherche – Fortsetzung

S-No	Hits	Search Expression
98	150076	FT=COST BENEFIT ANALYSIS
99	2371	FT=COST BENEFIT ANALYSES
100	135651	FT=KOSTEN
101	28789	FT=EFFIZIENZ
102	2435	FT=GESUNDHEITSÖKONOMIE OR FT=GESUNDHEITSOEKONOMIE
103	122	FT=PHARMAKOÖKONOMIE OR FT=PHARMAKOOEKONOMIE
104	57	FT=ÖKONOMISCHE# MODELL? OR FT=OEKONOMISCHE# MODELL?
105	51422	FT=KOSTEN-NUTZEN-ANALYSE? OR FT=KOSTEN NUTZEN ANALYSE?
106	757679	CT D ECONOMICS
107	423159	CTG D ÖKONOMIE
108	77713	CT D MODELS, ECONOMIC
109	886046	CT D ECONOMIC ASPECT
110	490471	CT D ECONOMICS, MEDICAL
111	478170	CT D HEALTH ECONOMICS
112	942223	CT D COST?
113	179922	CTG D KOSTEN?
114	53350	CT D EFFICIENCY
115	239817	CT D COST ANALYSIS
116	11010	CT=PHARMACOECONOMICS
117	68706	FT=PHARMACOECONOMIC?
118	8104406	88 TO 117
119	103	FT=ACADEMIC REVIEW?
120	10548	FT=BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESS?
121	2511877	FT=CLINICAL TRIAL?
122	63	FT=CROSS-OVER PROCEDURE?
123	47834	FT=CROSS-OVER STUDIES
124	199127	FT=DOUBLE-BLIND METHOD
125	7084	FT=EVALUATION STUDY
126	13	FT=HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
127	23295	FT=HEALTH TECHNOLOGY
128	13160	FT=HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
129	46	FT=HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
130	12224	FT=HTA
131	569535	FT=LITERATURE REVIEW?
132	355	FT=MEDICAL TECHNOLOGY ASSESS?
133	183131	FT=META ANALYSIS
134	183131	FT=META-ANALYSIS
135	902895	FT=PLACEBO
136	269323	FT=PRACTICE GUIDELINE?
137	766528	FT=PROSPECTIVE STUDY OR FT=PROSPECTIVE STUDIES
138	67477	FT=RANDOMISED CONTROLLED TRIAL?
139	177751	FT=RCT
140	8052	FT=RESEARCH ARTICLE?
141	141182	FT=SYSTEMATIC REVIEW?
142	41662266	FT=TRIAL? OR FT=STUDY OR FT=STUDIES
143	167398	FT=KLINISCHE STUDIE?
144	68230	FT=RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE?
145	19543	CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
146	19512	CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
147	43409	CT=REVIEW LITERATURE
148	34319	CT=SYSTEMATIC REVIEW
149	8164	CT=UEBERSICHTSARBEIT OR CT=ÜBERSICHTSARBEIT

**Tabelle 25: Literaturrecherche – Fortsetzung**

S-No	Hits	Search Expression
150	62121	CT=META ANALYSIS OR CT=META-ANALYSIS
151	287020	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
152	68609	CTG=RANDOMISIERUNG
153	13590	CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
154	35977	CT=SINGLE-BLIND METHOD
155	108644	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
156	296152	CT=DOUBLE-BLIND METHOD
157	333007	CT D PLACEBO?
158	74511	CT D CROSS-OVER STUDIES
159	30420	CT=CROSSOVER PROCEDURE
160	301044	CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
161	71457	CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
162	485446	CT D PROSPECTIVE STUD?
163	278458	CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
164	62369	CT D (TRIAL OR TRIALS)
165	20829	CT=(STUDY OR STUDIES)
166	42285271	119 TO 165
167	472893	FT=ETHIC?
168	270318	FT=JURI?
169	3386831	FT=SOCIAL?
170	43108	FT=HUMAN RIGHT?
171	46097	FT=JUSTICE
172	11406	FT=MENSCHENRECHT?
173	283540	FT=RECHT?
174	120176	FT=ETHIK OR FT=ETHISCH?
175	412247	FT=SOZIAL?
176	300476	CT D ETHICS
177	57638	CT D MORALS
178	14402	CT=SOCIAL JUSTICE
179	11492	CT=JUSTICE
180	28689	CT=HUMAN RIGHTS
181	4207851	167 TO 180
182	5305	2 AND 35 AND 87 AND 166
183	1142	2 AND 35 AND 87 AND 118
184	561	2 AND 35 AND 87 AND 181
185	5478	182 OR 183 OR 184
186	2798	check duplicates: unique in s=185

## 10.2 Liste der im Volltext bestellten Literatur

1. N. N. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of a commonly used Chinese herbal medicine preparation (Dang Gui and Huang Qi) on menopausal symptoms. Menopause. The Journal of the North American Menopause Society. 2005;12(6):799.
2. N. N. Soy, black cohosh may have some benefit for menopause symptoms. Journal of Family Practice. 2006;55(11):939.
3. Abdali K, Khajehei M, Tabatabaee HR. Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Menopause (New York, NY). 2010;17(2):326-331.
4. Albertazzi P, Steel SA, Bottazzi M. Effect of pure genistein on bone markers and hot flashes. Climacteric. 2005;8(N4):371-379.

5. Amsterdam JD, Yao Y, Mao JJ, Soeller I, Rockwell K, Shults J. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(5):478-483.
6. Anna RD, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: A 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2009;16(2):301-306.
7. Arias AJ, Steinberg K, Banga A, Trestman RL, Arias AJ, Steinberg K, et al. Systematic review of the efficacy of meditation techniques as treatments for medical illness. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2006;12(8):817-832.
8. Avis NE, Legault C, Coeytaux RR, Pian-Smith M, Shifren JL, Chen W, et al. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15(6):1070-1078.
9. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*. 2007;58(1):31-41.
10. Basaria S, Wisniewski A, Dupree K, Bruno T, Song MY, Yao F, et al. Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in post-menopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009;32(N2):150-155.
11. Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD, Uebelhack R. *Cimicifuga* and *Hypericum* as a fixed combination against climacteric complaints. A randomized controlled trial *Cimicifuga und Hypericum als fixe Kombination gegen psychische Wechseljahresbeschwerden – Placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 301 Patientinnen\**. *Z Phytother: Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York* 2007:67-70.
12. Bolanos R, Castillo Ad, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2010; 17(3):660-666.
13. Booth NL, Piersen CE, Banuvar S, Geller SE, Shulman LP, Farnsworth NR. Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(2):251-264.
14. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2008;58(1):8-14.
15. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(5):455-466.
16. Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Eggen AE, Hammar M, et al. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(3):484-493.
17. Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Grimsgaard S. The effect of TCM acupuncture on hot flushes among menopausal women (ACUFLASH) study: a study protocol of an ongoing multi-centre randomised controlled clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2007;7:6.
18. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause (New York, NY)* 2010; 17(2):262-268.
19. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The acupuncture treatment for postmenopausal hot flushes (Acufash) study: traditional Chinese medicine diagnoses and acupuncture points used, and their relation to the treatment response. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society*. 2009;27(3):101-108.

20. Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, Peris C, Perona M, Sanseverino P. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) might reduce hot flushes: an indication from two controlled trials on soy isoflavones alone and with a PUFA supplement. *Maturitas*. 2005;51(2):127-134.
21. Cancellieri F, Leo V, Genazzani AD, Nappi C, Parenti GL, Polatti F, et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas*. 2007;56(3):249-256.
22. Carpenter JS, Neal JG. Other complementary and alternative medicine modalities: acupuncture, magnets, reflexology, and homeopathy. *The American journal of medicine*. 2005;118 Suppl 12B:109-17.
23. Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2009;17(10):1301-1309.
24. Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, d'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertility and sterility*. 2006;85(4):972-978.
25. Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, et al. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2006;65(1):76-92.
26. Centre for Reviews and Dissemination. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*. 2006(2010 Issue 3):12006008343.
27. Centre for Reviews and Dissemination. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*. 2006(2010 Issue 3):12006008204.
28. Centre for Reviews and Dissemination. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*. 2006(2010 Issue 3): 12006007423.
29. Centre for Reviews and Dissemination. Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*. 2006(2010 Issue 3):12007009294.
30. Chandeying V, Sangthawan M. Efficacy comparison of *Pueraria mirifica* (PM) against conjugated equine estrogen (CEE) with/without medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of climacteric symptoms in perimenopausal women: phase III study. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2007;90(9):1720-1726.
31. Chattha R, Nagarathna R, Padmalatha V, Nagendra HR. Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome: a randomised control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2008;115(8):991-1000.
32. Chattha R, Raghuram N, Venkatram P, Hongasandra NR. Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy: a randomized control study. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15(5):862-870.
33. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2007;276(5):463-469.
34. Chen HY, Cho WC, Sze SC, Tong Y. Treatment of menopausal symptoms with Er-xian decoction: a systematic review. *The American journal of Chinese medicine*. 2008;36(2):233-244.
35. Chen YY, Ma LX, Zhu J. Advances of studies on acupuncture and moxibustion for perimenopausal syndrome. *Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion*. 2010;30(3):257-260.
36. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2007;14(3 Pt 1):468-473.

37. Cho SH, Whang WW. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* (New York, NY). 2009;16(5):1065-1073.
38. Chung DJ, Kim HY, Park KH, Jeong KA, Lee SK, Lee YI, et al. Black cohosh and St. John's wort (GYNO-Plus) for climacteric symptoms. *Yonsei medical journal*. 2007;48(2):289-294.
39. Coon JT, Pittler MH, Ernst E. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2007;14(2-3):153-159.
40. d'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* (New York, NY). 2009;16(2):301-306.
41. Daley A, Macarthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2007(4):006108.
42. Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, Macarthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: a review. *Maturitas*. 2009;63(3):176-180.
43. Daniele C, Coon JT, Pittler MH, Ernst E. *Vitex agnus castus* – A systematic review of adverse events. *Drug Safety* (New Zealand). 2005;28(4):319-332.
44. de Sousa-Munoz RL, Filizola RG. Efficacy of soy isoflavones for depressive symptoms of the climacteric syndrome. *Maturitas*. 2009;63(1):89-93.
45. Dodin S, Lemay A, Jacques H, Legare F, Forest JC, Masse B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(3):1390-1397.
46. Elavsky S, McAuley E. Exercise and self-esteem in menopausal women: a randomized controlled trial involving walking and yoga. *American journal of health promotion: AJHP*. 2007;22(2):83-92.
47. Elavsky S, McAuley E. Lack of perceived sleep improvement after 4-month structured exercise programs. *Menopause* (New York, NY). 2007;14(3 Pt 1):535-540.
48. Elavsky S, McAuley E. Physical activity and mental health outcomes during menopause: a randomized controlled trial. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2007;33(2):132-142.
49. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stage +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with *Ginkgo biloba*. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England). 2005;19(2):173-181.
50. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, de Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2010;17(6):389-396.
51. Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2009;35(6):1083-1090.
52. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhaeuser M. *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*. 2005;51(4):397-404.
53. Frisk J, Carlhaell S, Kaellstroem AC, Lindh-Astrand L, Malmstroem A, Hammar M. Long-term follow-up of acupuncture and hormone therapy on hot flashes in women with breast cancer: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2008;11(2):166-174.
54. Garcia JT, Gonzaga F, Tan D, Ng TY, Oei PL, Chan CW. Use of a multibotanical (Nutrafem) for the relief of menopausal vasomotor symptoms: a double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* (New York, NY). 2007;17(2):303-308.

55. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(6):1156-1166.
56. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. *Journal of women's health (2002)*. 2005;14(7):634-649.
57. Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for mood and anxiety in menopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2007;14(3 Pt 1):541-549.
58. Goodwin JW, Greene SJ, Moinpour CM, Bearden JD, Giguere JK, Jiang CS, et al. Phase III Randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest oncology group study 9626. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(N10):1650-1656.
59. Greene J, Denham A, Ingram J, Hawkey S, Greenwood R. Treatment of menopausal symptoms by qualified herbal practitioners: a prospective, randomized controlled trial. *Family practice*. 2007;24(5):468-474.
60. Haimov-Kochman R, Brzezinski A, Hochner-Celnikier D. Herbal remedies for menopausal symptoms: are we cautious enough? *The European journal of contraception & reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception*. 2008;13(2):133-137.
61. Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Hot flashes revisited: pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2005;84(10):972-979.
62. Haines CJ, Lam PM, Chung TK, Cheng KF, Leung PC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of a Chinese herbal medicine preparation (Dang Gui Buxue Tang) on menopausal symptoms in Hong Kong Chinese women. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2008;11(3):244-251.
63. Hasper I, Ventskovskiy BM, Rettenberger R, Heger PW, Riley DS, Kaszkin-Bettag M. Long-term efficacy and safety of the special extract ERr 731 of *Rheum rhaponticum* in perimenopausal women with menopausal symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(1):117-131.
64. Heger M, Ventskovskiy BM, Borzenko I, Kneis KC, Rettenberger R, Kaszkin-Bettag M, et al. Efficacy and safety of a special extract of *Rheum rhaponticum* (ERr 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(5):744-759.
65. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, de Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*. 2006;54(2):164-175.
66. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2005;21(5):257-264.
67. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2006;55(3):203-211.
68. Huang MI, Nir Y, Chen B, Schnyer R, Manber R. A randomized controlled pilot study of acupuncture for postmenopausal hot flashes: effect on nocturnal hot flashes and sleep quality. *Fertility and sterility*. 2006;86(3):700-710.
69. Hur MH, Yang YS, Lee MS. Aromatherapy massage affects menopausal symptoms in Korean climacteric women: A pilot-controlled clinical trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2008;5(3):325-328.
70. Innes KE, Selfe TK, Vishnu A. Mind-body therapies for menopausal symptoms: A systematic review. *Maturitas*. 2010;66(2):135-149.
71. Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S, Watanabe S. New equol supplement for relieving menopausal symptoms: randomized, placebo-controlled trial of Japanese women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(1):141-148.

72. Ito TY, Polan ML, Whipple B, Trant AS. The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement, among women differing in menopausal status. *Journal of sex & marital therapy*. 2006;32(5):369-378.
73. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic review. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2009;53(9):1084-1097.
74. Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*. 2005;11(1):21-27.
75. Jin H, Liu TT, Wang R. [Clinical observation on acupuncture at the five-zangshu for treatment of perimenopausal syndrome]. *Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion*. 2007;27(8):572-574.
76. Jou HJ, Ling PY, Wu SC. Comparison of 70 mg and 35 mg isoflavone soya supplement for menopause symptoms. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2005;90(2):159-160.
77. Jou HJ, Wu SC, Chang FW, Ling PY, Chu KS, Wu WH. Effect of intestinal production of equol on menopausal symptoms in women treated with soy isoflavones. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;102(1):44-49.
78. Kaari C, Haidar MA, Soares JM, Nunes MG, Quadros LGD, Kemp C, et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*. 2006;53(N1):49-58.
79. Kaszkin-Bettag M, Ventskovskiy BM, Kravchenko A, Rettenberger R, Richardson A, Heger PW, et al. The special extract ERr 731 of the roots of *Rheum rhaponticum* decreases anxiety and improves health state and general well-being in perimenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2007;14(2):270-283.
80. Kaszkin-Bettag M, Ventskovskiy BM, Solskyy S, Beck S, Hasper I, Kravchenko A, et al. Confirmation of the efficacy of ERr 731 in perimenopausal women with menopausal symptoms. *Alternative therapies in health and medicine*. 2009;15(1):24-34.
81. Keefer L, Blanchard EB. A behavioral group treatment program for menopausal hot flashes: results of a pilot study. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2005;30(1):21-30.
82. Khaodhiar L, Ricciotti HA, Li L, Pan W, Schickel M, Zhou J, et al. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15(1):125-132.
83. Kim KH, Kang KW, Kim DI, Kim HJ, Yoon HM, Lee JM, et al. Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women--a multicenter randomized clinical trial. *Menopause (New York, NY)*. 2010;17(2):269-280.
84. Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. A randomized, placebo-controlled trial on the effects of soy protein containing isoflavones on quality of life in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2005;12(1):56-62.
85. Kurzer MS, Kurzer MS. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacology*. 2008;16(5):227-229.
86. Kwee SH, Tan HH, Marsman A, Wauters C. The effect of Chinese herbal medicines (CHM) on menopausal symptoms compared to hormone replacement therapy (HRT) and placebo. *Maturitas*. 2007;58(1):83-90.
87. Lee J, Kim KW, Kim HK, Chae SW, Jung JC, Kwon SH, et al. The effect of Rexflavone (*Sophorae fructus extract*) on menopausal symptoms in postmenopausal women: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Archives of pharmacal research*. 2010;33(4):523-530.
88. Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(3):602-608.

89. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flushes: a systematic review. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(1):16-25.
90. Lee YK, Chung HH, Kang SB. Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2009;35(6):1096-1101.
91. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2007(4):001395.
92. Levis S, Strickman-Stein N, Doerge DR, Krischer J. Design and baseline characteristics of the soy phytoestrogens as replacement estrogen (SPARE) study--a clinical trial of the effects of soy isoflavones in menopausal women. *Contemporary clinical trials*. 2010;31(4):293-302.
93. Levis S, Strickman-Stein N, Krischer JP. Baseline characteristics of participants in the soy phytoestrogens as replacement estrogen (SPARE) study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(Suppl. 1):338.
94. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(4):631-642.
95. Li JJ, Pan AZ, Yi WM. [The effect of gengnianningshentang on treating 72 patients with female climacteric syndrome of fever due to yin-deficiency]. *Zhong yao cai = Zhongyaocai = Journal of Chinese medicinal materials*. 2008;31(4):628-630.
96. Li P. [Influence of auricular points stiking and pressing on the symptoms and serum endocrine hormone of menopausal women]. *Zhongguo Linchuang Kangfu*. 2005;9(15):140-141.
97. Li WJ, Xu LZ, Liu HW, Zhang J, Tang LL, Zhou LL, et al. Effects of Kuntai Capsule and hormone replacement therapy on cognitive function and mental symptoms of early postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Zhong xi yi jie he xue bao = Journal of Chinese integrative medicine*. 2010;8(4):321-327.
98. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammer M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas*. 2010;65(3):258-261.
99. Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *The American journal of medicine*. 2005;118 Suppl 12B:98-108.
100. Lucas M, Asselin G, Merette C, Poulin MJ, Dodin S. Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(2):357-366.
101. MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2005;41(5):708-714.
102. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, Drogos L, Banuvar S, Shulman LP, et al. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(6):1167-1177.
103. Mangione CM. A randomized trial of alternative medicines for vasomotor symptoms of menopause. *Annals of Internal Medicine*. United States 2006:924-925.
104. Maskarinec G. Current evidence suggests phyto-oestrogens are safe and well tolerated by postmenopausal women, with moderately increased risk of adverse gastrointestinal effects compared with placebo. *Evidence-Based Medicine*. 2010;15(2):555-556.
105. Morimoto M. Clinical evaluation of Kampo medicine for the menopausal symptoms. *MasuiThe Japanese journal of anesthesiology*. 2007;56 Suppl:193-198.
106. Mucci M, Carraro C, Mancino P, Monti M, Papadia LS, Volpini G, et al. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. *Minerva ginecologica*. 2006;58(4):323-334.

107. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas*. 2007;58(3):249-258.
108. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2005;20(1):30-35.
109. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Archives of internal medicine*. 2006;166(14):1453-1465.
110. Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Applied relaxation and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;51(2):154-162.
111. Newton KM, Reed SD, Grothaus L, Ehrlich K, Guiltinan J, Ludman E, et al. The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study: background and study design. *Maturitas*. 2005;52(2):134-146.
112. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2006;145(12):869-879.
113. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: A randomized trial – Commentary. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2007;62(4):249-250.
114. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahstrom T, Ylikorkala A, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 2005;83(N1):137-142.
115. Nir Y, Huang MI, Schnyer R, Chen B, Manber R. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. *Maturitas*. 2007;56(4):383-395.
116. O'Brien KA, Varigos E, Black C, Komesaroff PA. Laser acupuncture does not improve menopausal symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2010;17(3):636-641.
117. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, Braendle W, Slanger 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 epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(8):2207-2213.
118. Oh KJ, Chae MJ, Lee HS, Hong HD, Park K. Effects of Korean red ginseng on sexual arousal in menopausal women: placebo-controlled, double-blind crossover clinical study. *The journal of sexual medicine*. 2010;7(4 Pt 1):1469-77.
119. Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;105(5 Pt 1):1074-1083.
120. Palacio C, Masri G, Mooradian AD. Black cohosh for the management of menopausal symptoms: a systematic review of clinical trials. *Drugs & aging*. 2009;26(1):23-36.
121. Park JE, Lee MS, Jung S, Kim A, Kang K, Choi J, et al. Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(4):660-665.
122. 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2836-2841.
123. Qian L, Wang B, Niu J, Gao S, Zhao D. Assessment of the clinical effect of Chinese medicine therapy combined with psychological intervention for treatment of patients of peri-menopausal syndrome complicated with hyperlipidemia. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2010;16(2):124-130.

124. Qu F, Cai X, Gu Y, Zhou J, Zhang R, Burrows E, et al. Chinese medicinal herbs in relieving perimenopausal depression: a randomized, controlled trial. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*. 2009;15(1):93-100.
125. Radhakrishnan G, Rashmi, Agarwal N, Vaid NB, Radhakrishnan G, Rashmi, et al. Evaluation of isoflavone rich soy protein supplementation for postmenopausal therapy. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2009;8(7):1009-1017.
126. Reed S, Newton K, LaCroix A, Grothaus L, Pt. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics and Gynecology*. United States 2005:1111.
127. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multi-botanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15(1):51-58.
128. Reinhard-Hennch B, Strowitzki T, von Hagens C. Alternative Therapiemöglichkeiten im Klimakterium Complementary and alternative therapies for climacteric symptoms. *Gynaekologisch-geburtshilfliche Rundschau*. 2006;46(4):197-213.
129. Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2007;23(2):117-122.
130. Sammartino A, Tommaselli GA, Gargano V, di Carlo C, Attianese W, Nappi C. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and *Cimicifuga racemosa* on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2006;22(11):646-650.
131. Savoca S, D'Agosta S, Tomaselli TG. Effetti degli isoflavoni di soia sui sintomi vasomotori e sulla densità minerale ossea in donne in climaterio The effects of soy isoflavones on vasomotor symptoms and bone mineral density in climacteric women. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2007;29(4):143-145.
132. Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M, Ciampi A. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. *Alternative therapies in health and medicine*. 2010;16(1):36-44.
133. Shen W, Stearns V. Treatment strategies for hot flushes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2009;10(7):1133-1144.
134. Simbalista RL, Sauerbronn AV, Aldrighi JM, Areas JA. Consumption of a flaxseed-rich food is not more effective than a placebo in alleviating the climacteric symptoms of postmenopausal women. *The Journal of nutrition*. 2010;140(2):293-297.
135. Sondergaard KM, Hindsberger C, Toft U, Adser L, Damsgaard JJ, Hvas AC. Overgangsalder, hormontilskud og naturmedicin. Tvaersnitsundersogelse i Roskilde Amt 1988 Menopause, hormone therapy and alternative medicine: A cross-sectional study in Roskilde County in 1998. *Ugeskrift for laeger*. 2005;167(34):3185-3199.
136. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertility and sterility*. 2007;87(6):1243-1249.
137. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *The American journal of medicine*. 2009;122(10):939-946.
138. Tremblay A, Sheeran L, Aranda SK. Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: a systematic review. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15(1):193-202.
139. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2006;107(2 Pt 1):247-255.

140. Ushiroyama T, Sakuma K, Nosaka S. Comparison of effects of vitamin E and wen-jing-tang (unkei-to), an herbal medicine, on peripheral blood flow in post-menopausal women with chilly sensation in the lower extremities: a randomized prospective study. *The American journal of Chinese medicine*. 2006;34(6):969-679.
141. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2005;3:47.
142. van der Sluijs CP, Bensoussan A, Chang S, Baber R. A randomized placebo-controlled trial on the effectiveness of an herbal formula to alleviate menopausal vasomotor symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(2):336-344.
143. van Die MD, Burger HG, Bone KM, Cohen MM, Teede HJ. *Hypericum perforatum* with *Vitex agnus-castus* in menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(1):156-163.
144. Venzke L, Calvert Jf J, Gilbertson B. A randomized trial of acupuncture for vasomotor symptoms in post-menopausal women. *Complementary therapies in medicine*. 2010;18(2):59-66.
145. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, van de Weijer PH, Verdegem PJ, van der Burgt LM, Kenemans P, et al. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause (New York, NY)*. 2005;12(4):412-420.
146. Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, Cha SS, Zais T, Wahner-Roedler DL, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause (New York, NY)*. 2007;14(1):45-52.
147. Wang XJ, Li J, Zou QD, Jin L. Wuling Capsule for climacteric patients with depression and anxiety state: a randomized, positive parallel controlled trial. *Zhong xi yi jie he xue bao = Journal of Chinese integrative medicine*. 2009;7(11):1042-1046.
148. Wang XY, Nie GN, Yang HY, Deng AJ, Liu G, Wang XY, et al. Clinical evidence on traditional Chinese medicine for menopausal syndrome. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2007;7(9):685-689.
149. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Nasca M, Zhou JR. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. *Journal of women's health (2002)*. 2007;16(3):361-369.
150. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(5):831-839.
151. Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2005;8(2):162-170.
152. Wong VC, Lim CE, Luo X, Wong WS. Current alternative and complementary therapies used in menopause. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009;25(3):166-174.
153. Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2008;61(1-2):159-170.
154. Xia XH, Hu L, Qin ZY, Zhou J, Meng L, Li WL, et al. [Multicentral randomized controlled clinical trials about treatment of perimenopausal syndrome with electroacupuncture of sanyinjiao (SP 6)]. *Zhen ci yan jiu = Acupuncture research/[Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]*. 2008;33(4):262-266.
155. Yang HM, Liao MF, Zhu SY, Liao MN, Rohdewald P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007;86(8):978-985.
156. Zaborowska E, Brynhildsen J, Damberg S, Fredriksson M, Lindh-Astrand L, Nedstrand E, et al. Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flushes in postmenopausal women: an analysis of two prospective, parallel, randomized studies. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2007;10(1):38-45.

157. Zhang C, Li L, Jiang Y. Psychotherapy and traditional Chinese medicine for perimenopausal depression: a literature review. *Zhong xi yi jie he xue bao = Journal of Chinese integrative medicine*. 2009;7(8):779-783.
158. Zhang H. [Influence of acupuncture on the clinical manifestation and beta-endorphin level in female patients with menopausal symptoms]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*. 2006;10(31):1-3.
159. Zhou J, Qin ZY, Li WL, Zhang CP, Tian LY, Zhang YJ, et al. [Clinical observation on therapeutic effect of electroacupuncture at Sanyinjiao (SP 6) on peri-menopausal syndrome]. *Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion*. 2006;26(9):617-620.
160. Zhou SH, Wu FD. [Therapeutic effect of acupuncture on female's climacteric depression and its effects on DA, NE and 5-HIAA contents]. *Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture & moxibustion*. 2007;27(5):317-21.

### 10.3 Nach Durchsicht im Volltext eingeschlossene Literatur

1. Albertazzi P, Steel SA, Bottazzi M. Effect of pure genistein on bone markers and hot flushes. *Climacteric*. 2005;8(N4):371-379.
2. Basaria S, Wisniewski A, Dupree K, Bruno T, Song MY, Yao F, et al. Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in post-menopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009;32(N2):150-155.
3. Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Eggen AE, Hammar M, et al. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(3):484-493.
4. Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Grimsgaard S. The effect of TCM acupuncture on hot flushes among menopausal women (ACUFLASH) study: a study protocol of an ongoing multi-centre randomised controlled clinical trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2007;7:6.
5. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The Acupuncture on Hot Flashes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. *Menopause (New York, NY)*. 2010;17(2):262-268.
6. Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The acupuncture treatment for postmenopausal hot flushes (Acuflysh) study: traditional Chinese medicine diagnoses and acupuncture points used, and their relation to the treatment response. *Acupuncture in medicine: journal of the British Medical Acupuncture Society*. 2009;27(3):101-108.
7. Cancellieri F, Leo V, Genazzani AD, Nappi C, Parenti GL, Polatti F, et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas*. 2007;56(3):249-256.
8. Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, d'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertility and sterility*. 2006;85(4):972-978.
9. d'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(2):301-306.
10. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stage +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2005;19(2):173-181.
11. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, de Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2010;17(6):389-96.
12. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, de Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*. 2006;54(2):164-175.

13. Huang MI, Nir Y, Chen B, Schnyer R, Manber R. A randomized controlled pilot study of acupuncture for postmenopausal hot flashes: effect on nocturnal hot flashes and sleep quality. *Fertility and sterility*. 2006;86(3):700-710.
14. Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. A randomized, placebo-controlled trial on the effects of soy protein containing isoflavones on quality of life in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2005;12(1):56-62.
15. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(4):631-642.
16. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammner M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas*. 2010;65(3):258-261.
17. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahstrom T, Ylikorkala A, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertility and sterility*. 2005;83(N1):137-142.
18. Nir Y, Huang MI, Schnyer R, Chen B, Manber R. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. *Maturitas*. 2007;56(4):383-395.
19. Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;105(5 Pt 1):1074-1083.
20. van der Sluijs CP, Bensoussan A, Chang S, Baber R. A randomized placebo-controlled trial on the effectiveness of an herbal formula to alleviate menopausal vasomotor symptoms. *Menopause (New York, NY)*. 2009;16(2):336-344.
21. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Nasca M, Zhou JR. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. *Journal of women's health (2002)*. 2007;16(3):361-369.
22. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(5):831-839.

## 10.4 Nach Durchsicht im Volltext ausgeschlossene Literatur mit Ausschlussgrund

Quelle	Ausschlussgrund
Abdali K, Khajehei M, Tabatabaee HR. Effect of St John's wort on severity, frequency, and duration of hot flashes in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Menopause (New York, NY)</i> 2010;17(2):326-331.	Sämtliche Menopausestadien
Amsterdam JD, Yao Y, Mao JJ, Soeller I, Rockwell K, Shults J. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Cimicifuga racemosa (black cohosh) in women with anxiety disorder due to menopause. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> . 2009;29(5):478-483.	Peri- und postmenopausale Frauen
Anna RD, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: A 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Menopause</i> . 2009;16(2):301-306.	Dublette
Arias AJ, Steinberg K, Banga A, Trestman RL, Arias AJ, Steinberg K, et al. Systematic review of the efficacy of meditation techniques as treatments for medical illness. <i>Journal of Alternative and Complementary Medicine</i> . 2006;12(8):817-832.	Ergebnisse für Menopause werden nicht separat berichtet Sämtliche Menopausestadien
Avis NE, Legault C, Coeytaux RR, Pian-Smith M, Shifren JL, Chen W, et al. A randomized, controlled pilot study of acupuncture treatment for menopausal hot flashes. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2008;15(6):1070-1078.	Peri- und Postmenopausal

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

<b>Quelle</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. <i>Maturitas</i> . 2007;58(1):31-41.	Sämtliche Menopausestadien eingeschlossen
Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD, Uebelhack R. Cimicifuga and Hypericum as a fixed combination against climacteric complaints. A randomized controlled trial Cimicifuga und Hypericum als fixe Kombination gegen psychische Wechseljahresbeschwerden – Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit 301 Patientinnen*. <i>Z Phytother: Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York</i> 2007:67-70.	Sämtliche Menopausestadien
Bolanos R, Castillo Ad, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. <i>Menopause</i> . 17(3):660-666.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Booth NL, Piersen CE, Banuvar S, Geller SE, Shulman LP, Farnsworth NR. Clinical studies of red clover ( <i>Trifolium pratense</i> ) dietary supplements in menopause: a literature review. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2006;13(2):251-264.	Keine Formulierung von Ausschlussgründen bezüglich Menopausestatus
Borrelli F, Ernst E. Black cohosh ( <i>Cimicifuga racemosa</i> ) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. <i>Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society</i> . 2008;58(1):8-14.	Review schließt Fallstudien etc. ein
Borrelli F, Ernst E. Black cohosh ( <i>Cimicifuga racemosa</i> ): a systematic review of adverse events. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> . 2008;199(5):455-466.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, Peris C, Perona M, Sanseverino P. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) might reduce hot flushes: an indication from two controlled trials on soy isoflavones alone and with a PUFA supplement. <i>Maturitas</i> . 2005;51(2):127-134.	Analyse von 2 Studien
Carpenter JS, Neal JG. Other complementary and alternative medicine modalities: acupuncture, magnets, reflexology, and homeopathy. <i>The American journal of medicine</i> . 2005;118 Suppl 12B:109-117.	Sämtliche Menopausestadien
Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. <i>Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> . 2009;17(10):1301-1309.	Sämtliche Menopausestadien
Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, et al. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. <i>The Proceedings of the Nutrition Society</i> . 2006;65(1):76-92.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Centre for Reviews and Dissemination. Clinical studies of red clover ( <i>Trifolium pratense</i> ) dietary supplements in menopause: a literature review (Provisional abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> . 2006(2010 Issue 3):12007009294.	Abstract
Centre for Reviews and Dissemination. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> . 2006(2010 Issue 3):12006008343.	Abstract
Centre for Reviews and Dissemination. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> . 2006(2010 Issue 3):12006007423.	Abstract
Chandeying V, Sangthawan M. Efficacy comparison of Pueraria mirifica (PM) against conjugated equine estrogen (CEE) with/without medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of climacteric symptoms in perimenopausal women: phase III study. <i>Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet</i> . 2007;90(9):1720-1726.	Kultureller Einfluss Perimenopausale Frauen
Chattha R, Nagarathna R, Padmalatha V, Nagendra HR. Effect of yoga on cognitive functions in climacteric syndrome: a randomised control study. <i>BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology</i> . 2008;115(8):991-1000.	Frauen mit regelmäßiger Menstruation eingeschlossen
Chattha R, Raghuram N, Venkatram P, Hongasandra NR. Treating the climacteric symptoms in Indian women with an integrated approach to yoga therapy: a randomized control study. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2008;15(5):862-870.	Kultureller Einfluss Sämtliche Menopausestadien

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

<b>Quelle</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of postmenopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. <i>Archives of gynecology and obstetrics</i> . 2007;276(5):463-469.	Unsystematische Übersichtsarbeit
Chen HY, Cho WC, Sze SC, Tong Y. Treatment of menopausal symptoms with Er-xian decoction: a systematic review. <i>The American journal of Chinese medicine</i> . 2008;36(2):233-244.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Chen YY, Ma LX, Zhu J. Advances of studies on acupuncture and moxibustion for perimenopausal syndrome. <i>Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture &amp; moxibustion</i> . 2010;30(3):257-260.	Nicht zu bekommen
Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2007;14(3 Pt 1):468-473.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Cho SH, Whang WW. Acupuncture for vasomotor menopausal symptoms: a systematic review. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2009;16(5):1065-1073.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Chung DJ, Kim HY, Park KH, Jeong KA, Lee SK, Lee YI, et al. Black cohosh and St. John's wort (GYNO-Plus) for climacteric symptoms. <i>Yonsei medical journal</i> . 2007;48(2):289-294.	Kultureller Einfluss
Coon JT, Pittler MH, Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. <i>Phyto-medicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology</i> . 2007;14(2-3):153-159.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Daley A, Macarthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. <i>Cochrane database of systematic reviews (Online)</i> . 2007(4):006108.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, Macarthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: a review. <i>Maturitas</i> . 2009;63(3):176-180.	Unsystematische Übersichtsarbeit
Daniele C, Coon JT, Pittler MH, Ernst E. Vitex agnus castus – A systematic review of adverse events. <i>Drug Safety (New Zealand)</i> . 2005;28(4):319-332.	Fallberichte etc. eingeschlossen
de Sousa-Munoz RL, Filizola RG. Efficacy of soy isoflavones for depressive symptoms of the climacteric syndrome. <i>Maturitas</i> . 2009;63(1):89-93.	Sämtliche Menopausestadien
Dodin S, Lemay A, Jacques H, Legare F, Forest JC, Masse B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. <i>The Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> . 2005;90(3):1390-1397.	Sämtliche Menopausestadien
Elavsky S, McAuley E. Exercise and self-esteem in menopausal women: a randomized controlled trial involving walking and yoga. <i>American journal of health promotion: AJHP</i> . 2007;22(2):83-92.	Messung des Selbstwertgefühls
Elavsky S, McAuley E. Lack of perceived sleep improvement after 4-month structured exercise programs. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2007;14(3 Pt 1):535-540.	Sämtliche Menopausestadien
Elavsky S, McAuley E. Physical activity and mental health outcomes during menopause: a randomized controlled trial. <i>Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine</i> . 2007;33(2):132-142.	Sämtliche Menopausestadien
Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. <i>The journal of obstetrics and gynaecology research</i> . 2009;35(6):1083-1090.	Sämtliche Menopausestadien
Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhaeuser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. <i>Maturitas</i> . 2005;51(4):397-404.	Peri- und postmenopausale Frauen
Frisk J, Carlhaell S, Kaellstroem AC, Lindh-Astrand L, Malmstroem A, Hammar M. Long-term follow-up of acupuncture and hormone therapy on hot flashes in women with breast cancer: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. <i>Climacteric: the journal of the International Menopause Society</i> . 2008;11(2):166-174.	Nicht sicher postmenopausal; „a verified postmenopausal status was not demanded“
Garcia JT, Gonzaga F, Tan D, Ng TY, Oei PL, Chan CW. Use of a multi-botanical (Nutrafem) for the relief of menopausal vasomotor symptoms: a double-blind, placebo-controlled study. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2010;17(2):303-308.	Kultureller Einfluss

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

<b>Quelle</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. <i>Menopause</i> (New York, NY). 2009;16(6):1156-1166.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: what works, what does not. <i>Journal of women's health</i> (2002). 2005;14(7):634-649.	Keine Vergleichsgruppe für Einschluss erforderlich
Geller SE, Studee L. Botanical and dietary supplements for mood and anxiety in menopausal women. <i>Menopause</i> (New York, NY). 2007;14(3 Pt 1):541-549.	Studien mit Männern und jungen Frauen eingeschlossen
Goodwin JW, Greene SJ, Moinpour CM, Bearden JD, Giguere JK, Jiang CS, et al. Phase III Randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest oncology group study 9626. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2008;26(N10):1650-1656.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Greene J, Denham A, Ingram J, Hawkey S, Greenwood R. Treatment of menopausal symptoms by qualified herbal practitioners: a prospective, randomized controlled trial. <i>Family practice</i> . 2007;24(5):468-474.	Einschluss ab Ammenorrhoe < 3 Monate
Haimov-Kochman R, Brzezinski A, Hochner-Celnikier D. Herbal remedies for menopausal symptoms: are we cautious enough? <i>The European journal of contraception &amp; reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception</i> . 2008;13(2):133-137.	Unsystematische Übersichtsarbeit
Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Hot flashes revisited: pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? <i>Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica</i> . 2005; 84(10):972-979.	Unsystematische Übersichtsarbeit
Haines C, Tsing K, Lam E, Chung MD. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of a commonly used Chinese herbal medicine preparation (Dang Gui and Huang Qi) on menopausal symptoms. <i>Menopause. The Journal of the North American Menopause Society</i> . 2005;12(6):799.	Abstract
Haines CJ, Lam PM, Chung TK, Cheng KF, Leung PC. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of a Chinese herbal medicine preparation (Dang Gui Buxue Tang) on menopausal symptoms in Hong Kong Chinese women. <i>Climacteric : the journal of the International Menopause Society</i> . 2008;11(3):244-251.	Sämtliche Menopausestadien
Hasper I, Ventskovskiy BM, Rettenberger R, Heger PW, Riley DS, Kaszkin-Bettag M. Long-term efficacy and safety of the special extract ERr 731 of <i>Rheum rhaponticum</i> in perimenopausal women with menopausal symptoms. <i>Menopause</i> (New York, NY). 2009;16(1):117-131.	Perimenopausale Frauen
Heger M, Ventskovskiy BM, Borzenko I, Kneis KC, Rettenberger R, Kaszkin-Bettag M, et al. Efficacy and safety of a special extract of <i>Rheum rhaponticum</i> (ERr 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Menopause</i> (New York, NY). 2006;13(5):744-759.	Perimenopausale Frauen
Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology</i> . 2005;21(5):257-264.	Kultureller Einfluss
Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: A systematic review and meta-analysis. <i>Maturitas</i> . 2006;55(3):203-211.	HT kein Ausschlussgrund
Hur MH, Yang YS, Lee MS. Aromatherapy massage affects menopausal symptoms in Korean climacteric women: A pilot-controlled clinical trial. <i>Evidence-based Complementary and Alternative Medicine</i> . 2008;5(3):325-328.	Sämtliche Menopausestadien
Innes KE, Selfe TK, Vishnu A. Mind-body therapies for menopausal symptoms: A systematic review. <i>Maturitas</i> . 66(2):135-149.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S, Watanabe S. New equol supplement for relieving menopausal symptoms: randomized, placebo-controlled trial of Japanese women. <i>Menopause</i> (New York, NY). 2009;16(1):141-148.	Kultureller Einfluss Sämtliche Menopausestadien
Ito TY, Polan ML, Whipple B, Trant AS. The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement, among women differing in menopausal status. <i>Journal of sex &amp; marital therapy</i> . 2006;32(5):369-378.	Sämtliche menopausale und nichtmenopausale Frauen mit sexuellen Funktionsstörungen eingeschlossen

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

<b>Quelle</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic review. <i>Molecular Nutrition &amp; Food Research</i> . 2009;53(9):1084-1097.	Perimenopausale Frauen
Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. <i>Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)</i> . 2005;11(1):21-27.	Krebspatientinnen mit Hitzewallungen; keine Limitierung auf postmenopausale Frauen
Jin H, Liu TT, Wang R. [Clinical observation on acupuncture at the five-zangshu for treatment of perimenopausal syndrome]. <i>Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture &amp; moxibustion</i> . 2007;27(8):572-574.	Kultureller Einfluss
Jou HJ, Ling PY, Wu SC. Comparison of 70 mg and 35 mg isoflavone soya supplement for menopause symptoms. <i>International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i> . 2005;90(2):159-160.	Kurzmitteilung
Jou HJ, Wu SC, Chang FW, Ling PY, Chu KS, Wu WH. Effect of intestinal production of equol on menopausal symptoms in women treated with soy isoflavones. <i>International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics</i> . 2008;102(1):44-49.	Equol-Produktion im Darm
Kaari C, Haidar MA, Soares JM, Nunes MG, Quadros LGD, Kemp C, et al. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. <i>Maturitas</i> . 2006;53(N1):49-58.	Kein Ausschluss von HT
Kaszkin-Bettag M, Ventskovskiy BM, Kravchenko A, Rettenberger R, Richardson A kasjdhashd, Heger PW, et al. The special extract ERr 731 of the roots of <i>Rheum rhaponticum</i> decreases anxiety and improves health state and general well-being in perimenopausal women. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2007;14(2):270-283.	Perimenopausale Frauen
Kaszkin-Bettag M, Ventskovskiy BM, Solskyy S, Beck S, Hasper I, Kravchenko A, et al. Confirmation of the efficacy of ERr 731 in perimenopausal women with menopausal symptoms. <i>Alternative therapies in health and medicine</i> . 2009;15(1):24-34.	Perimenopausale Frauen
Keefer L, Blanchard EB. A behavioral group treatment program for menopausal hot flashes: results of a pilot study. <i>Applied psychophysiology and biofeedback</i> . 2005;30(1):21-30.	Kein RCT
Khaodhiar L, Ricciotti HA, Li L, Pan W, Schickel M, Zhou J, et al. Daidzeinrich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2008;15(1):125-132.	Postmenopause definiert als 6 Monate nach Ammenorrhoe
Kim KH, Kang KW, Kim DI, Kim HJ, Yoon HM, Lee JM, et al. Effects of acupuncture on hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women – a multicenter randomized clinical trial. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2010;17(2):269-280.	Kultureller Einfluss
Kurzer MS. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. <i>Inflammopharmacology</i> . 2008;16(5):227-229.	Methodik nicht berichtet
Kwee SH, Tan HH, Marsman A, Wauters C. The effect of Chinese herbal medicines (CHM) on menopausal symptoms compared to hormone replacement therapy (HRT) and placebo. <i>Maturitas</i> . 2007;58(1):83-90.	Sämtliche Menopausestadien
Lee J, Kim KW, Kim HK, Chae SW, Jung JC, Kwon SH, et al. The effect of Rexflavone ( <i>Sophorae fructus</i> extract) on menopausal symptoms in postmenopausal women: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. <i>Archives of pharmacal research</i> . 33(4):523-530.	Sämtliche Menopausestadien
Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2009;16(3):602-608.	Sämtliche Menopausestadien
Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flushes: a systematic review. <i>Climacteric: the journal of the International Menopause Society</i> . 2009;12(1):16-25.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Lee YK, Chung HH, Kang SB. Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The journal of obstetrics and gynaecology research</i> . 2009;35(6):1096-1101.	Kein alternatives Heilmittel

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

<b>Quelle</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2007(4):001395.	Peri- und Postmenopausal
Levis S, Strickman-Stein N, Doerge DR, Krischer J. Design and baseline characteristics of the soy phytoestrogens as replacement estrogen (SPARE) study--a clinical trial of the effects of soy isoflavones in menopausal women. <i>Contemporary clinical trials</i> . 31(4):293-302.	Studienergebnisse liegen noch nicht vor
Levis S, Strickman-Stein N, Krischer JP. Baseline characteristics of participants in the soy phytoestrogens as replacement estrogen (SPARE) study. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> . 2007;22(Suppl. 1):338.	Studie selbst nicht vorhanden
Li JJ, Pan AZ, Yi WM. [The effect of gengnianningshentang on treating 72 patients with female climacteric syndrome of fever due to yin-deficiency]. <i>Zhong yao cai = Zhongyaocai = Journal of Chinese medicinal materials</i> . 2008;31(4):628-630.	Kultureller Einfluss
Li P. [Influence of auricular points stiking and pressing on the symptoms and serum endocrine hormone of menopausal women]. <i>Zhongguo Linchuang Kangfu</i> . 2005;9(15):140-141.	Kultureller Einfluss Sämtliche Menopausestadien
Li WJ, Xu LZ, Liu HW, Zhang J, Tang LL, Zhou LL, et al. Effects of Kuntai Capsule and hormone replacement therapy on cognitive function and mental symptoms of early postmenopausal women: a randomized controlled trial. <i>Zhong xi yi jie he xue bao = Journal of Chinese integrative medicine</i> . 8(4):321-327.	Kultureller Einfluss Kombination mit HT
Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. <i>The American journal of medicine</i> . 2005;118 Suppl 12B:98-108.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Lucas M, Asselin G, Merette C, Poulin MJ, Dodin S. Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2009;16(2):357-366.	Menopause kein Einschlusskriterium
MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. <i>European journal of cancer (Oxford, England 1990)</i> . 2005;41(5):708-714.	Menopausale Symptome bei Brustkrebs; Eingeschlossene Frauen waren nicht zwingend postmenopausal
Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, Drogos L, Banuvar S, Shulman LP, et al. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2009;16(6):1167-1177.	Postmenopause definiert als 6 Monate nach Ammenorrhoe
Mangione CM. A randomized trial of alternative medicines for vasomotor symptoms of menopause. <i>Annals of Internal Medicine</i> . United States 2006: 924-925.	Editorial
Maskarinec G. Current evidence suggests phyto-oestrogens are safe and well tolerated by postmenopausal women, with moderately increased risk of adverse gastrointestinal effects compared with placebo. <i>Evidence-Based Medicine</i> . 15(2):55-56.	Kommentar
Morimoto M. Clinical evaluation of Kampo medicine for the menopausal symptoms. <i>Masui – The Japanese journal of anesthesiology</i> . 2007;56 Suppl:193-198.	Kultureller Einfluss
Mucci M, Carraro C, Mancino P, Monti M, Papadia LS, Volpini G, et al. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. <i>Minerva ginecologica</i> . 2006;58(4):323-334.	Keine Ein- und Ausschlusskriterien berichtet
Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. <i>Maturitas</i> . 2007; 58(3):249-258.	Kultureller Einfluss
Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of <i>Cimicifuga racemosa</i> on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. <i>Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology</i> . 2005;20(1):30-35.	Postmenopause definiert als 6 Monate nach Ammenorrhoe
Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. <i>Archives of internal medicine</i> . 2006;166(14):1453-1465.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

<b>Quelle</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Applied relaxation and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. <i>Maturitas</i> . 2005;51(2):154-162.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium Unzureichende Beschreibung der Methodik
Newton KM, Reed SD, Grothaus L, Ehrlich K, Guiltinan J, Ludman E, et al. The Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study: background and study design. <i>Maturitas</i> . 2005;52(2):134-146.	Peri- und postmenopausale Frauen
Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multi-botanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 2006;145(12):869-879.	Editorial
Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J, et al. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multi-botanicals, soy, hormone therapy, or placebo: A randomized trial – Commentary. <i>Obstetrical and Gynecological Survey</i> . 2007;62(4):249-250.	Kommentar
O'Brien KA, Varigos E, Black C, Komesaroff PA. Laser acupuncture does not improve menopausal symptoms. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 17(3):636-641.	Peri- und postmenopausale Frauen
Obi N, Chang-Claude J, Berger J, Braendle W, Slanger 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. <i>Cancer epidemiology, biomarkers &amp; prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology</i> . 2009;18(8):2207-2213.	Fall-Kontrollstudie
Oh KJ, Chae MJ, Lee HS, Hong HD, Park K. Effects of Korean red ginseng on sexual arousal in menopausal women: placebo-controlled, double-blind crossover clinical study. <i>The journal of sexual medicine</i> . 7(4 Pt 1):1469-1477.	Kultureller Einfluss
Palacio C, Masri G, Mooradian AD. Black cohosh for the management of menopausal symptoms : a systematic review of clinical trials. <i>Drugs &amp; aging</i> . 2009;26(1):23-36.	Update von 2 nicht eingeschlossenen Reviews
Park JE, Lee MS, Jung S, Kim A, Kang K, Choi J, et al. Moxibustion for treating menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2009;16(4):660-665.	Kultureller Einfluss
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. <i>Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2006;24(18):2836-2841.	Sämtliche Menopausestadien
Qian L, Wang B, Niu J, Gao S, Zhao D. Assessment of the clinical effect of Chinese medicine therapy combined with psychological intervention for treatment of patients of peri-menopausal syndrome complicated with hyperlipidemia. <i>Chinese Journal of Integrative Medicine</i> . 16(2):124-130.	Kultureller Einfluss Sämtliche Menopausestadien
Qu F, Cai X, Gu Y, Zhou J, Zhang R, Burrows E, et al. Chinese medicinal herbs in relieving perimenopausal depression: a randomized, controlled trial. <i>Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)</i> . 2009;15(1):93-100.	Kultureller Einfluss
Radhakrishnan G, Rashmi, Agarwal N, Vaid NB, et al. Evaluation of isoflavone rich soy protein supplementation for postmenopausal therapy. <i>Pakistan Journal of Nutrition</i> . 2009;8(7):1009-1017.	Kultureller Einfluss
Reed S, Newton K, LaCroix A, Grothaus L, Pt. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. <i>Obstetrics and Gynecology</i> . United States 2005:1111.	Leserbrief
Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2008;15(1):51-8.	Hormonelle Auswirkungen
Reinhard-Hennch B, Strowitzki T, Von Hagens C. Alternative Therapiemöglichkeiten im Klimakterium Complementary and alternative therapies for climacteric symptoms. <i>Gynaekologisch-geburtshilfliche Rundschau</i> . 2006; 46(4):197-213.	Unsystematische Übersichtsarbeit

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

<b>Quelle</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Rotem C, Kaplan B. Phyto-Female Complex for the relief of hot flushes, night sweats and quality of sleep: randomized, controlled, double-blind pilot study. <i>Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology</i> . 2007;23(2):117-22.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Sammartino A, Tommaselli GA, Gargano V, di Carlo C, Attianese W, Nappi C. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and Cimicifuga racemosa on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology</i> . 2006;22(11):646-50.	Postmenopause definiert als 6 Monate nach Ammenorrhoe
Savoca S, d'Agosta S, Tomaselli TG, Savoca S, D'Agosta S, Tomaselli TG. Effetti degli isoflavoni di soia sui sintomi vasomotori e sulla densità minerale ossea in donne in climaterio The effects of soy isoflavones on vasomotor symptoms and bone mineral density in climacteric women. <i>Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia</i> . 2007;29(4):143-5.	Beobachtungsstudie
Shams T, Setia MS, Hemmings R, McCusker J, Sewitch M, Ciampi A. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. <i>Alternative therapies in health and medicine</i> . 16(1):36-44.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Shen W, Stearns V. Treatment strategies for hot flushes. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> . 2009;10(7):1133-44.	Methodik nicht berichtet
Simbalista RL, Sauerbronn AV, Aldrighi JM, Areas JA. Consumption of a flaxseed-rich food is not more effective than a placebo in alleviating the climacteric symptoms of postmenopausal women. <i>The Journal of nutrition</i> . 140(2):293-7.	Kultureller Einfluss
Sondergaard KM, Hindsberger C, Toft U, Adser L, Damsgaard JJ, Hvas AC. Overgangsalder, hormontilskud og naturmedicin. Tvaersnitsundersogelse i Roskilde Amt 1988 Menopause, hormone therapy and alternative medicine: A cross-sectional study in Roskilde County in 1998. <i>Ugeskrift for laeger</i> . 2005;167(34):3185-9.	Querschnittstudie
Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. <i>Fertility and sterility</i> . 2007;87(6):1243-9.	Studien ohne Vergleichsintervention eingeschlossen
Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. <i>The American journal of medicine</i> . 2009;122(10):939-46.	Studien ohne Vergleichsintervention eingeschlossen
Tremblay A, Sheeran L, Aranda SK. Psychoeducational interventions to alleviate hot flashes: a systematic review. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2008;15(1):193-202.	Studien ohne Vergleichsintervention werden nicht separat berichtet
Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. <i>Obstetrics and Gynecology</i> . 2006;107(2 Pt 1):247-55.	Sämtliche Menopausestadien
Ushiroyama T, Sakuma K, Nosaka S. Comparison of effects of vitamin E and wen-jing-tang (unkei-to), an herbal medicine, on peripheral blood flow in post-menopausal women with chilly sensation in the lower extremities: a randomized prospective study. <i>The American journal of Chinese medicine</i> . 2006;34(6):969-79.	Kultureller Einfluss Andere Fragestellung
Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> . 2005;3:47.	Unsystematische Übersichtsarbeit
van Die MD, Burger HG, Bone KM, Cohen MM, Teede HJ. Hypericum perforatum with Vitex agnus-castus in menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2009;16(1):156-63.	Peri- und postmenopausale Frauen
Venzke L, Calvert Jf J, Gilbertson B. A randomized trial of acupuncture for vasomotor symptoms in post-menopausal women. <i>Complementary therapies in medicine</i> . 18(2):59-66.	Postmenopause definiert als 6 Monate nach Ammenorrhoe
Verhoeven MO, van der Mooren MJ, van de Weijer PH, Verdegem PJ, van der Burgt LM, Kenemans P, et al. Effect of a combination of isoflavones and Actaea racemosa Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2005;12(4):412-20.	Perimenopausale Frauen

**Ausgeschlossene Literatur – Fortsetzung**

<b>Quelle</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, Cha SS, Zais T, Wahner-Roedler DL, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. <i>Menopause (New York, NY)</i> . 2007;14(1):45-52.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium Peri- und postmenopausale Frauen
Wang XJ, Li J, Zou QD, Jin L. Wuling Capsule for climacteric patients with depression and anxiety state: a randomized, positive parallel controlled trial. <i>Zhong xi yi jie he xue bao = Journal of Chinese integrative medicine</i> . 2009;7(11):1042-6.	Kultureller Einfluss
Wang XY, Nie GN, Yang HY, Deng AJ, Liu G, Wang XY, et al. Clinical evidence on traditional Chinese medicine for menopausal syndrome. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> . 2007;7(9):685-9.	Kultureller Einfluss
Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. <i>Climacteric : the journal of the International Menopause Society</i> . 2005;8(2):162-70.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Wong VC, Lim CE, Luo X, Wong WS. Current alternative and complementary therapies used in menopause. <i>Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology</i> . 2009;25(3):166-74.	Unsystematische Übersichtsarbeit
Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? <i>Maturitas</i> . 2008;61(1-2):159-70.	Unsystematische Übersichtsarbeit
Xia XH, Hu L, Qin ZY, Zhou J, Meng L, Li WL, et al. [Multicentral randomized controlled clinical trials about treatment of perimenopausal syndrome with electroacupuncture of sanyinjiao (SP 6)]. <i>Zhen ci yan jiu = Acupuncture research/[Zhongguo yi xue ke xue yuan Yi xue qing bao yan jiu suo bian ji]</i> . 2008;33(4):262-6.	Kultureller Einfluss Perimenopausale Frauen
Yang HM, Liao MF, Zhu SY, Liao MN, Rohdewald P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. <i>Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica</i> . 2007;86(8):978-85.	Kultureller Einfluss
Zaborowska E, Brynhildsen J, Damberg S, Fredriksson M, Lindh-Astrand L, Nedstrand E, et al. Effects of acupuncture, applied relaxation, estrogens and placebo on hot flushes in postmenopausal women: an analysis of two prospective, parallel, randomized studies. <i>Climacteric : the journal of the International Menopause Society</i> . 2007;10(1):38-45.	Zusätzliche Einnahmen einer HT kein Ausschlusskriterium
Zhang C, Li L, Jiang Y. Psychotherapy and traditional Chinese medicine for perimenopausal depression: a literature review. <i>Zhong xi yi jie he xue bao = Journal of Chinese integrative medicine</i> . 2009;7(8):779-83.	Kultureller Einfluss Perimenopausale Frauen
Zhang H. [Influence of acupuncture on the clinical manifestation and beta-endorphin level in female patients with menopausal symptoms]. <i>Chinese Journal of Clinical Rehabilitation</i> . 2006;10(31):1-3.	Intervention: Menopausale Patientinnen Vergleichsgruppe: Arbeiterinnen 20–30 Jahre
Zhou J, Qin ZY, Li WL, Zhang CP, Tian LY, Zhang YJ, et al. [Clinical observation on therapeutic effect of electroacupuncture at Sanyinjiao (SP 6) on peri-menopausal syndrome]. <i>Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture &amp; moxibustion</i> . 2006;26(9):617-20.	Kultureller Einfluss Perimenopausale Frauen
Zhou SH, Wu FD. [Therapeutic effect of acupuncture on female's climacteric depression and its effects on DA, NE and 5-HIAA contents]. <i>Zhongguo zhen jiu = Chinese acupuncture &amp; moxibustion</i> . 2007;27(5):317-21.	Kultureller Einfluss

HT = Hormontherapie. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

## 10.5 Extraktionsbögen

### 10.5.1 Albertazzi et al. 2005

Studienbezeichnung	Cross-over placebokontrollierte Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Albertazzi P, Steel SA, Bottazzi M. Effect of pure genistein on bone markers and hot flushes. <i>Climacteric</i> . 2005;8(N4):371-379.
Zeitraum der Studiendurchführung	Einschluss der Patientinnen: Januar bis Juli 2003
Land der Studiendurchführung	Vereinigtes Königreich
Fragestellung/Zielsetzung	Evaluation des Effekts einer täglichen Dosis von 90 mg Genistein als Kapsel auf Marker des Knochenmetabolismus, Organe des Beckens und klimakterische Symptome bei postmenopausalen Frauen
Setting	Rekrutierung über Zeitung und Radiowerbung Telefonische Befragung und ambulante Untersuchungen
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen</li> <li>• Letzte Periode vor <math>\geq 12</math> Monaten und <math>\leq 10</math> Jahren vor Einschluss</li> <li>• Keine sekundären Gründe für die Abnahme der Knochendichte</li> <li>• Frühere Einnahme von Hormonpräparaten erlaubt, wenn diese <math>\geq 1</math> Jahr vor Start der Studie abgesetzt wurden.</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einnahme von Bisphosphonaten in der Vergangenheit</li> <li>• Einnahme weiterer Medikamente mit Wirkung auf die Knochen, wie z. B. Kortison <math>\leq 1</math> Monat vor Studienbeginn</li> <li>• Einnahme phytoöstrogen-haltiger Nahrungsergänzungsmittel</li> <li>• Hysterektomie oder Oophorektomie</li> <li>• Veränderung der Ernährung oder Intensität sportlicher Aktivitäten innerhalb der Studienzeit sollten vermieden werden</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2
Intervention	Tägliche Dosis von 90 mg Genistein als Kapsel
Kontrolle	Placebo
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls > 1	–
Randomisierung	Computergenerierte Randomisierung durch die herstellende Apotheke 1 : 1. Die Patientenzuteilung erfolgte unter Nutzung von blickdichten verschlossenen Umschlägen.
Concealment	Verpackung, Beschriftung und Randomisierung der Genistein-Kapseln durch herstellende Apotheke, die ansonsten nicht an der Studie beteiligt war. Ein unabhängiges Labor überprüfte die Qualität der Kapseln. Zuteilung der Medikation entsprechend einer Randomisierungsnummer bei Randomisierung und nach 6 Wochen.
Verblindung	Ja, Probanden, Mitarbeiter und Prüfungsleiter
Studiendauer gesamt	2 x 6 Wochen
Primäre Endpunkte	Marker des Knochenmetabolismus <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlinkte Telopeptide</li> <li>• Osteocalcin</li> </ul> Durch Elektrochemilumineszenz-Assay-Verfahren
Sekundäre Endpunkte	Menopausale Symptome <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hitzewallungen</li> <li>• Greene Klimakteriumsskala</li> </ul> Unerwünschte Ereignisse Compliance: Zählung der zurückgegebenen Kapseln
Subgruppenanalysen	Frauen mit einem Hitzewallungsscore $\geq 9$

**Albertazzi et al. 2005 – Fortsetzung**

Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Ja, für ursprüngliches Studiendesign. Dieses wurde jedoch verändert und die Fallzahlplanung nicht angepasst.																														
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generalisierte lineare Modelle zur Effektmessung auf Biomarker des Knochenmetabolismus <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Adjustierung für Sequenz und Zeit</li> <li>◦ Wilkoxon-Test</li> </ul> </li> <li>• Effekte bzgl. Hitzewallungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Durchschnittlicher täglicher Hitzewallungswert (Anzahl Ereignisse x Schweregrad von 1 bis 3)</li> <li>◦ Random coefficient regression model: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primäranalyse: Intention-to-treat, keine Adjustierung</li> <li>– Post-hoc-Analyse: nur Patienten mit Hitzewallungsscore <math>\geq 9</math></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Verwendung des letzten beobachteten Werts (last observation carried forward)</li> <li>• Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Fishers Exakt Test</li> </ul> </li> </ul>																														
Patientencharakteristika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen</li> <li>• Weiß, kaukasisch</li> </ul> <p>Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Genistein</th> <th style="text-align: center;">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter in Jahren</td> <td style="text-align: center;">53 <math>\pm</math> 3</td> <td style="text-align: center;">54 <math>\pm</math> 3</td> </tr> <tr> <td>Zeit seit Menopause in Monaten</td> <td style="text-align: center;">35 <math>\pm</math> 21</td> <td style="text-align: center;">41 <math>\pm</math> 28</td> </tr> <tr> <td>Alter bei Menopause in Jahren</td> <td style="text-align: center;">50 <math>\pm</math> 3</td> <td style="text-align: center;">51 <math>\pm</math> 2</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td style="text-align: center;">26 <math>\pm</math> 3</td> <td style="text-align: center;">28 <math>\pm</math> 8</td> </tr> <tr> <td>Blutdruck (mmHg) systolisch</td> <td style="text-align: center;">133 <math>\pm</math> 17</td> <td style="text-align: center;">138 <math>\pm</math> 20</td> </tr> <tr> <td>Blutdruck (mmHg) diastolisch</td> <td style="text-align: center;">78 <math>\pm</math> 10</td> <td style="text-align: center;">138 <math>\pm</math> 20</td> </tr> <tr> <td>Hitzewallungswert (Anzahl x Schwere)</td> <td style="text-align: center;">7 <math>\pm</math> 3</td> <td style="text-align: center;">7 <math>\pm</math> 2</td> </tr> <tr> <td>Raucher (%)</td> <td style="text-align: center;">24</td> <td style="text-align: center;">18</td> </tr> <tr> <td>Alkoholkonsumenten(%)</td> <td style="text-align: center;">74</td> <td style="text-align: center;">72</td> </tr> </tbody> </table>		Genistein	Placebo	Alter in Jahren	53 $\pm$ 3	54 $\pm$ 3	Zeit seit Menopause in Monaten	35 $\pm$ 21	41 $\pm$ 28	Alter bei Menopause in Jahren	50 $\pm$ 3	51 $\pm$ 2	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 3	28 $\pm$ 8	Blutdruck (mmHg) systolisch	133 $\pm$ 17	138 $\pm$ 20	Blutdruck (mmHg) diastolisch	78 $\pm$ 10	138 $\pm$ 20	Hitzewallungswert (Anzahl x Schwere)	7 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2	Raucher (%)	24	18	Alkoholkonsumenten(%)	74	72
	Genistein	Placebo																													
Alter in Jahren	53 $\pm$ 3	54 $\pm$ 3																													
Zeit seit Menopause in Monaten	35 $\pm$ 21	41 $\pm$ 28																													
Alter bei Menopause in Jahren	50 $\pm$ 3	51 $\pm$ 2																													
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 $\pm$ 3	28 $\pm$ 8																													
Blutdruck (mmHg) systolisch	133 $\pm$ 17	138 $\pm$ 20																													
Blutdruck (mmHg) diastolisch	78 $\pm$ 10	138 $\pm$ 20																													
Hitzewallungswert (Anzahl x Schwere)	7 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2																													
Raucher (%)	24	18																													
Alkoholkonsumenten(%)	74	72																													
Anzahl gescreenter Patienten	178																														
Anzahl randomisierter Patienten	100																														
Anzahl ausgewerteter Patienten	99																														
Lost-to-follow-up-Patienten	1 in Placebogruppe aufgrund vaginaler Blutungen																														
Patientenfluss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 178 Frauen per Telefon rekrutiert</li> <li>• 121 Frauen in der Einschlussphase</li> <li>• 100 Frauen randomisiert</li> <li>• 1 Drop-out in der Behandlungsgruppe (vaginaler Blutungen)</li> </ul>																														
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben																														
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Compliance: Die Studienteilnehmer nahmen 97,7 % der verordneten Kapseln</p> <p>Marker des Knochenmetabolismus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Effekt bezüglich biochemischer Marker der Knochendichte</li> <li>• Reduktion von Osteocalcin nach 6 Wochen im Vergleich zum Basiswert <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Genisteingruppe: 3,6 % (p = 0,40)</li> <li>◦ Placebogruppe: 2,5 % (p = 0,19)</li> <li>◦ Kein signifikanter Unterschied</li> </ul> </li> <li>• CT x Level nach 6 Wochen im Vergleich zum Basiswert <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Genisteingruppe: 1,8 % (p = 0,07)</li> <li>◦ Placebogruppe: 0,48 % (p = 0,08)</li> <li>◦ Kein signifikanter Unterschied</li> </ul> </li> </ul> <p>Hitzewallungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Differenz der durchschnittlichen Veränderung der Hitzewallungen über die Zeit: 2 %; kein signifikanter Unterschied (p = 0,11)</li> </ul>																														

**Albertazzi et al. 2005 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit <i>Fortsetzung</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supgruppenanalyse für Hitzewallungsscore <math>\geq 9</math>:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Genesteingruppe: 31,25 %</li> <li>◦ Placebogruppe: 20,00 %</li> <li>◦ Statistisch signifikanter Unterschied im Mixed-effects-Modell (<math>p = 0,02</math>)</li> </ul> </li> </ul> <p>Greene Klimakteriumskala:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Durchschnittliche Veränderung zwischen Genestein- und Placebophase</th> <th>P-Wert</th> <th>95 % KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Psychologisch</td> <td>-0,20</td> <td>0,54</td> <td>-0,82; 0,43</td> </tr> <tr> <td>Angst</td> <td>-0,02</td> <td>0,91</td> <td>-0,37; 0,33</td> </tr> <tr> <td>Depressionen</td> <td>-0,17</td> <td>0,33</td> <td>-0,52; 0,17</td> </tr> <tr> <td>Somatisch</td> <td>0,09</td> <td>0,60</td> <td>-0,25; 0,42</td> </tr> <tr> <td>Vasomotorisch</td> <td>-0,03</td> <td>0,79</td> <td>-0,04; 0,38</td> </tr> <tr> <td>Sexuelles Verlangen</td> <td>0,11</td> <td>0,32</td> <td>-0,12; 0,35</td> </tr> <tr> <td>Vaginale Trockenheit</td> <td>0,08</td> <td>0,42</td> <td>-0,12; 0,29</td> </tr> <tr> <td>Brustspannen</td> <td>-0,02</td> <td>0,29</td> <td>-0,06; 0,03</td> </tr> </tbody> </table> <p>Keine signifikanten Unterschiede</p>		Durchschnittliche Veränderung zwischen Genestein- und Placebophase	P-Wert	95 % KI	Psychologisch	-0,20	0,54	-0,82; 0,43	Angst	-0,02	0,91	-0,37; 0,33	Depressionen	-0,17	0,33	-0,52; 0,17	Somatisch	0,09	0,60	-0,25; 0,42	Vasomotorisch	-0,03	0,79	-0,04; 0,38	Sexuelles Verlangen	0,11	0,32	-0,12; 0,35	Vaginale Trockenheit	0,08	0,42	-0,12; 0,29	Brustspannen	-0,02	0,29	-0,06; 0,03				
	Durchschnittliche Veränderung zwischen Genestein- und Placebophase	P-Wert	95 % KI																																						
Psychologisch	-0,20	0,54	-0,82; 0,43																																						
Angst	-0,02	0,91	-0,37; 0,33																																						
Depressionen	-0,17	0,33	-0,52; 0,17																																						
Somatisch	0,09	0,60	-0,25; 0,42																																						
Vasomotorisch	-0,03	0,79	-0,04; 0,38																																						
Sexuelles Verlangen	0,11	0,32	-0,12; 0,35																																						
Vaginale Trockenheit	0,08	0,42	-0,12; 0,29																																						
Brustspannen	-0,02	0,29	-0,06; 0,03																																						
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Genestein*</th> <th>Placebo*</th> <th>P-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>75</td> <td>82</td> <td>K. A.</td> </tr> <tr> <td>(Wiederkehrende) Kopfschmerzen</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>K. A.</td> </tr> <tr> <td>Rückenschmerzen</td> <td>10</td> <td>2</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td>Erkältung/Infektion der oberen Atemwege</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>K. A.</td> </tr> <tr> <td>Aufgeblätheit</td> <td>7</td> <td>0</td> <td>0,018</td> </tr> <tr> <td>Gastroenteritis</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>K. A.</td> </tr> <tr> <td>Gelenkschmerzen</td> <td>4</td> <td>6</td> <td>K. A.</td> </tr> <tr> <td>Schwindel</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>K. A.</td> </tr> <tr> <td>Vaginale Blutungen</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>K. A.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Doppelnennungen möglich Statistisch signifikante Unterschiede bei Rückenschmerzen und Blähungen</p>		Genestein*	Placebo*	P-Wert	Gesamt	75	82	K. A.	(Wiederkehrende) Kopfschmerzen	43	44	K. A.	Rückenschmerzen	10	2	0,03	Erkältung/Infektion der oberen Atemwege	10	8	K. A.	Aufgeblätheit	7	0	0,018	Gastroenteritis	5	1	K. A.	Gelenkschmerzen	4	6	K. A.	Schwindel	3	5	K. A.	Vaginale Blutungen	4	2	K. A.
	Genestein*	Placebo*	P-Wert																																						
Gesamt	75	82	K. A.																																						
(Wiederkehrende) Kopfschmerzen	43	44	K. A.																																						
Rückenschmerzen	10	2	0,03																																						
Erkältung/Infektion der oberen Atemwege	10	8	K. A.																																						
Aufgeblätheit	7	0	0,018																																						
Gastroenteritis	5	1	K. A.																																						
Gelenkschmerzen	4	6	K. A.																																						
Schwindel	3	5	K. A.																																						
Vaginale Blutungen	4	2	K. A.																																						
Schlussfolgerung der Autoren	Reines Genestein in einer täglichen Dosis von 90 mg als Kapsel beeinflusst die Anzahl von Hitzewallungen bei postmenopausalen Frauen positiv. Dies gilt für einen Wert (Häufigkeit x Intensität) von 9 oder höher.																																								
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Autoren merken an, dass die kurze Studiendauer teilw. zum fehlenden Effektnachweis geführt haben kann.</li> <li>• Obwohl eine Parallelstudie über 3 Monate geplant war, wurde aufgrund eines Verpackungsfehlers bei den Kapseln jedoch eine 6-wöchige Cross-over-Studie durchgeführt.</li> <li>• Aufgrund der fehlenden Planung des Cross-over-Designs gab es keine Auswaschphase (entsprechende Adjustierungen für Zeit und Sequenz wurden in der Auswertung vorgenommen). Allerdings wäre eine Auswaschphase für Genestein kurz, sodass der potenzielle Fehler von den Autoren als gering eingestuft wird.</li> <li>• Der Gesamteffekt kann potenziell unterschätzt sein, da nicht explizit Frauen mit Symptomen oder schweren Symptomen eingeschlossen wurden, für die ein signifikanter Effekt nachgewiesen wurde.</li> </ul>																																								

Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. CT = Computertomografie. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

**10.5.2 Basaria et al. 2009**

Studienbezeichnung	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Basaria S, Wisniewski A, Dupree K, Bruno T, Song MY, Yao F, et al. Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in postmenopausal women. Journal of Endocrinological Investigation. 2009;32(N2):150-155.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.

**Basaria et al. 2009 – Fortsetzung**

Land der Studiendurchführung	USA
Fragestellung/Zielsetzung	Analyse des Effekts von hochdosierten Isoflavonen auf die selbstberichtete Lebensqualität, Gedächtnisleistung, Lipoproteine und Serumandrogelevel von postmenopausalen Frauen
Setting	Rekrutierung über Zeitungen, Flyer und über Ärzte
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Englischsprachige Frauen</li> <li>• Postmenopausal (natürlich oder chirurgisch)</li> <li>• FSH Level &gt; 30 mIU/ml</li> <li>• Keine Hormontherapie für &gt; 3 Monate vor Randomisierung</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebererkrankungen</li> <li>• Nierenkrankheiten</li> <li>• Schilddrüsenerkrankungen</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Neurologische Erkrankungen</li> <li>• Aktive psychiatrische Störungen</li> <li>• Brustkrebs oder auffällige Mammographie in der Anamnese</li> <li>• Chemotherapie gegenwärtig oder in der Anamnese</li> <li>• Aktuell Einnahme von Glucocorticoiden und Serumtriglyceriden &gt; 500 mg/dl</li> <li>• Allergie gegen Sojaproteine oder Kuhmilch in der Anamnese</li> </ul> <p>Den Patienten wurde geraten keine anderweitige Einnahme von Soja-Ergänzungsmitteln während der Studiendauer einzunehmen.</p>
Anzahl Gruppen	2
Intervention	<p>20 g Sojaproteine in Puderform, die 160 mg Isoflavone in folgender Konzentration enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 64 mg Genistein</li> <li>• 63 mg Diadzein</li> <li>• 34 mg Glycitein</li> </ul> <p>Schoko- oder Vanillegeschmack 1 x täglich über 12 Wochen; Ausgabe der Studienmedikation zu Studienbeginn und nach 6 Wochen</p>
Kontrolle	<p>Vollmilchproteine 20 mg in Puderform Schoko- oder Vanillegeschmack 1 x täglich über 12 Wochen Ausgabe der Studienmedikation zu Studienbeginn und nach 6 Wochen</p>
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	–
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls > 1	–
Randomisierung	Ja; Generierung einer Nummernliste per Computer, Zuordnung durch ansonsten nicht an der Studie beteiligten Klinikpersonal
Concealment	Nein
Verblindung	Ja; Teilnehmer und Studienpersonal
Studiendauer gesamt	12 Wochen
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbstberichtete Lebensqualität gemessen durch MENQOL</li> <li>• Gedächtnisleistungen gemessen durch neuropsychologische Tests <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Nationaler Erwachsenenlesetest</li> <li>◦ Würfelvergleichstest</li> <li>◦ Gleiche Bildervergleichstest</li> <li>◦ Wortflüssigkeitstest</li> <li>◦ Trail-making-Test</li> <li>◦ Stecktafel-Test</li> </ul> </li> <li>• Hormone und Lipide gemessen durch einen Bluttest</li> </ul>
Sekundäre Endpunkte	Compliance
Subgruppenanalysen	K. A.

**Basaria et al. 2009 – Fortsetzung**

Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.				
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalverteilung der Variablen: Shapiro-Wilk-Test</li> <li>• Demografische Variablen: T-Test, Chi<sup>2</sup>Test, Wilkoxon-Test</li> <li>• QoL, Gedächtnisleistungen, Hormone und Lipide: Varianzanalyse, Kruskal-Wallis-Test, Wilkoxon-Rangsummentest</li> <li>• Unterschiede zwischen Studienanfang und -ende: lineare Regression</li> </ul>				
Patientencharakteristika	Charakteristika	Kontrolle	Behandlung		
	Alter (Jahre, Durchschnitt)	56,0	55,4		
	Spannweite Alter (Jahre)	46–76	47–74		
	Jahre seit Menopause (Durchschnitt)	5,1	6,3		
	Ausbildung (Jahre, Durchschnitt)				
	• ≥ 16	36	26		
	• ≥ 12 und < 16	10	11		
	• < 12	0	1		
	Rasse				
	• Kaukasier	43 %	37 %		
	• Schwarz	5 %	5 %		
	• Andere	7 %	3 %		
	BMI (Durchschnitt)	25,0	27,2		
	Aktuelle Raucher	4 %	5 %		
	Systolischer Blutdruck (Durchschnitt, Spannweite)	118 (102, 126)	121 (108, 135)		
	Diastolischer Blutdruck (Durchschnitt, Spannweite)	70 (65, 81)	72 (70, 80)		
	Puls (Durchschnitt, Spannweite)	64 (60, 68)	64 (60,72)		
	Anamnese				
	• Hysterektomie	24 %	26 %		
	• Oophorektomie	9 %	13 %		
	Lipidsenker	17 %	26 %		
	Antihypertensiva	9 %	18 %		
	Keine signifikanten Unterschiede				
Anzahl gescreenter Patienten	K. A.				
Anzahl randomisierter Patienten	93				
Anzahl ausgewerteter Patienten	84 Behandlung: 38, Placebo: 46				
Lost-to-follow-up-Patienten	9				
Patientenfluss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 x Nichteinhaltung der Studienvorgaben</li> <li>• 5 x gastrointestinale Störung</li> <li>• 2 x wegen schlechtem Geschmack des Pulvers</li> </ul>				
Vergleichbarkeit der Gruppen	Höherer BMI in der Behandlungsgruppe Ansonsten Vergleichbarkeit gegeben				
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Lebensqualität gemessen durch MENQOL (Mittelwert ± Standardabweichung):				
		Basis	6 Wochen	12 Wochen	P-Wert
	Vasomotorisch				
	• Placebo	2,7 (1,7; 5,0)	2,3 (1,3; 3,7)	2,3 (1,3; 3,7)	0,27
	• Behandlung	4,5 (3,0; 5,7)	2,7 (1,5; 4,1)	2,7 (1,0; 2,7)	0,01
	• P-Wert	0,12	0,49	0,82	
	Psychosozial				
	• Placebo	2,6 (2,0; 3,7)	2,3 (1,4; 3,3)	1,9 (1,4; 3,4)	0,32
	• Behandlung	3,2 (2,4; 4,4)	2,1 (1,3; 3,2)	1,9 (1,4; 2,8)	0,01
	• P-Wert	0,06	0,89	0,91	

**Basaria et al. 2009 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit	Basis	6 Wochen	12 Wochen	P-Wert	
<i>Fortsetzung</i>	Physisch				
	• Placebo	2,8 (2,1; 3,6)	2,4 (1,5; 3,3)	2,4 (1,7; 3,2)	0,16
	• Behandlung	3,7 (2,6; 4,3)	2,3 (1,6; 3,0)	2,3 (1,7; 3,3)	0,00
	• P-Wert	0,03	0,81	0,92	
	Sexuell				
	• Placebo	2,3 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 3,7)	2,3 (1,0; 4,0)	0,40
	• Behandlung	3,0 (1,3; 5,3)	1,5 (1,0; 2,8)	1,7 (1,0; 2,3)	0,00
	• P-Wert	0,50	0,48	0,29	
	• Vasomotorisch:				
	◦ Behandlung: signifikante Verbesserung				
	◦ Placebo: keine signifikante Veränderungen				
	• Psychosozial:				
	◦ Behandlung: signifikante Verbesserung				
	◦ Placebo: keine signifikante Veränderungen				
	• Physisch:				
	◦ Behandlung: signifikante Verbesserung				
	◦ Placebo: keine signifikante Veränderungen				
	• Sexuell:				
	◦ Behandlung: signifikante Verbesserung				
	◦ Placebo: keine signifikante Veränderungen				
		Basis	12 Wochen	P-Wert	
	Nationaler Erwachsenenlesetest				
	• Placebo	29,0 (27,0; 31,0)	31,0 (29,0; 33,5)	0,00	
	• Behandlung	28,0 (25,0; 31,0)	32,0 (29,0; 33,0)	0,00	
	• P-Wert	0,28	1,00		
	Würfelergebnistest				
	• Placebo	3,0 (0,0; 6,5)	4,0 (1,0; 7,8)	0,46	
• Behandlung	1,0 (0,0; 6,5)	4,0 (0,0; 8,0)	0,09		
• P-Wert	0,18	0,96			
Gleiche Bildervergleichstest					
• Placebo	23,0 (19,0; 24,0)	24,0 (22,8; 24,0)	0,08		
• Behandlung	22,4 (16,8; 24,0)	24,0 (22,8; 24,0)	0,06		
• P-Wert	0,34	0,60			
Wortflusstest					
• Placebo	52,0 (42,0; 67,0)	51,0 (40,5; 62,5)	0,79		
• Behandlung	46,0 (35,8; 56,0)	52,0 (43,0; 65,0)	0,06		
• P-Wert	0,06	0,80			
Trail-making-Test: Teil A					
• Placebo	25,0 (25,0; 25,0)	25,0 (25,0; 25,0)	0,57		
• Behandlung	25,0 (25,0; 25,0)	25,0 (25,0; 25,0)	0,99		
• P-Wert	0,45	0,86			
Trail-making-Test: Teil B					
• Placebo	25,0 (25,0; 25,0)	25,0 (25,0; 25,0)	0,40		
• Behandlung	25,0 (25,0; 25,0)	25,0 (25,0; 25,0)	0,94		
• P-Wert	K. A.	K. A.			
Stecktafel-Test: Gesamtzeit mit dominanter Hand					
• Placebo	65,0 (60,0; 71,0)	64,5 (60,0; 72,8)	0,91		
• Behandlung	67,5 (60,0; 79,0)	66,0 (61,0; 78,0)	0,69		
• P-Wert	0,15	0,33			
Stecktafel-Test: Gesamtzeit mit nicht-dominanter Hand					
• Placebo	70,0 (66,0; 82,0)	70,5 (65,0; 78,5)	0,60		
• Behandlung	78,0 (64,0; 90,8)	75,0 (64,0; 88,0)	0,31		
• P-Wert	0,26	0,63			

**Basaria et al. 2009 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit <i>Fortsetzung</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gedächtnisleistungen: keine signifikanten Veränderungen</li> <li>• Lipide: keine signifikanten Veränderungen</li> <li>• Androgener Status: keine signifikanten Veränderungen</li> </ul>
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	4 x gastrointestinale Störung
Schlussfolgerung der Autoren	Hochdosierte Isoflavone stehen bei Frauen, die seit kurzem in der Menopause sind in Assoziation mit einer verbesserten Lebensqualität. Daher ist es wichtig, Isoflavone zu Beginn der Menopause zu geben. Die Gabe von Isoflavonen kann eine nützliche und sichere Alternative zur Östrogentherapie für Frauen sein, die nach einer Linderung ihrer Symptome suchen.
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Aussage welche Gründe in welcher Gruppe zum Studienabbruch geführt haben.</li> <li>• Die Studie diskutiert nicht die eigenen Limitationen.</li> <li>• Es fehlen Aussagen zur Fallzahlplanung; keine Definition von primärem und sekundärem Endpunkt.</li> </ul>

Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. K. A. = Keine Angabe. MENQOL = Menopausenspezifischer Lebensqualitätsfragebogen. QoL = Lebensqualität. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

**10.5.3 Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010**

Studienbezeichnung	2007, 2009a, 2009b, 2010: Multizentrische pragmatische RCT mit 2 parallelen Armen
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2007: Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Grimsgaard S. The effect of TCM acupuncture on hot flushes among menopausal women (ACUFLASH) study: a study protocol of an ongoing multi-centre randomised controlled clinical trial. BMC Complementary and Alternative Medicine. 7:6.</li> <li>• 2009a: Borud EK, Alraek T, White A, Fonnebo V, Eggen AE, Hammar M, Astrand LL, Theodorsson E, Grimsgaard S. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. Menopause (New York, NY). 16(3):484-493.</li> <li>• 2009b: Borud EK, Alraek T White A, Grimsgaard S. The acupuncture treatment for postmenopausal hot flushes (Acufash) study: traditional Chinese medicine diagnoses and acupuncture points used, and their relation to the treatment response. Acupuncture in medicine. Journal of the British Medical Acupuncture Society. 27(3):101-108.</li> <li>• 2010: Borud EK, Alraek T, White A, Grimsgaard S. The Acupuncture on Hot Flushes Among Menopausal Women study: observational follow-up results at 6 and 12 months. Menopause (New York, NY).17(2):262-268.</li> </ul>
Zeitraum der Studiendurchführung	2006–2007
Land der Studiendurchführung	Norwegen
Fragestellung/Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2007, 2009a: Ist die Behandlung mit Akupunktur in Kombination mit einer Selbstbehandlung effektiver zur Reduzierung der Häufigkeit und Intensität von Hitzewallungen und zur Steigerung der HRQoL als eine Selbstbehandlung allein?</li> <li>• 2009b: Bericht über TCM-Syndromdiagnosen und Akupunkturpunkte und ihren Einfluss auf die Ansprache und Wirkung der Behandlung und auf unerwünschte Ereignisse</li> <li>• 2010: Bericht über die Ergebnisse der Nachbeobachtungsphase nach 6 und 12 Monaten</li> </ul>

**Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010 – Fortsetzung**

Setting	Rekrutierung über Zeitung und Medien
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen (&gt; 1 Jahre keine Periode)</li> <li>• Bereitschaft zur Akupunkturanwendung</li> <li>• Im Durchschnitt <math>\geq 7</math> Hitzewallungen pro 24 Stunden über einen Zeitraum von 7 Tagen</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgische Menopause</li> <li>• Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre</li> <li>• Einnahme gerinnungshemmender Medikamente</li> <li>• Herzklappenentzündung</li> <li>• Schlecht eingestellte Hypertonie</li> <li>• Schlecht eingestellte Hypothyreose</li> <li>• Hyperthyreose</li> <li>• Schlecht eingestellter Diabetes mellitus</li> <li>• Organtransplantation</li> <li>• Mentale Krankheiten</li> <li>• Offene Alkohol- oder Drogenabhängigkeit</li> <li>• Unfähigkeit die Studienprotokolle auszufüllen</li> <li>• Hormontherapie (Auswaschphase: 8 Wochen bei systemischer und 4 Wochen bei lokaler Behandlung)</li> <li>• Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Auswaschphase: 8 Wochen)</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2
Intervention	TCM-Akupunktur, inklusive therapeutischer Beziehungen und Erwartungen mit Selbstbehandlung, mögliche Interventionen werden mittels Informationsblatt bekannt gegeben (z. B. Soja, Kräuter, lokales Östrogen, körperliche Aktivität, Entspannungsübungen) 6–10 Akupunkturanwendungen in 12 Wochen; Moxibustion möglich Bestimmung der Behandlungspunkte individuell durch Akupunkteur
Kontrolle	Selbstbehandlung mit einem OTC-Medikament, oder Sojaprodukte, Nahrungsergänzungsmittel, Kräuterprodukte
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Subgruppe in Tromsø
Zahl der Zentren	3
Details, falls >1	Tromsø, Oslo, Bergen
Randomisierung	Stratifizierung nach Zentren, anschließende Blockrandomisierung (Blocks mit 4, 6 oder 8)
Concealment	Nein
Verblindung	Auswerter verblindet
Studiendauer gesamt	K. A.
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchschnittliche Anzahl an Hitzewallungen pro 24 Stunden, gemessen je über 1 Woche</li> <li>• Stärke der Hitzewallungen wird auf einer Skala zwischen 0 und 10 bewertet</li> <li>• Die Dokumentation erfolgt unter Nutzung eines Tagebuchs. Ausfüllzeiten waren 2 Wochen im Qualifizierungszeitraum, je 1 Woche nach Woche 4, 8 und 12 der Interventionsphase</li> <li>• In der Akupunkturgruppe weitere Erhebung über Tagebuch und WHQ nach 6 und 12 Monaten</li> </ul>
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL: WHQ-Erhebung zu Beginn und nach 12 Wochen der Interventionsphase</li> <li>• Nebenwirkungen</li> <li>• Urinuntersuchung: CGRP und NPY</li> <li>• Herzfrequenzmessung</li> </ul>
Subgruppenanalysen	Substudie mit 70 Frauen des Tromsø-Arm der Studie zur Messung der Effekte der Akupunktur auf biologische Parameter (CGRP und NPY; Urinkreatinin)

**Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010 – Fortsetzung**

Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung des Programms NCSS, Daten zur Häufigkeit von Hitzewallungen aus diversen vorangegangenen Studien zur Hormontherapie, Kräutern und Akupunktur.</li> <li>• Annahmen: Basisrate an Hitzewallungen = 7 (SD: 3); interessierende Veränderungen = 20 %; 2-seitiger, 2 Gruppen T-Test zur Messung von Veränderungen.</li> <li>• 100 Frauen pro Gruppe zur Identifikation einer 20 % Veränderung bei einer Power von 80 % und einem <math>\alpha = 0,05</math>. Angenommene Abbruchrate 30 %.</li> <li>• Geplante Fallzahl: 286 Frauen gesamt</li> </ul>																																																																																																																	
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtanalyse: ITT</li> <li>• T-Test</li> <li>• Umgang mit fehlenden Werten: last value carried forward</li> <li>• Subgruppenanalyse: Per Protocol</li> <li>• Varianzanalyse</li> <li>• Chi<sup>2</sup>-Test</li> <li>• Statistische Signifikanz (2-seitig): <math>p &lt; 0,05</math></li> </ul>																																																																																																																	
Patientencharakteristika	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="507 701 1018 723">Basiswerte (Durchschnittswerte)</th> <th data-bbox="1018 701 1241 723">Akupunktur</th> <th data-bbox="1241 701 1401 723">Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="507 723 1018 757">Alter bei Randomisierung (Jahren, SD)</td> <td data-bbox="1018 723 1241 757">53,5 ± 4,4</td> <td data-bbox="1241 723 1401 757">54,1 ± 3,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 757 1018 790">Alter bei Menopause (Jahre, SD)</td> <td data-bbox="1018 757 1241 790">49,3 ± 4,0</td> <td data-bbox="1241 757 1401 790">48,6 ± 4,9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 790 1018 824">Selbstberichtetes Gewicht (kg, SD)</td> <td data-bbox="1018 790 1241 824">71 ± 12</td> <td data-bbox="1241 790 1401 824">70 ± 12</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 824 1018 857">Selbstberichtete Größe (cm, SD)</td> <td data-bbox="1018 824 1241 857">167 ± 6</td> <td data-bbox="1241 824 1401 857">168 ± 6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 857 1018 891">Schulbildung in Jahren</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 891 1018 925">• ≤ 10</td> <td data-bbox="1018 891 1241 925">60 (44,8)</td> <td data-bbox="1241 891 1401 925">64 (48,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 925 1018 958">• 11–13</td> <td data-bbox="1018 925 1241 958">12 (9,0)</td> <td data-bbox="1241 925 1401 958">13 (9,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 958 1018 992">• 14–17</td> <td data-bbox="1018 958 1241 992">31 (23,1)</td> <td data-bbox="1241 958 1401 992">18 (13,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 992 1018 1025">• &gt; 17</td> <td data-bbox="1018 992 1241 1025">31 (23,1)</td> <td data-bbox="1241 992 1401 1025">36 (27,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1025 1018 1059">• Keine Angabe</td> <td data-bbox="1018 1025 1241 1059">0</td> <td data-bbox="1241 1025 1401 1059">2 (1,5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1059 1018 1093">Hypertonie (%)</td> <td data-bbox="1018 1059 1241 1093">23 (17,3)</td> <td data-bbox="1241 1059 1401 1093">23 (17,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1093 1018 1126">Hypothyreose (%)</td> <td data-bbox="1018 1093 1241 1126">7 (12,7)</td> <td data-bbox="1241 1093 1401 1126">13 (9,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1126 1018 1160">HT in der Anamnese (%)</td> <td data-bbox="1018 1126 1241 1160">71 (53,0)</td> <td data-bbox="1241 1126 1401 1160">61 (45,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1160 1018 1193">Akupunkturanwendung in der Anamnese (%)</td> <td data-bbox="1018 1160 1241 1193">86 (64,2)</td> <td data-bbox="1241 1160 1401 1193">85 (63,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1193 1018 1227">Erwartung, dass Akupunktur Hitzewallungen lindert (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1227 1018 1261">• Ja</td> <td data-bbox="1018 1227 1241 1261">80 (59,7)</td> <td data-bbox="1241 1227 1401 1261">68 (51,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1261 1018 1294">• Nein</td> <td data-bbox="1018 1261 1241 1294">0 (0)</td> <td data-bbox="1241 1261 1401 1294">0 (0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1294 1018 1328">• Weiß nicht</td> <td data-bbox="1018 1294 1241 1328">53 (39,6)</td> <td data-bbox="1241 1294 1401 1328">61 (45,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1328 1018 1361">• Keine Angabe</td> <td data-bbox="1018 1328 1241 1361">1 (0,7)</td> <td data-bbox="1241 1328 1401 1361">4 (3,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1361 1018 1395">Einschätzung der eigenen Gesundheit (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1395 1018 1429">• Sehr schlecht</td> <td data-bbox="1018 1395 1241 1429">2 (1,5)</td> <td data-bbox="1241 1395 1401 1429">3 (2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1429 1018 1462">• Schlecht</td> <td data-bbox="1018 1429 1241 1462">31 (23,1)</td> <td data-bbox="1241 1429 1401 1462">37 (27,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1462 1018 1496">• Gut</td> <td data-bbox="1018 1462 1241 1496">78 (58,2)</td> <td data-bbox="1241 1462 1401 1496">74 (55,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1496 1018 1529">• Exzellent</td> <td data-bbox="1018 1496 1241 1529">22 (16,4)</td> <td data-bbox="1241 1496 1401 1529">16 (12,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1529 1018 1563">• Keine Angabe</td> <td data-bbox="1018 1529 1241 1563">1 (0,7)</td> <td data-bbox="1241 1529 1401 1563">3 (2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1563 1018 1597">Schlafprobleme (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1597 1018 1630">• Nie</td> <td data-bbox="1018 1597 1241 1630">32 (23,9)</td> <td data-bbox="1241 1597 1401 1630">33 (24,9)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1630 1018 1664">• An 3 Nächten im Monat</td> <td data-bbox="1018 1630 1241 1664">22 (16,4)</td> <td data-bbox="1241 1630 1401 1664">19 (14,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1664 1018 1697">• 1-mal pro Woche</td> <td data-bbox="1018 1664 1241 1697">14 (10,4)</td> <td data-bbox="1241 1664 1401 1697">12 (9,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1697 1018 1731">• &gt; 1-mal pro Woche</td> <td data-bbox="1018 1697 1241 1731">66 (49,3)</td> <td data-bbox="1241 1697 1401 1731">66 (49,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1731 1018 1765">• Keine Angabe</td> <td data-bbox="1018 1731 1241 1765">0</td> <td data-bbox="1241 1731 1401 1765">3 (2,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1765 1018 1798">Schlafprobleme, die im vorangegangenen Jahr die Arbeit beeinflusst haben (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1798 1018 1832">• Ja</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1832 1018 1865">• Nein</td> <td data-bbox="1018 1832 1241 1865">63 (47,0)</td> <td data-bbox="1241 1832 1401 1865">63 (48,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1865 1018 1899">• Keine Angabe</td> <td data-bbox="1018 1865 1241 1899">70 (52,2)</td> <td data-bbox="1241 1865 1401 1899">66 (49,6)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1018 1899 1241 1933">1 (0,7)</td> <td data-bbox="1241 1899 1401 1933">4 (3,0)</td> </tr> </tbody> </table>			Basiswerte (Durchschnittswerte)	Akupunktur	Placebo	Alter bei Randomisierung (Jahren, SD)	53,5 ± 4,4	54,1 ± 3,7	Alter bei Menopause (Jahre, SD)	49,3 ± 4,0	48,6 ± 4,9	Selbstberichtetes Gewicht (kg, SD)	71 ± 12	70 ± 12	Selbstberichtete Größe (cm, SD)	167 ± 6	168 ± 6	Schulbildung in Jahren			• ≤ 10	60 (44,8)	64 (48,1)	• 11–13	12 (9,0)	13 (9,8)	• 14–17	31 (23,1)	18 (13,5)	• > 17	31 (23,1)	36 (27,1)	• Keine Angabe	0	2 (1,5)	Hypertonie (%)	23 (17,3)	23 (17,3)	Hypothyreose (%)	7 (12,7)	13 (9,8)	HT in der Anamnese (%)	71 (53,0)	61 (45,9)	Akupunkturanwendung in der Anamnese (%)	86 (64,2)	85 (63,9)	Erwartung, dass Akupunktur Hitzewallungen lindert (%)			• Ja	80 (59,7)	68 (51,1)	• Nein	0 (0)	0 (0)	• Weiß nicht	53 (39,6)	61 (45,9)	• Keine Angabe	1 (0,7)	4 (3,0)	Einschätzung der eigenen Gesundheit (%)			• Sehr schlecht	2 (1,5)	3 (2,3)	• Schlecht	31 (23,1)	37 (27,8)	• Gut	78 (58,2)	74 (55,6)	• Exzellent	22 (16,4)	16 (12,3)	• Keine Angabe	1 (0,7)	3 (2,3)	Schlafprobleme (%)			• Nie	32 (23,9)	33 (24,9)	• An 3 Nächten im Monat	22 (16,4)	19 (14,3)	• 1-mal pro Woche	14 (10,4)	12 (9,0)	• > 1-mal pro Woche	66 (49,3)	66 (49,6)	• Keine Angabe	0	3 (2,3)	Schlafprobleme, die im vorangegangenen Jahr die Arbeit beeinflusst haben (%)			• Ja			• Nein	63 (47,0)	63 (48,8)	• Keine Angabe	70 (52,2)	66 (49,6)		1 (0,7)	4 (3,0)
Basiswerte (Durchschnittswerte)	Akupunktur	Placebo																																																																																																																
Alter bei Randomisierung (Jahren, SD)	53,5 ± 4,4	54,1 ± 3,7																																																																																																																
Alter bei Menopause (Jahre, SD)	49,3 ± 4,0	48,6 ± 4,9																																																																																																																
Selbstberichtetes Gewicht (kg, SD)	71 ± 12	70 ± 12																																																																																																																
Selbstberichtete Größe (cm, SD)	167 ± 6	168 ± 6																																																																																																																
Schulbildung in Jahren																																																																																																																		
• ≤ 10	60 (44,8)	64 (48,1)																																																																																																																
• 11–13	12 (9,0)	13 (9,8)																																																																																																																
• 14–17	31 (23,1)	18 (13,5)																																																																																																																
• > 17	31 (23,1)	36 (27,1)																																																																																																																
• Keine Angabe	0	2 (1,5)																																																																																																																
Hypertonie (%)	23 (17,3)	23 (17,3)																																																																																																																
Hypothyreose (%)	7 (12,7)	13 (9,8)																																																																																																																
HT in der Anamnese (%)	71 (53,0)	61 (45,9)																																																																																																																
Akupunkturanwendung in der Anamnese (%)	86 (64,2)	85 (63,9)																																																																																																																
Erwartung, dass Akupunktur Hitzewallungen lindert (%)																																																																																																																		
• Ja	80 (59,7)	68 (51,1)																																																																																																																
• Nein	0 (0)	0 (0)																																																																																																																
• Weiß nicht	53 (39,6)	61 (45,9)																																																																																																																
• Keine Angabe	1 (0,7)	4 (3,0)																																																																																																																
Einschätzung der eigenen Gesundheit (%)																																																																																																																		
• Sehr schlecht	2 (1,5)	3 (2,3)																																																																																																																
• Schlecht	31 (23,1)	37 (27,8)																																																																																																																
• Gut	78 (58,2)	74 (55,6)																																																																																																																
• Exzellent	22 (16,4)	16 (12,3)																																																																																																																
• Keine Angabe	1 (0,7)	3 (2,3)																																																																																																																
Schlafprobleme (%)																																																																																																																		
• Nie	32 (23,9)	33 (24,9)																																																																																																																
• An 3 Nächten im Monat	22 (16,4)	19 (14,3)																																																																																																																
• 1-mal pro Woche	14 (10,4)	12 (9,0)																																																																																																																
• > 1-mal pro Woche	66 (49,3)	66 (49,6)																																																																																																																
• Keine Angabe	0	3 (2,3)																																																																																																																
Schlafprobleme, die im vorangegangenen Jahr die Arbeit beeinflusst haben (%)																																																																																																																		
• Ja																																																																																																																		
• Nein	63 (47,0)	63 (48,8)																																																																																																																
• Keine Angabe	70 (52,2)	66 (49,6)																																																																																																																
	1 (0,7)	4 (3,0)																																																																																																																

**Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010 – Fortsetzung**

Patientencharakteristika	Basiswerte (Durchschnittswerte)	Akupunktur	Placebo
<i>Fortsetzung</i>	Raucher (%)		
	• Aktuell	34 (25,4)	39 (29,3)
	• Früher	67 (50,0)	53 (39,8)
	• Nie	33 (24,6)	39 (29,3)
	• Keine Angabe	0	2 (1,5)
	Anzahl Hitzewallungen pro 24 Std (SD)	12,0 (4,3)	13,1 (4,9)
	Stärke der Hitzewallungen (0–10) (SD)	6,7 (2,0)	7,1 (1,7)
	WHQ-Wert (SD)		
	• Vasomotorische Symptome	0,98 (0,09)	0,98 (0,10)
	• Schlafprobleme	0,57 (0,33)	0,61 (0,32)
	• Somatische Probleme	0,48 (0,26)	0,55 (0,24)
Anzahl gescreenter Patienten	535		
Anzahl randomisierter Patienten	Gesamt: 267; Behandlung: 134, Kontrolle: 133 Tromsø: 82; Bergen: 105; Oslo: 80		
Anzahl ausgewerteter Patienten	Gesamt: 248; Behandlung: 131, Kontrolle: 117		
Lost-to-follow-up-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2009a: Gesamt: 17; Behandlung: 3, Kontrolle: 14</li> <li>• 2010: Gesamt: 19; Behandlung: 3; Kontrolle: 16</li> </ul>		
Patientenfluss	Ausschlussgründe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrollen: 14 wollten aktive Behandlung; 2 akzeptierten bei Randomisierung die Zuteilung zur Kontrollgruppe nicht</li> <li>• Behandlung: 3 waren bei Behandlungsterminen nicht anwesend</li> </ul>		
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben		
Ergebnisse zur Wirksamkeit	2009a: Ergebnisse nach 12 Wochen Beobachtungszeit:		
	Behandlung	Placebo	P-Wert
Hitzewallungen pro 24 Stunden (Mittelwert (SD))	n = 131	n = 117	
• Basiswert	12,0 (4,3)	13,1 (4,9)	
• Differenz zum Basiswert nach			
◦ 4 Wochen	–3,3 (3,7)	–2,4 (3,2)	
◦ 8 Wochen	–5,1 (4,6)	–3,1 (3,7)	
◦ 12 Wochen	–5,8 (4,6)	–3,7 (3,7)	< 0,001
Intensität Hitzewallungen (0–10) (Mittelwert (SD))	n = 111	n = 107	
• Basiswert	6,7 (2,0)	7,1 (1,7)	
• Differenz zum Basiswert nach			
◦ 4 Wochen	–1,8 (2,1)	–1,1 (1,9)	
◦ 8 Wochen	–2,7 (2,4)	–1,4 (2,0)	
◦ 12 Wochen	–3,2 (2,5)	–1,8 (2,2)	< 0,001
Stunden Schlaf pro Nacht (Mittelwert (SD))	n = 131	n = 115	
• Basiswert	6,2 (1,1)	6,1 (1,0)	
• Differenz zum Basiswert nach			
◦ 4 Wochen	0,19 (0,78)	0,13 (0,69)	
◦ 8 Wochen	0,34 (0,81)	0,14 (0,74)	
◦ 12 Wochen	0,42 (0,96)	0,14 (0,79)	0,015
WHQ-Dimensionen (Mittelwert (SD))			
• Depressive Verstimmungen			
◦ Basiswert	0,19 (0,21)	0,23 (0,22)	
◦ Differenz nach 12 Wochen	–0,9 (0,18)	–0,04 (0,24)	0,08

**Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit	Behandlung	Placebo	P-Wert
<i>Fortsetzung</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Somatische Symptome                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Basiswert 0,48 (0,26)</li> <li>◦ Differenz nach 12 Wochen -0,12 (0,24)</li> </ul> </li> <li>• Gedächtnis/Erinnerung                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Basiswert 0,49 (0,38)</li> <li>◦ Differenz nach 12 Wochen -0,09 (0,29)</li> </ul> </li> <li>• Vasomotorische Symptome                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Basiswert 0,98 (0,09)</li> <li>◦ Differenz nach 12 Wochen -0,28 (0,39)</li> </ul> </li> <li>• Angst/Furcht                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Basiswert 0,22 (0,26)</li> <li>◦ Differenz nach 12 Wochen -0,09 (0,20)</li> </ul> </li> <li>• Schlafprobleme                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Basiswert 0,57 (0,33)</li> <li>◦ Differenz nach 12 Wochen -0,17 (0,36)</li> </ul> </li> <li>• Attraktivität                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Basiswert 0,35 (0,39)</li> <li>◦ Differenz nach 12 Wochen -0,14 (0,35)</li> </ul> </li> </ul>			
			0,01
			0,11
			< 0,001
			0,10
			0,00
			0,19
	Signifikante Verbesserungen der Intensität und Häufigkeit von Hitzewallungen Signifikante Verbesserungen der geschlafenen Stunden pro Nacht Signifikante Verbesserungen im WHQ in der Akupunkturgruppe:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasomotorische Symptome</li> <li>• Schlaf</li> <li>• Somatische Symptome</li> </ul>		
	2009b:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede zwischen der TCM-Syndromgruppe und der Gruppe ohne Syndrom bezüglich der Ansprache der Behandlung</li> <li>• Verwendete Akupunkturpunkte zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Ansprache auf die Behandlung</li> </ul>		
	2010:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung Häufigkeit der Hitzewallungen nach 6 Monaten:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Akupunktur: 5,3</li> <li>◦ Kontrolle: 5,0</li> <li>◦ Differenz: 0,03 (p &gt; 0,05)</li> </ul> </li> <li>• Verbesserung Häufigkeit der Hitzewallungen nach 12 Monaten:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Akupunktur: 6,0</li> <li>◦ Kontrolle: 5,8</li> <li>◦ Differenz: 0,02 (p &gt; 0,05)</li> </ul> </li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der HRQoL</li> </ul>		
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	Es wurden keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse berichtet.		
Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2009a: Akupunktur in Kombination mit Selbstbehandlung kann zu einer klinisch relevanten Reduktion von Hitzewallungen führen und die HRQoL von postmenopausalen Frauen beeinflussen.</li> <li>• 2009b: Andere Faktoren als die Diagnose eines TCM-Syndroms und die Wahl der Akupunkturpunkte haben unter Umständen Einfluss auf die Ergebnisse der Behandlung.</li> <li>• 2010: Die signifikanten Ergebnisse nach 12 Wochen sind nach 6 und 12 Monaten nicht mehr vorhanden. Akupunktur kann zu einer schnelleren Verbesserung der Häufigkeit und Stärke von Hitzewallungen sowie zur Verbesserung der HRQoL führen, hat jedoch keine Langzeiteffekte.</li> </ul>		

**Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010 – Fortsetzung**

Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlende Verblindung der Patienten und behandelten Ärzte weist Verzerrungspotenzial auf</li> <li>• Falsche Angabe an Drop-outs in 2009a</li> <li>• Rekrutierung der Patientinnen über Zeitung und Radiowerbung führt zu einem Verzerrungspotenzial, da nicht auszuschließen ist, dass sich in erster Linie Frauen mit einer positiven Einstellung gegen Akupunktur melden (fast 60 % der Frauen berichten eine positive Erwartung an die Akupunktur).</li> <li>• Die Autoren berichten von einer potenziellen Verzerrung des beobachteten Effekts zuungunsten der Akupunktur, da signifikant mehr Frauen der Kontrollgruppe ihre Lebensgewohnheiten veränderten und Selbstmedikation anwendeten. Dadurch kann der Effekt der Akupunktur unterschätzt werden.</li> </ul>
-----------	--

Bew. = Bewertet. CGRP = Calcitonin-Genverwandte Peptide. HRQoL = Gesundheitsbezogene Lebensqualität. HT = Hormontherapie. ITT = Intention-to-treat. NCSS = Statistical Analysis and Graphics Software for Windows. NPY = Neuropeptid Y. OTC = Rezeptfreie Präparate. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. TCM = Traditionelle chinesische Medizin. WHQ = Women's Health Questionnaire.

**10.5.4 Cancellieri et al. 2007**

Studienbezeichnung	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	Ib
Quelle	Cancellieri F, Leo V, Genazzani AD, Nappi C, Parenti GL, Polatti F, et al. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. <i>Maturitas</i> . 2007;56(3):249-256.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	Italien
Fragestellung/Zielsetzung	Messung der Wirksamkeit eines Produkts, das Isoflavone und andere Pflanzenextrakte enthält auf die Gesamtheit menopausaler Symptome und Plasmalipide
Setting	Öffentliche Zentren für Menopause
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 45–65 Jahre</li> <li>• Symptomatische physiologische Menopause</li> <li>• Keine pharmakologische Behandlung innerhalb der letzten 30 Tage vor Einschluss in die Studie</li> <li>• Fähigkeit zur Teilnahme</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen des Produkts</li> <li>• Mammakarzinom und/oder genitales Neoplasma in der Anamnese</li> <li>• Stark schwächende Erkrankungen</li> <li>• Unfähigkeit zur Teilnahme</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2
Intervention	Tabletten mit 72 mg Isoflavonen aus Sojabohnen und Rotklee in Kombination mit einem Extrakt aus Traubensilberkerze, Mönchspfeffer, Baldrian und Vitamin E
Kontrolle	Placebo: morphologisch identische Tabletten
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	–
Zahl der Zentren	9
Details, falls > 1	Öffentliche Zentren für Menopause
Randomisierung	Ja, per Liste
Concealment	K. A.
Verblindung	Ja, keine näheren Angaben
Studiendauer gesamt	6 Monate
Primäre Endpunkte	Veränderungen im Kupperman Menopause Index; gemessen zu Beginn, nach 60, 120 und 180 Tagen

**Cancellieri et al. 2007 – Fortsetzung**

Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Plasmalipide</li> <li>• Allgemeine klinische Beurteilung der Wirtschaftlichkeit und Toleranz durch Forscher und Patienten</li> </ul>																																																																
Subgruppenanalysen	K. A.																																																																
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.																																																																
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleiche zwischen und innerhalb der Gruppen: Kolmogorov-Smirnov-Tests, Shapiro-Wilk-Tests, F-Test</li> <li>• Signifikanztest: Student t-Test, Mann-Whitney-U-Test</li> <li>• Pearsons-<math>\chi^2</math>-Test</li> <li>• Signifikanzniveau: <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>• Mittelwerte <math>\pm</math> Standardabweichung</li> </ul>																																																																
Patientencharakteristika	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakteristika (Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung)</th> <th>Behandlung</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (Jahre)</td> <td>54,1 <math>\pm</math> 5,2</td> <td>54,4 <math>\pm</math> 4,2</td> </tr> <tr> <td>Zeit seit Menopause (Monate (Spannweite))</td> <td>30,0 (6,0; 144,0)</td> <td>36,0 (9,3; 151,8)</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>24,71 <math>\pm</math> 3,23</td> <td>25,0 <math>\pm</math> 3,94</td> </tr> <tr> <td>Systolischer Blutdruck (mmHg)</td> <td>124,8 <math>\pm</math> 12,9</td> <td>124,4 <math>\pm</math> 11,2</td> </tr> <tr> <td>Dyastolischer Blutdruck (mmHg)</td> <td>78,2 <math>\pm</math> 10,6</td> <td>78,6 <math>\pm</math> 10,4</td> </tr> <tr> <td>Puls (Schläge/Minute)</td> <td>74,8 <math>\pm</math> 6,2</td> <td>74,1 <math>\pm</math> 6,6</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Keine signifikanten Unterschiede</td> </tr> </tbody> </table>	Charakteristika (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	Behandlung	Placebo	Alter (Jahre)	54,1 $\pm$ 5,2	54,4 $\pm$ 4,2	Zeit seit Menopause (Monate (Spannweite))	30,0 (6,0; 144,0)	36,0 (9,3; 151,8)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,71 $\pm$ 3,23	25,0 $\pm$ 3,94	Systolischer Blutdruck (mmHg)	124,8 $\pm$ 12,9	124,4 $\pm$ 11,2	Dyastolischer Blutdruck (mmHg)	78,2 $\pm$ 10,6	78,6 $\pm$ 10,4	Puls (Schläge/Minute)	74,8 $\pm$ 6,2	74,1 $\pm$ 6,6	Keine signifikanten Unterschiede																																										
Charakteristika (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	Behandlung	Placebo																																																															
Alter (Jahre)	54,1 $\pm$ 5,2	54,4 $\pm$ 4,2																																																															
Zeit seit Menopause (Monate (Spannweite))	30,0 (6,0; 144,0)	36,0 (9,3; 151,8)																																																															
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24,71 $\pm$ 3,23	25,0 $\pm$ 3,94																																																															
Systolischer Blutdruck (mmHg)	124,8 $\pm$ 12,9	124,4 $\pm$ 11,2																																																															
Dyastolischer Blutdruck (mmHg)	78,2 $\pm$ 10,6	78,6 $\pm$ 10,4																																																															
Puls (Schläge/Minute)	74,8 $\pm$ 6,2	74,1 $\pm$ 6,6																																																															
Keine signifikanten Unterschiede																																																																	
Anzahl gescreenter Patienten	162																																																																
Anzahl randomisierter Patienten	142																																																																
Anzahl ausgewerteter Patienten	125; Intervention: 60, Placebo: 65																																																																
Lost-to-follow-up-Patienten	K. A.																																																																
Patientenfluss	K. A.																																																																
Vergleichbarkeit der Gruppen	Ja, mit Ausnahme der Zeit seit der Menopause																																																																
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<table border="1"> <thead> <tr> <th>(Mittelwert (Standardabweichung))</th> <th>Behandlung</th> <th>Placebo</th> <th>P-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Kuppermann Index</td> </tr> <tr> <td>• Basis</td> <td>20,8 (9,1)</td> <td>19,6 (8,5)</td> <td>0,47</td> </tr> <tr> <td>• 2 Monate</td> <td>15,0 (6,8)</td> <td>16,4 (7,1)</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td>• 4 Monate</td> <td>11,1 (5,9)</td> <td>13,6 (6,3)</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>• 6 Monate</td> <td>9,6 (5,7)</td> <td>12,2 (7,2)</td> <td>0,03</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Lipidmuster</td> </tr> <tr> <td>• TC (mg/dL)</td> <td>214,6 (27,1)</td> <td>219,9 (26,4)</td> <td>0,27</td> </tr> <tr> <td>• HDL Cholesterin (mg/dL)</td> <td>63,7 (13,2)</td> <td>63,9 (11,9)</td> <td>0,93</td> </tr> <tr> <td>• LDL Cholesterin (mg/dL)</td> <td>127,0 (23,5)</td> <td>138,0 (30,1)</td> <td>0,06</td> </tr> <tr> <td>• TG (mg/dL)</td> <td>89,9</td> <td>103,4</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Vitalparameter</td> </tr> <tr> <td>• Systolischer Blutdruck (mmHG)</td> <td>124,6 (11,8)</td> <td>127,5 (12,4)</td> <td>0,18</td> </tr> <tr> <td>• Dyastolischer Blutdruck</td> <td>K. A.</td> <td>K. A.</td> <td>K. A.</td> </tr> <tr> <td>• Puls (Schläge/Minute)</td> <td>75,0 (7,7)</td> <td>75,0 (6,3)</td> <td>0,99</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Kupperman Menopausenskala nach 4 und 6 Monaten</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede im Lipidmuster allgemein</li> <li>• Signifikante bessere Entwicklung der Triglyceride nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe</li> <li>• Signifikant bessere Wahrnehmung der Verbesserung der Symptome durch Forscher und Patienten in der Interventionsgruppe</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	(Mittelwert (Standardabweichung))	Behandlung	Placebo	P-Wert	Kuppermann Index				• Basis	20,8 (9,1)	19,6 (8,5)	0,47	• 2 Monate	15,0 (6,8)	16,4 (7,1)	0,27	• 4 Monate	11,1 (5,9)	13,6 (6,3)	0,02	• 6 Monate	9,6 (5,7)	12,2 (7,2)	0,03	Lipidmuster				• TC (mg/dL)	214,6 (27,1)	219,9 (26,4)	0,27	• HDL Cholesterin (mg/dL)	63,7 (13,2)	63,9 (11,9)	0,93	• LDL Cholesterin (mg/dL)	127,0 (23,5)	138,0 (30,1)	0,06	• TG (mg/dL)	89,9	103,4	0,02	Vitalparameter				• Systolischer Blutdruck (mmHG)	124,6 (11,8)	127,5 (12,4)	0,18	• Dyastolischer Blutdruck	K. A.	K. A.	K. A.	• Puls (Schläge/Minute)	75,0 (7,7)	75,0 (6,3)	0,99	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Kupperman Menopausenskala nach 4 und 6 Monaten</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede im Lipidmuster allgemein</li> <li>• Signifikante bessere Entwicklung der Triglyceride nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe</li> <li>• Signifikant bessere Wahrnehmung der Verbesserung der Symptome durch Forscher und Patienten in der Interventionsgruppe</li> </ul>			
(Mittelwert (Standardabweichung))	Behandlung	Placebo	P-Wert																																																														
Kuppermann Index																																																																	
• Basis	20,8 (9,1)	19,6 (8,5)	0,47																																																														
• 2 Monate	15,0 (6,8)	16,4 (7,1)	0,27																																																														
• 4 Monate	11,1 (5,9)	13,6 (6,3)	0,02																																																														
• 6 Monate	9,6 (5,7)	12,2 (7,2)	0,03																																																														
Lipidmuster																																																																	
• TC (mg/dL)	214,6 (27,1)	219,9 (26,4)	0,27																																																														
• HDL Cholesterin (mg/dL)	63,7 (13,2)	63,9 (11,9)	0,93																																																														
• LDL Cholesterin (mg/dL)	127,0 (23,5)	138,0 (30,1)	0,06																																																														
• TG (mg/dL)	89,9	103,4	0,02																																																														
Vitalparameter																																																																	
• Systolischer Blutdruck (mmHG)	124,6 (11,8)	127,5 (12,4)	0,18																																																														
• Dyastolischer Blutdruck	K. A.	K. A.	K. A.																																																														
• Puls (Schläge/Minute)	75,0 (7,7)	75,0 (6,3)	0,99																																																														
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der Kupperman Menopausenskala nach 4 und 6 Monaten</li> <li>• Keine signifikanten Unterschiede im Lipidmuster allgemein</li> <li>• Signifikante bessere Entwicklung der Triglyceride nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe</li> <li>• Signifikant bessere Wahrnehmung der Verbesserung der Symptome durch Forscher und Patienten in der Interventionsgruppe</li> </ul>																																																																	
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	K. A.																																																																

**Cancellieri et al. 2007 – Fortsetzung**

Schlussfolgerung der Autoren	Pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel mit 72 mg Isoflavon pro Dosis zeigen in Kombination mit anderen Pflanzenextrakten einen positiven Effekt auf die Gesamtheit menopausaler Beschwerden und einige Elemente des Lipidmusters. Durch die Kombination mit einer guten klinischen Tolerierbarkeit ist diese Form eine mögliche effektive Alternativtherapie für symptomatische postmenopausale Frauen mit Kontraindikationen zu einer Hormontherapie.
Kommentar	Sehr wenige Informationen zur Studiendurchführung (Fallzahlplanung etc.).

Bew. = Bewertet BMI = Body-Mass-Index. HDL = High Density Lipoprotein. K. A. = Keine Angabe. LDL = Low Density Lipoprotein. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. TC = Total Cholesterin. TG = Triglyceride.

**10.5.5 Casini et al. 2006**

Studienbezeichnung	Randomisierte, doppelblinde, cross-over placebokontrollierte Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, D'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. <i>Fertility and Sterility</i> 2006;85(4):972-980.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	Italien
Fragestellung/Zielsetzung	Effektivität von Isoflavonen aus Soja auf den Gemütszustand und die kognitive Funktion bei postmenopausalen Frauen
Setting	Direkte Anfrage der Frauen um Teilnahme an der Studie
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intakter Uterus</li> <li>• Amenorrhoe seit mind. 12 Monaten</li> <li>• FSH &gt; 30 IU/L</li> <li>• Östrogen &lt; 10 pg/ml</li> <li>• Körpergewicht im Range von 20 % zum Normalgewicht</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentöse Behandlung mit Östrogenen, Progesteron oder anderen Androgenen innerhalb der letzten 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>• Endokrinologische Erkrankung in der Anamnese</li> <li>• Depression (definiert und diagnostiziert durch Standardinstrumente)</li> <li>• Aktuelle Erkrankungen</li> <li>• Kürzliche Einnahme psychoaktiver Medikation</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2 Gruppen Gruppe A: Isoflavonbehandlung Gruppe B. Behandlung mit Placebo
Intervention	Behandlung mit Phytoöstrogentabletten (600 mg enthalten 60 mg Isoflavone als Glykone pro Tablette) Einnahme einer Tablette pro Tag für 6 Monate anschließend 1 Monat Auswaschphase danach 6 Monate Placebobehandlung Isoflavon in den Phytoöstrogentabletten: 40–45 % Genistein, 40–45 % Diadzein und 10–20 % Glycetein. Das Isoflavon lag in Form von Aglykon vor.
Kontrolle	Behandlung mit Placebotabletten 1-mal pro Tag über 6 Monate anschließend 1 Monat Auswaschphase danach 6 Monate Behandlung mit Phytoöstrogentabletten (Inhalt: 600 mg enthalten 60 mg Isoflavone als Glykone pro Tablette)
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	
Zahl der Zentren	K. A. (vermutlich mehrere)
Details, falls > 1	K. A.
Randomisierung	K. A.
Concealment	K. A.
Verblindung	Doppelblind, Patienten und Datenauswerter, k. A. zur Verblindung des weiteren Studienpersonals

**Casini et al. 2006 – Fortsetzung**

Studiendauer gesamt	13 Monate				
Primäre Endpunkte	Kognitive Performance anhand von DSM-IV <ul style="list-style-type: none"> <li>• Digit-symbol-Test</li> <li>• Digit-span-Test of the WAIS</li> <li>• Visual-scanning-Test</li> </ul> 21-Fragen Hamilton Rating Scale for Depression (Langversion) für den Schweregrad der depressiven Symptome: Score $\geq 20$ klinisch bedeutende Depression <ul style="list-style-type: none"> <li>• BDI</li> <li>• Spielberger State-Trait Anxiety Inventory Form XI (Angststatus)</li> <li>• Profile of Mood Status</li> </ul> 8 visuelle Analogskalen für die detailliertere Darstellung der Gemütszustände der Patienten				
Sekundäre Endpunkte	Anzahl an täglichen Hitzewallungen				
Subgruppenanalysen	K. A.				
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.				
Statistische Methodik	Ergebnisse der 2 Behandlungsperioden wurden anhand von t-Test für paarweise Daten verglichen Ergebnisse, die die Behandlung betrafen, wurden anhand der MW mit dem McNemar-Test analysiert				
Patientencharakteristika		Gruppe A		Gruppe B	
		MW $\pm$ SD			
	Alter in Jahren	49 $\pm$ 4,3		50 $\pm$ 3,9	
	Größe in cm	165,5 $\pm$ 5,3		163,4 $\pm$ 5,6	
	Gewicht in kg	67 $\pm$ 10,2		65,8 $\pm$ 10,7	
	Alter zu Beginn Menopause	50,2 $\pm$ 6,5		49,8 $\pm$ 6,3	
	Jahre in Menopause	5,6 $\pm$ 4,3		5,8 $\pm$ 4,5	
	Anzahl Partus	2,8 $\pm$ 1,8		2,7 $\pm$ 1,7	
Anzahl gescreenter Patienten	83				
Anzahl randomisierter Patienten	78 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe A: 39</li> <li>• Gruppe B: 39</li> </ul>				
Anzahl ausgewerteter Patienten	76 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe A: 38</li> <li>• Gruppe B: 38</li> </ul>				
Lost-to-follow-up-Patienten	2				
Patientenfluss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 während Placeboeinnahme: persönliche Gründe</li> <li>• 1 x 2 Wochen nach Phytoöstrogentherapie: moderate Magenschmerzen</li> </ul>				
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben				
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Ergebnisse zu den Tests zur kognitiven Performance und Gemütszustand am Ende jeder Behandlungsperiode (MW $\pm$ SD)				
		Placebo	Phytoöstrogene	p-Wert (T-Test)	Normalwert
	Digit-symbol-Test				
	Korrekte Paare	6,2 $\pm$ 2,2	6,5 $\pm$ 2,4	0,04	> 6
	Zeit (s)	62 $\pm$ 17	59 $\pm$ 15	0,08	–
	Raw Scores	51 $\pm$ 15	50 $\pm$ 14	0,73	> 43
	Digit-span-Test				
	Rückwärtszählung	5,4 $\pm$ 1,4	5,9 $\pm$ 1,6	0,05	> 5
	Vorwärtszählung	6,5 $\pm$ 1,7	6,5 $\pm$ 1,8	0,98	> 5
	Visual-scanning-Test				
	Zeit (s)	81 $\pm$ 18	76 $\pm$ 17	0,12	< 120
	Anzahl der korrekten Antworten	59 $\pm$ 3	60 $\pm$ 2	0,60	> 56
	Fehler	2,1 $\pm$ 1,7	1,9 $\pm$ 1,8	0,56	< 3

**Casini et al. 2006 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit	Placebo	Phytoöstrogene	p-Wert (T-Test)	Normalwert
<i>Fortsetzung</i>				
Gemütszustandsscore				
BDI	9,7 ± 6,9	7,6 ± 5,2	0,01	< 11
Spielberg State-Trait Angstinventar	46 ± 9	45 ± 12	0,40	< 50
Profile of Mood States				
Gesamtwert	41 ± 25	34 ± 21	0,01	–
Erschöpfung/Ermüdung	10,1 ± 4,2	7,8 ± 3,7	0,001	< 18
Depression/Schwermut	15,3 ± 8,0	10,2 ± 7,8	0,001	< 26
Verdruss/Ablehnung	8,9 ± 6,1	7,6 ± 4,9	0,04	< 17
Konfusion/Verwirrung	6,1 ± 5,1	5,3 ± 4,3	0,13	< 17
Anspannung/Angst	9,2 ± 4,9	8,5 ± 5,1	0,27	< 21
Vitalität/Aktivität	12,4 ± 3,9	13,1 ± 3,9	0,31	9
Ergebnisse der visuellen Analogskalen zum Ende jeder Behandlung (MW ± SD)				
Gemütszustand	Placebo	Phytoöstrogene	p-Wert (T-Test)	
Betrübt	45 ± 26	23 ± 27	< 0,001	
Verwirrt	39 ± 18	22 ± 28	< 0,003	
Angstvoll	29 ± 29	20 ± 24	< 0,001	
Irritiert	40 ± 28	29 ± 26	< 0,002	
Angespannt	40 ± 19	25 ± 26	< 0,006	
Ärgerlich	34 ± 27	26 ± 21	< 0,01	
Müde	48 ± 24	38 ± 19	< 0,03	
Aufgeregt	40 ± 29	36 ± 26	< 0,20	
Vergleich der vasomotorischen Symptome: NS, jedoch leichte Tendenz zur Verbesserung in der Gruppe, die mit Isoflavonen behandelt wurde.				
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	K. A.			
Schlussfolgerung der Autoren	Die Resultate deuten an, dass Isoflavone einen positiven Effekt hinsichtlich der Verbesserung der kognitiven Performanz und des Gemütszustands bei postmenopausalen Frauen haben.			
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K. A. zur Randomisierung, Concealment, Fallzahlplanung.</li> <li>• Flowchart fehlt.</li> <li>• Weiterhin wird von 2 Drop-outs berichtet, die jedoch nicht einer der beiden Gruppen zugeordnet werden können. Bei der Anzahl der ausgewerteten Patienten erscheint dann nur 1 Drop-out.</li> <li>• Phytoöstrogene sind signifikant besser als Placebo, jedoch sind beide Werte im Normalbereich</li> </ul>			

BDI = Beck Depressionsinventar. DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4. Edition. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. IU = Internationale Einheit. K. A. = Keine Angabe. MW = Mittelwert. NS = Nicht-signifikant. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale.

**10.5.6 d'Anna et al. 2009**

Studienbezeichnung	Hauptstudie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	Ib
Quelle	d'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancelliere F, Corrado F, Triolo O, Rizzo P, Russo S, Gaudio A, Frisina N, Bitto A, Polito F, Minutoli L, Altavilla D, Adamo EB, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Menopause</i> 2009; 16: 301-306.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	K. A.

## d'Anna et al. 2009 – Fortsetzung

Fragestellung/ Zielsetzung	Kann die Verabreichung von reinem Phytoöstrogen Genistein die Anzahl und den Schweregrad von Hitzewallungen bei postmenopausalen Frauen ohne Nebenwirkungen auf das Endometrium und die Vagina reduzieren?
Setting	575 Frauen der Hauptstudie entsprachen den Einschlusskriterien, von den sich 186 weigerten an der Studie teilzunehmen. Die übrigen Frauen durchliefen eine 4-wöchige Stabilisationsphase mit einer fettreduzierten Diät. Anschließend wurden 389 Frauen randomisiert.
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	D'Anna et al. 2007: Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 50–70 Jahre</li> <li>• Postmenopausal</li> <li>• Amenorrhoe seit mind. 12 Monaten</li> <li>• FSH &gt; 50 IU/L</li> <li>• Östrogen &lt; 100 pmol/L</li> </ul> Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische oder laboratorische Anomalitäten, die auf kardiovaskuläre, hepatische, endokrinologische oder Nierenerkrankungen hinweisen</li> <li>• Gerinnungsstörungen</li> <li>• Einnahme von Östrogenen oder anderen Steroiden</li> <li>• Einnahme von Biphosphonaten, kardiovaskuläre Medikamente oder Cholesterin senkenden Mitteln &lt; 6 Monate</li> <li>• Mehr als 10 Zigaretten am Tag</li> <li>• Knochendichte am Schenkelhals &gt; 0,795 g/cm<sup>2</sup></li> </ul>
Anzahl Gruppen	2 Gruppen: N = 389 Placebo: N = 191 Genistein: N = 198
Intervention	Genisteintabletten Verabreichung 2 x pro Tag (präferiert 8 Uhr und 20 Uhr): Inhalt: 500 mg Kalziumkarbonat und 400 IU Vitamin D sowie 27 mg Gesamtisoflavon (Reinheit des Genisteins ca. 98 %)
Kontrolle	Placebotabletten Verabreichung 2 x pro Tag (präferiert 8 Uhr und 20 Uhr): Inhalt: 500 mg Kalziumkarbonat und 400 IU Vitamin D
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls > 1	
Randomisierung	Computergenerierte Datenbasis wurde zur Randomisierung verwendet
Concealment	K. A.
Verblindung	Doppelblind
Studiendauer gesamt	24 Monate
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Schweregrad der Hitzewallungen (Score zwischen 1: mild (warmes Empfinden ohne Schwitzen, keine Aktivitätsunterbrechung), 2: moderat (warmes Empfinden mit Schwitzen, keine Aktivitätsunterbrechung) und 3: schwer (warmes Empfinden mit Schwitzen, Aktivitätsunterbrechung))</li> <li>• Anschließend: Addition aller berichteten Scores und Division durch die Anzahl der Hitzewallungen.</li> <li>• Einfluss von Genistein auf Endometriumsstärke und Reifegrad (Feststellung durch Zellentnahme und zytologische Untersuchung), Einteilung nach (para)-basal = 0, intermediäre = 0,5 und oberflächliche = 1,0 Zellen</li> </ul>
Sekundäre Endpunkte	
Subgruppenanalysen	Subgruppe Placebo mit Hitzewallungen: N = 117 Subgruppe Genistein mit Hitzewallungen: N = 119
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Ja. Bei 80 % Power in 2-seitigen Tests und einem erwarteten Unterschied zwischen den Gruppen von mind. 20 % und einem $\alpha$ von 5 % mussten mind. 97 Frauen in die Studie eingeschlossen werden.
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Student t-Test zur Messung der Unterschiede in den Charakteristika zu Studienbeginn</li> <li>• 2-Wege demografische Charakteristika: Angabe als MW <math>\pm</math> SD</li> <li>• Anzahl Hitzewallungen und Schweregrad: MW <math>\pm</math> SD</li> <li>• Statistische Tests: 2-seitig mit einem Signifikanzlevel von <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>• Anwendung von SPSS</li> </ul>

## d'Anna et al. 2009 – Fortsetzung

Patientencharakteristika	Genistein	Placebo												
Hauptstudie														
Alter (Jahre)	54,7 ± 3,5	54,2 ± 2,7												
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,0 ± 3,3	25,1 ± 4,2												
Zeit in Menopause, Monate	66,8 ± 45,8	59,1 ± 38,4												
Anzahl Hitzewallungen	4,4 ± 0,33	4,2 ± 0,35												
Schweregradscore	2,4 ± 0,05	2,3 ± 0,0												
Dicke Endometrium, mm	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,1												
Reifegrad vaginale Mukosa	22,9 ± 1,71	23,7 ± 1,60												
Substudie														
Alter (Jahre)	53,1 ± 2,3	53,0 ± 1,8												
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23,8 ± 3,2	23,9 ± 4,1												
Zeit in Menopause, Monate	38,8 ± 20,6	39,4 ± 18,9												
Anzahl gescreenter Patienten	N = 575													
Anzahl randomisierter Patienten	Gesamt: N = 389 Placebo: N = 191 Genistein: N = 198													
Anzahl ausgewerteter Patienten	Placebo: Analyse für Hitzewallungen, Bewertung des Vaginalepitheliums: N = 117 Analyse für endometriale Bewertung: N = 109 8 Frauen ausgeschlossen aufgrund einer endometrialen Dicke von ≥ 8 mm zu Studienbeginn, Polypen, Hyperplasie, Hysterektomie Genistein: Analyse für Hitzewallungen, Bewertung des Vaginalepitheliums: N = 119 Analyse für endometriale Bewertung: N = 107 12 Frauen ausgeschlossen aufgrund einer endometrialen Dicke von ≥ 8 mm zu Studienbeginn, Polypen, Hyperplasie, Hysterektomie													
Lost-to-follow-up-Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parentstudie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Genisteingruppe: N = 48</li> <li>◦ Placebogruppe: N = 37</li> </ul> </li> <li>• Substudie: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Genisteingruppe: N = 16 (10 innerhalb der ersten 12 Monate)</li> <li>◦ Placebogruppe: N = 13 (8 innerhalb der ersten 12 Monate)</li> </ul> </li> <li>• Gastrointestinale Nebenwirkungen waren die Hauptursache für Drop-outs, andere Gründe: andere Erkrankungen, Nichtteilnahme an Follow-up Untersuchungen, mögliche inadäquate Interaktion mit dem Hausarzt der Frauen, da die Frauen nicht gegen den Schweregrad der Hitzewallungen behandelt wurden, sondern für Prävention von Osteoporose und kardiovaskulärem Risiko. Es gab keine Ausschlüsse aufgrund von Behandlungseffektivität.</li> </ul>													
Patientenfluss	Gegeben													
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben													
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl von Hitzewallungen und Schweregrad</li> <li>• Genisteingruppe vs. Placebogruppe nach 12 Monaten: p &lt; 0,001</li> <li>• Genisteingruppe vs. Placebogruppe nach 24 Monaten: p &lt; 0,001</li> <li>• Genisteingruppe nach 12 Monaten: -56,4 % Reduzierung in der mittleren Anzahl von Hitzewallungen und -37,5 % im Schweregradscore</li> <li>• Nach 24 Monaten lediglich eine signifikante Reduzierung im Schweregrad (-33,3 %), wogegen es keinen Unterschied in der Anzahl der Hitzewallungen gab</li> <li>• Placebogruppe: kein signifikanter Unterschied während der 24 Monate in der Anzahl an Hitzewallungen, jedoch eine signifikante Reduzierung im Schweregrad von -17,3 % gegenüber Studienbeginn und -13,6 % im Vergleich zum 12 Monatswert</li> </ul> <p>Endometrium</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Genistein</th> <th>Placebo</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nach 12 Monaten</td> <td>3,0 ± 0,1</td> <td>3,0 ± 0,1</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>Nach 24 Monaten</td> <td>2,9 ± 0,1</td> <td>2,9 ± 0,1</td> <td>0,8</td> </tr> </tbody> </table>			Genistein	Placebo	p-Wert	Nach 12 Monaten	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1	0,9	Nach 24 Monaten	2,9 ± 0,1	2,9 ± 0,1	0,8
	Genistein	Placebo	p-Wert											
Nach 12 Monaten	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1	0,9											
Nach 24 Monaten	2,9 ± 0,1	2,9 ± 0,1	0,8											

**d'Anna et al. 2009 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit <i>Fortsetzung</i>	Genistein: Studienbeginn vs. 12 Monate: $p = 0,2$ ; Studienbeginn vs. 24 Monate: $p = 0,08$ , 12 Monate vs. 24 Monate: $p = 0,2$ Placebo: Studienbeginn vs. 12 Monate: $p = 0,01$ ; Studienbeginn vs. 24 Monate: $p < 0,01$ , 12 Monate vs. 24 Monate: $p = 0,2$  Reifegrad vaginale Mukosa <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Genistein</th> <th style="text-align: center;">Placebo</th> <th style="text-align: center;">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nach 12 Monaten</td> <td style="text-align: center;"><math>22,2 \pm 1,52</math></td> <td style="text-align: center;"><math>20,6 \pm 1,67</math></td> <td style="text-align: center;">0,5</td> </tr> <tr> <td>Nach 24 Monaten</td> <td style="text-align: center;"><math>21,2 \pm 1,47</math></td> <td style="text-align: center;"><math>19,2 \pm 1,49</math></td> <td style="text-align: center;">0,3</td> </tr> </tbody> </table> Genistein: Studienbeginn vs. 12 Monate: $p = 0,6$ ; Studienbeginn vs. 24 Monate: $p = 0,2$ , 12 Monate vs. 24 Monate: $p = 0,4$ Placebo: Studienbeginn vs. 12 Monate: $p < 0,001$ ; Studienbeginn vs. 24 Monate: $p < 0,001$ , 12 Monate vs. 24 Monate: $p = 0,1$		Genistein	Placebo	p-Wert	Nach 12 Monaten	$22,2 \pm 1,52$	$20,6 \pm 1,67$	0,5	Nach 24 Monaten	$21,2 \pm 1,47$	$19,2 \pm 1,49$	0,3
	Genistein	Placebo	p-Wert										
Nach 12 Monaten	$22,2 \pm 1,52$	$20,6 \pm 1,67$	0,5										
Nach 24 Monaten	$21,2 \pm 1,47$	$19,2 \pm 1,49$	0,3										
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	K. A.												
Schlussfolgerung der Autoren	Therapie mit Phytoöstrogen ist bzgl. der vasomotorischen Symptome effektiv ohne Nebenwirkungen auf das Endometrium und die vaginale Mukosa												
Kommentar	Statistische und methodische Beschreibung weitestgehend auf eine andere Publikation verwiesen.												

Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. IU = Internationale Einheit. K. A. = Keine Angabe. MW = Mittelwert. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung.

**10.5.7 Elsabagh et al. 2005**

Studienbezeichnung	Placebokontrollierte, doppelblinde Studie
Studientyp (bew.)	Ib
Evidenzniveau (bew.)	RCT
Quelle	Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stadium +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo. Journal of Psychopharmacology 2005; 19: 173-181.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	Großbritannien
Fragestellung/Zielsetzung	Untersuchung der Effekte von 6-wöchiger Behandlung mit Ginkgo bei postmenopausalen Frauen
Setting	96 Frauen im Alter zwischen 51–67 wurden durch Emailverteiler kontaktiert.
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amenorrhoe seit 12 Monaten</li> </ul> Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelles Krankheitsgeschehen</li> <li>• Behandlung mit Hormonersatztherapie (<math>\leq 12</math> Monaten)</li> <li>• Behandlung mit psychoaktiven gerinnungshemmenden Medikamenten</li> <li>• Behandlung mit Ginkgo, Ginseng oder Isoflavonen</li> <li>• Geschätzter Verbal-IQ <math>&lt; 90</math></li> </ul>
Anzahl Gruppen	2 Gruppen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit Ginkgo</li> <li>• Behandlung mit Placebo</li> </ul> Stratifizierung beider Gruppen in Stadium +1 (frühe Phase der Menopause) und Stadium +2 ( $\leq 5$ Jahre nach finaler Menstruation)
Intervention	Ginkgo Biloba Zusatz von Lichtwer Pharma UK, Marlow UK enthält standardisierten Extrakt LI 1370 von den grünen Blättern des Ginkgo biloba-Baums. Der Extrakt enthält 25 % Ginkgoflaioide und 6 % Terpenoide. Teilnehmer erhielten 1 Tablette mit 120 mg Ginkgo biloba-Extrakt jeden Morgen 6 Wochen lang.
Kontrolle	Behandlung mit Placebotabletten (ebenfalls von Lichtwer hergestellt). Teilnehmer erhielten 1 Placebotablette jeden Morgen 6 Wochen lang

**Elsabagh et al. 2005 – Fortsetzung**

Evtl. weitere Behandlungsgruppen																																																																																
Zahl der Zentren	K. A.																																																																															
Details, falls > 1	–																																																																															
Randomisierung	K. A.																																																																															
Concealment	K. A.																																																																															
Verblindung	Doppelblind: Teilnehmer und Untersucher																																																																															
Studiendauer gesamt	6 Wochen																																																																															
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menopausale Symptome: Greene Klimakteriumskala</li> <li>• Angst und Depressionen: HADS, VAS</li> <li>• Schlaf: Stanford Schlafskala, Epworth Schlafskala</li> <li>• Kognitive Tests: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Andauernde Aufmerksamkeit: PASAT</li> <li>◦ Episodische Erinnerung: Abschnittserinnerungstest, DMTS</li> <li>◦ Kategorisierungsfähigkeit</li> <li>◦ Planungsfähigkeit: Stocking of Cambridge</li> <li>◦ Mentale Flexibilität: IDED</li> </ul> </li> </ul>																																																																															
Sekundäre Endpunkte	K. A.																																																																															
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium +1</li> <li>• Stadium +2</li> </ul>																																																																															
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.																																																																															
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Werte für kognitive Tests: Analyse mit 3-Wege-ANOVA, Zwischengruppenfaktoren: Behandlungsgruppe, Stadium der Menopause</li> <li>• Stanford Schlafskala und 3 Stimmungsfaktoren: Analyse mit 4-Wege-ANOVA mit Behandlung und menopausalem Stadium als Zwischengruppenfaktoren und der Zeit (vor und nach kognitivem Testen) als Wiederholungsfaktor</li> <li>• Somatischer Angstzustand mit einer Skala körperlicher Symptome: Analyse mit 4-Wege-MANOVA. Bei Erreichen der Signifikanz: Werte für individuelle Fragen wurden anschließend durch ANOVA analysiert. Bei Signifikanz der Effekte wurden sowohl F-Ratios als auch Wahrscheinlichkeitslevel notiert.</li> </ul>																																																																															
Patientencharakteristika	<p>Mittelwert ± Standardabweichung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Stadium +1</th> <th colspan="2">Stadium +2</th> </tr> <tr> <th>Placebo</th> <th>Ginkgo</th> <th>Placebo</th> <th>Ginkgo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (Jahre)*</td> <td>55,5 ± 0,6</td> <td>55,3 ± 0,6</td> <td>61,4 ± 0,5</td> <td>60,4 ± 0,7</td> </tr> <tr> <td>IQ</td> <td>116,7 ± 1,6</td> <td>113,7 ± 2,1</td> <td>114,2 ± 1,4</td> <td>111,7 ± 1,7</td> </tr> <tr> <td>Jahre sekundärer Ausbildung</td> <td>5,6 ± 0,2</td> <td>5,2 ± 0,3</td> <td>5,5 ± 0,2</td> <td>5,0 ± 0,3</td> </tr> <tr> <td>BMI</td> <td>25,4 ± 0,7</td> <td>24,2 ± 0,8</td> <td>26,2 ± 1,0</td> <td>25,0 ± 0,5</td> </tr> <tr> <td>Tassen Kaffee pro Tag</td> <td>4,4 ± 0,5</td> <td>5,6 ± 0,7</td> <td>5,2 ± 0,7</td> <td>4,1 ± 0,7</td> </tr> <tr> <td>Einheiten Alkohol pro Woche</td> <td>5,1 ± 1,0</td> <td>6,6 ± 1,8</td> <td>5,6 ± 1,4</td> <td>5,4 ± 1,0</td> </tr> <tr> <td>HAD<sub>A</sub></td> <td>5,5 ± 0,6</td> <td>6,1 ± 0,7</td> <td>4,4 ± 0,6</td> <td>5,8 ± 0,5</td> </tr> <tr> <td>HAD<sub>D</sub></td> <td>3,0 ± 0,4</td> <td>2,7 ± 0,5</td> <td>2,4 ± 0,4</td> <td>3,2 ± 0,4</td> </tr> <tr> <td>Greene Klimakteriumskala</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Psychologische Symptome</td> <td>7,0 ± 0,8</td> <td>8,3 ± 1,1</td> <td>5,9 ± 0,9</td> <td>7,0 ± 0,6</td> </tr> <tr> <td>Somatische Symptome</td> <td>2,2 ± 0,5</td> <td>3,6 ± 0,5</td> <td>2,2 ± 0,5</td> <td>2,8 ± 0,4</td> </tr> <tr> <td>Vasomotorische Symptome</td> <td>2,2 ± 0,4</td> <td>2,9 ± 0,5</td> <td>1,5 ± 0,4</td> <td>1,4 ± 0,3</td> </tr> <tr> <td>Sexuelle Dysfunktion</td> <td>1,1 ± 0,2</td> <td>0,9 ± 0,2</td> <td>1,1 ± 0,3</td> <td>1,4 ± 0,2</td> </tr> <tr> <td>Epworth Schlaflosigkeitsskala</td> <td>6,0 ± 0,6</td> <td>4,9 ± 0,8</td> <td>6,1 ± 0,6</td> <td>6,8 ± 0,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Stadium +1 vs. Stadium +2 p &lt; 0,001</p>		Stadium +1		Stadium +2		Placebo	Ginkgo	Placebo	Ginkgo	Alter (Jahre)*	55,5 ± 0,6	55,3 ± 0,6	61,4 ± 0,5	60,4 ± 0,7	IQ	116,7 ± 1,6	113,7 ± 2,1	114,2 ± 1,4	111,7 ± 1,7	Jahre sekundärer Ausbildung	5,6 ± 0,2	5,2 ± 0,3	5,5 ± 0,2	5,0 ± 0,3	BMI	25,4 ± 0,7	24,2 ± 0,8	26,2 ± 1,0	25,0 ± 0,5	Tassen Kaffee pro Tag	4,4 ± 0,5	5,6 ± 0,7	5,2 ± 0,7	4,1 ± 0,7	Einheiten Alkohol pro Woche	5,1 ± 1,0	6,6 ± 1,8	5,6 ± 1,4	5,4 ± 1,0	HAD <sub>A</sub>	5,5 ± 0,6	6,1 ± 0,7	4,4 ± 0,6	5,8 ± 0,5	HAD <sub>D</sub>	3,0 ± 0,4	2,7 ± 0,5	2,4 ± 0,4	3,2 ± 0,4	Greene Klimakteriumskala					Psychologische Symptome	7,0 ± 0,8	8,3 ± 1,1	5,9 ± 0,9	7,0 ± 0,6	Somatische Symptome	2,2 ± 0,5	3,6 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,8 ± 0,4	Vasomotorische Symptome	2,2 ± 0,4	2,9 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3	Sexuelle Dysfunktion	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,2	Epworth Schlaflosigkeitsskala	6,0 ± 0,6	4,9 ± 0,8	6,1 ± 0,6	6,8 ± 0,8
	Stadium +1		Stadium +2																																																																													
	Placebo	Ginkgo	Placebo	Ginkgo																																																																												
Alter (Jahre)*	55,5 ± 0,6	55,3 ± 0,6	61,4 ± 0,5	60,4 ± 0,7																																																																												
IQ	116,7 ± 1,6	113,7 ± 2,1	114,2 ± 1,4	111,7 ± 1,7																																																																												
Jahre sekundärer Ausbildung	5,6 ± 0,2	5,2 ± 0,3	5,5 ± 0,2	5,0 ± 0,3																																																																												
BMI	25,4 ± 0,7	24,2 ± 0,8	26,2 ± 1,0	25,0 ± 0,5																																																																												
Tassen Kaffee pro Tag	4,4 ± 0,5	5,6 ± 0,7	5,2 ± 0,7	4,1 ± 0,7																																																																												
Einheiten Alkohol pro Woche	5,1 ± 1,0	6,6 ± 1,8	5,6 ± 1,4	5,4 ± 1,0																																																																												
HAD <sub>A</sub>	5,5 ± 0,6	6,1 ± 0,7	4,4 ± 0,6	5,8 ± 0,5																																																																												
HAD <sub>D</sub>	3,0 ± 0,4	2,7 ± 0,5	2,4 ± 0,4	3,2 ± 0,4																																																																												
Greene Klimakteriumskala																																																																																
Psychologische Symptome	7,0 ± 0,8	8,3 ± 1,1	5,9 ± 0,9	7,0 ± 0,6																																																																												
Somatische Symptome	2,2 ± 0,5	3,6 ± 0,5	2,2 ± 0,5	2,8 ± 0,4																																																																												
Vasomotorische Symptome	2,2 ± 0,4	2,9 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,4 ± 0,3																																																																												
Sexuelle Dysfunktion	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,3	1,4 ± 0,2																																																																												
Epworth Schlaflosigkeitsskala	6,0 ± 0,6	4,9 ± 0,8	6,1 ± 0,6	6,8 ± 0,8																																																																												
Anzahl gescreenter Patienten	96																																																																															

## Elsabagh et al. 2005 – Fortsetzung

Anzahl randomisierter Patienten	96				
Anzahl ausgewerteter Patienten	87 Placebo: Stadium +1: N = 25 Stadium +2: N = 17 Ginkgo: Stadium +1: N = 18, Stadium +2: N = 27				
Lost-to-follow-up-Patienten	9 Drop-outs				
Patientenfluss	6 Drop-outs in der Placebogruppe und 3 Drop-outs in der Ginkgogruppe jeweils aus persönlichen Gründen, jedoch nicht aufgrund von Nebenwirkungen				
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben				
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Nach 6 Wochen				
		Stadium +1		Stadium +2	
		Placebo	Ginkgo	Placebo	Ginkgo
	HAD <sub>A</sub>	5,2 ± 0,7	5,3 ± 0,9	3,8 ± 0,6	4,7 ± 0,6
	HAD <sub>D</sub>	2,6 ± 0,4	3,0 ± 0,6	2,1 ± 0,4	2,4 ± 0,5
	Greene Klimakteriumskala				
	Psychologische Symptome	5,5 ± 0,7	7,6 ± 0,9	4,4 ± 0,8	5,7 ± 0,7
	Somatische Symptome	1,7 ± 0,3	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,6	2,6 ± 0,6
	Vasomotorische Symptome	1,8 ± 0,3	2,7 ± 0,5	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,4
	Sexuelle Dysfunktion	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,4 ± 0,2	1,2 ± 0,2
	Epworth Schlaflosigkeitsskala	5,5 ± 0,5	5,4 ± 0,8	6,1 ± 0,7	6,8 ± 0,8
		Placebo		Woche 6	
		Zu Studienbeginn		Prä	
		Prä	Post	Prä	Post
	Stadium +1				
	Angstzustand	44,8 ± 1,9	55,9 ± 1,7	48,6 ± 2,3	52,5 ± 2,2
	Wachsamkeit	47,7 ± 1,8	37,0 ± 1,5	44,5 ± 2,5	40,1 ± 2,4
	Wohlergehen	50,8 ± 2,6	33,2 ± 2,5	49,1 ± 3,0	41,6 ± 3,2
	Stanford	2,1 ± 0,2	2,9 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,7 ± 0,3
	Stadium +2				
	Angstzustand	43,7 ± 1,9	54,9 ± 4,1	49,1 ± 3,5	52,0 ± 2,2
	Wachsamkeit	52,8 ± 1,6	38,6 ± 2,7	44,6 ± 2,5	41,7 ± 3,1
	Wohlergehen	54,1 ± 3,4	34,0 ± 5,7	52,9 ± 3,4	36,7 ± 4,2
	Stanford	2,1 ± 0,2	3,0 ± 0,3	2,5 ± 0,2	2,9 ± 0,3
		Ginkgo		Woche 6	
		Zu Studienbeginn		Prä	
		Prä	Post	Prä	Post
Stadium +1					
Angstzustand	47,1 ± 2,2	52,5 ± 2,4	47,6 ± 2,4	54,8 ± 3,9	
Wachsamkeit	47,2 ± 2,5	40,1 ± 2,4	47,3 ± 2,3	40,6 ± 3,5	
Wohlergehen	51,2 ± 3,5	38,3 ± 4,5	50,2 ± 3,3	37,2 ± 3,4	
Stanford	2,2 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,4 ± 0,2	3,0 ± 0,4	
Stadium +2					
Angstzustand	42,7 ± 1,7	5,7 ± 2,4	46,5 ± 2,0	54,5 ± 2,3	
Wachsamkeit	52,4 ± 1,6	36,1 ± 1,9	48,9 ± 1,8	42,9 ± 2,0	
Wohlergehen	54,2 ± 3,4	32,1 ± 3,3	52,0 ± 3,3	39,5 ± 3,0	
Stanford	1,8 ± 0,2	3,1 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,8 ± 0,2	

## Elsabagh et al. 2005 – Fortsetzung

Ergebnisse zur Wirksamkeit	Scores der kognitiven Tests zu Studienbeginn und nach 6 Wochen			
	Placebo		Ginkgo	
Fortsetzung	Studienbeginn	Woche 6	Studienbeginn	Woche 6
Stadium +1				
Picture recall	9,9 ± 0,6	12,2 ± 0,6	7,6 ± 0,5	11,4 ± 0,5
Immediate paragraph recall	14,0 ± 1,1	15,4 ± 0,7	9,8 ± 0,8	12,9 ± 0,8
Delayed paragraph recall	12,7 ± 1,1	14,6 ± 0,7	8,8 ± 0,8	11,7 ± 0,9
Category generation	23,4 ± 1,0	25,0 ± 1,1	23,3 ± 1,0	23,7 ± 0,7
DMTS				
Gesamtzahl	17,4 ± 0,4	17,7 ± 0,3	17,6 ± 0,4	17,7 ± 0,5
Mean correct latency	3.082 ± 176	2.920 ± 123	3.920 ± 243	3.425 ± 156
PASAT 1.6	24,5 ± 2,2	29,1 ± 2,2	24,1 ± 2,8	29,0 ± 3,3
PASAT 1.2	20,5 ± 1,5	24,6 ± 1,8	18,9 ± 2,2	23,8 ± 2,4
Stockings of Cambridge				
Mean subsequent thinking				
Zeit (ms)				
Four-move problem	1.851 ± 266	1.211 ± 326	2.946 ± 790	1.738 ± 311
Five-move problem	632 ± 118	570 ± 128	1.792 ± 377	1.522 ± 398
Number of moves				
Four-move problem	5,7 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,8 ± 0,2	5,6 ± 0,2
Five-move problem*	6,3 ± 0,3	6,5 ± 0,2	7,2 ± 0,5	6,9 ± 0,4
Stadium +2				
Picture recall	9,1 ± 0,7	11,1 ± 0,6	9,2 ± 0,5	10,8 ± 0,5
Immediate paragraph recall	14,2 ± 0,8	15,9 ± 0,7	11,7 ± 0,6	14,3 ± 0,5
Delayed paragraph recall	12,8 ± 0,8	13,9 ± 1,0	11,3 ± 0,6	12,6 ± 0,7
Category generation	23,5 ± 1,0	25,1 ± 0,8	22,4 ± 0,8	25,2 ± 0,9
DMTS				
Gesamtzahl	16,9 ± 0,4	17,2 ± 0,5	16,9 ± 0,4	17,6 ± 0,3
Mean correct latency	3.931 ± 199	3.327 ± 209	3.731 ± 176	3.348 ± 137
PASAT 1.6	23,2 ± 3,1	26,8 ± 3,1	23,7 ± 1,6	28,7 ± 1,8
PASAT 1.2	17,1 ± 2,7	24,7 ± 2,4	18,7 ± 1,3	21,8 ± 1,4
Stockings of Cambridge				
Mean subsequent thinking				
Zeit (ms)				
Four-move problem	2.659 ± 472	1.567 ± 359	2.335 ± 346	1.158 ± 166
Five-move problem	2.192 ± 541	830 ± 184	2.237 ± 610	1.725 ± 694
Number of moves				
Four-move problem	5,6 ± 0,3	5,5 ± 0,3	5,8 ± 0,1	5,5 ± 0,2
Five-move problem*	8,0 ± 0,6	6,8 ± 0,4	7,5 ± 0,4	7,2 ± 0,3
* p < 0,05 Stadium +1 vs. Stadium +2				
Werte als MW ± SD				
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	K. A.			
Schlussfolgerung der Autoren	Der Effekt einer Ginkgobehandlung von 6 Wochen konnte lediglich kognitive Verbesserungen in der mentalen Flexibilität zeigen, jedoch auch nur bei Teilnehmerinnen im höheren Alter, die ohnehin eine schwächere Performanz zu Studienbeginn aufzeigten.			

**Elsabagh et al. 2005 – Fortsetzung**

Kommentar	Tabelle 2: Wo findet sich ** wieder? Methodische Beschreibungen lückenhaft, Angaben zur Randomisierung, Fallzahlplanung etc. fehlen. Flowchart fehlt
-----------	--

ANOVA = Varianzanalyse. Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. DMTS = Delayed Matching to sample. HADS = Krankenhaus-Angst-und-Depressionsskala. IDED = Intra extra dimensional shift. IQ = Intelligenzquotient. K. A. = Keine Angabe. MANOVA = Multivariate Varianzanalyse. MW = Mittelwert. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. VAS = Visuelle Analogskala.

**10.5.8 Erkkola et al. 2010**

Studienbezeichnung	Randomisierte placebokontrollierte Cross-over-Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, de Keukeleire D, Heyerick A: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts; Phytomedicine 2010;17:389-396.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	Finnland
Fragestellung/Zielsetzung	Nachweis eines Effekts auf klimakterische Störungen durch die tägliche Einnahme einer Kapsel Hopfenextrakt (100 µg 8-PN) bei postmenopausalen Frauen
Setting	Rekrutierung über Zeitungsannonce, Assessment zur Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien durch einen Gynäkologen
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen im Alter von 45 bis 60 Jahren</li> <li>• Intakter Uterus</li> <li>• Keine Monatsblutung in den letzten 12 Monaten</li> <li>• Zustimmung zu den Studienbedingungen</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mammakarzinom in der Vorgeschichte</li> <li>• Endometriumkarzinom oder andere hormonabhängige Karzinome in der Vorgeschichte</li> <li>• Hormontherapie in den letzten 3 Monaten</li> <li>• Nahrungsergänzung mit Phytoöstrogenen im letzten Monat</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2
Intervention	Tägliche Dosis von 100 µg 8-Prenylnaringenin (Hopfenextrakt) als Kapsel
Kontrolle	Placebo
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls > 1	
Randomisierung	Über ein Online-Randomisierungstool: Vergabe von zufälligen Zahlencodes für 50 Studienteilnehmer – 25 je Gruppe; die Zahlencodes werden nach aufsteigendem Zahlenwert gelistet; dann Vergabe der Zahlencodes konsekutiv nach Einschluss der Studienpatienten
Concealment	Der Prüfarzt erhält eine Liste mit randomisierten aufsteigenden Nummern und gibt bei Studienbeginn und nach 8 Wochen je Patient eine Schachtel mit 60 Kapseln aus Halb-automatische Herstellung der Kapseln, Kontrolle der Hopfenkapseln auf 8 Prenylnaringenin
Verblindung	Ja. Proband und Prüfarzt: Gynäkologe
Studiendauer gesamt	16 Wochen (je 8 Wochen)
Primäre Endpunkte	Menopausespezifische Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> <li>• KI, Maximum = 51; Bewertung durch den Gynäkologen</li> <li>• MRS, Maximum = 44; Angabe der Patientin</li> <li>• Multifaktorielle VAS (für 3 Faktoren) Maximum = 300; Angabe der Patientin</li> </ul>

**Erkkola et al. 2010 – Fortsetzung**

Sekundäre Endpunkte	K. A.
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.
Statistische Methodik	Demografische Daten durch Mittelwert und SD für kontinuierliche Variablen mit Normalverteilung, andernfalls Median mit Interquartilsrange Behandlungseffekt: Analyse nach Intention-to-treat-Analyse mit Welch Zweistichproben T-Test Linear mixed effects-Modell für aussagekräftigere Vergleiche der Behandlung
Patientencharakteristika	Postmenopausale Frauen Kaukasisch Gruppe: Hopfen-Placebo (n = 24) Gruppe: Placebo-Hopfen (n = 12) Mittelwert ( $\pm$ SD) bzw. Median (Interquartiler Range) bei „Zeit seit Menopause“: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter in Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hopfen-Placebo 52,8 (3,5)</li> <li>◦ Placebo-Hopfen 54,3 (3,7)</li> </ul> </li> <li>• Zeit seit Menopause in Jahre: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hopfen-Placebo 4,3 (3,8)</li> <li>◦ Placebo-Hopfen 4,75 (4,3)</li> </ul> </li> <li>• Körpergröße in cm: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hopfen-Placebo 164,3 (4,7)</li> <li>◦ Placebo-Hopfen 163,9 (3,8)</li> </ul> </li> <li>• Körpergewicht in kg: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hopfen-Placebo 67,2 (9,1)</li> <li>◦ Placebo-Hopfen 67,7 (6,3)</li> </ul> </li> <li>• BMI in kg/m<sup>2</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hopfen-Placebo 24,8 (3,2)</li> <li>◦ Placebo-Hopfen 25,2 (2,4)</li> </ul> </li> <li>• Ausgangswert KI: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hopfen-Placebo 24,2 (7,2)</li> <li>◦ Placebo-Hopfen 23,3 (9,8)</li> </ul> </li> <li>• Ausgangswert MRS: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hopfen-Placebo 23,0 (4,0)</li> <li>◦ Placebo-Hopfen 21,3 (4,9)</li> </ul> </li> <li>• Ausgangswert VAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Hopfen-Placebo 173,1 (61,5)</li> <li>◦ Placebo-Hopfen 163,4 (78,6)</li> </ul> </li> </ul>
Anzahl gescreenter Patienten	40
Anzahl randomisierter Patienten	36
Anzahl ausgewerteter Patienten	36
Lost-to-follow-up-Patienten	Keine
Patientenfluss	Ausschluss vor Studienbeginn von 4 Patienten: bei 3 Patienten Einnahme von Hormonen in den letzten 3 Monaten, 1 Patient Nahrungsergänzung mit Phytoöstrogenen im letzten Monat Keine Drop outs
Vergleichbarkeit der Gruppen	Inhaltlich gegeben; erheblicher Unterschied in der Gruppengröße (12 vs. 24)
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Compliance: nach 8 bzw. 16 Wochen wird die Zahl der Kapseln in den Schachteln gezählt In den beiden Versuchsgruppen signifikante Reduktion der Beschwerden innerhalb der ersten 8 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn; Abnahme der 3 Indexwerte in der Placebogruppe stärker Nach 16 Wochen signifikante Besserung der Beschwerden nur in der Gruppe Placebo-Hopfen durch weitere Abnahme aller 3 Indexwerte; leichter Anstieg aller Indexwerte in der Gruppe Hopfen-Placebo

**Erkkola et al. 2010 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit  <i>Fortsetzung</i>	Ergebnisse nach Mittelwert je Gruppe (± SD):					
	Hopfen-Placebo		Nach 8 Wochen		Nach 16 Wochen	
	KI		19,9 (10,1)		22,4 (7,5)	
	MRS		20,6 (4,6)		21,4 (4,9)	
	VAS		135,1 (87,4)		146,6 (76,0)	
	Placebo-Hopfen		Nach 8 Wochen		Nach 16 Wochen	
	KI		18,2 (8,5)		15,9 (10,3)	
	MRS		18,3 (4,3)		17,9 (4,9)	
	VAS		115,8 (77,7)		95,2 (68,9)	
	Ergebnisse für einen Behandlungseffekt (95 % KI) nach Zeit und Index:					
		Nach 8 Wochen	P-Wert	Nach 16 Wochen	P-Wert	
KI	1,7	(-4,9; 8,3)	0,60	-6,5	(-13,6; 0,6)	0,07
MRS	2,3	(-0,9; 5,5)	0,15	-3,5	(-7,1; 0,1)	0,06
VAS	19,4	(-39,7; 78,5)	0,50	-51,5	(-103,5; 0,6)	0,05
Ergebnisse für einen Behandlungseffekt (95 % KI) über den gesamten Zeitraum je Index nach Linear-mixed-model-Analyse:						
		Nach 8 Wochen	P-Wert			
KI	-2,3	(-5,1; 0,5)	0,10			
MRS	-0,6	(-1,9; 0,8)	0,40			
VAS	-15,3	(-43,2; 12,7)	0,28			
Ergebnisse für einen Behandlungseffekt (95 % KI) zeitspezifisch je Index nach Linear-mixed-model-Analyse:						
		Nach 8 Wochen	P-Wert	Nach 16 Wochen	P-Wert	
KI	1,1	(-3,1; 5,3)	0,60	-5,9	(-10,8; -1,1)	0,02
MRS	1,3	(-0,9; 3,5)	0,24	-2,8	(-5,6; 0,1)	0,06
VAS	13,3	(-30,1; 56,7)	0,61	-45,4	(-86,0; -4,7)	0,03
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	Keine unerwünschten Nebenwirkungen					
Schlussfolgerung der Autoren	Hopfenextrakt in Form von 8-Prenylnaringenin 100 µm täglich scheint klimakterische Beschwerden bei postmenopausalen Frauen zu reduzieren					
Kommentar	<p>Angaben der Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch eine fehlende Blockrandomisierung entstand ein Ungleichgewicht in der Gruppengröße.</li> <li>• Problem der Anfälligkeit einer Cross-over-Studie bei zu erwartendem positivem Effekt des Placebos.</li> <li>• Signifikanter Effekt nach 16 Wochen in der Gruppe mit kleinerer Fallzahl; hier größere Anfälligkeit für einen statistischen Fehler.</li> <li>• Keine Auswaschphase nach 8 Wochen, da das Auswaschen für Hopfenextrakt nach Angaben der Autoren einen relativ kurzen Zeitraum benötigt.</li> <li>• Die Studienpopulation war geeignet menopausale Symptome zu untersuchen.</li> <li>• In dieser und einer vorigen Studie wurden große Unterschiede der individuellen Reaktionen auf 8-Prenylnaringenin festgestellt, die wohl auf den individuellen Metabolismus zurückzuführen sind. Die 8-Prenylnaringenin Stoffwechsel sollte daher in folgenden Studien mithilfe des Serumspiegels oder der täglichen Ausscheidung im Urin kontrolliert werden.</li> <li>• Gute Verträglichkeit des Hopfenextrakts, positive Wirkung bei Schlafstörungen bekannt.</li> </ul>					

Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. BKI = Blatt-Kuppermann-Index. MRS = Menopause Ratingskala. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. VAS = Visuelle Analogskala.

**10.5.9 Heyerick et al. 2006**

Studienbezeichnung	RCT
Studientyp (bew.)	Prospektive randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie
Evidenzniveau (bew.)	
Quelle	Heyerick A, Vervarcke S, Depyere H, Bracke M, de Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts; <i>Maturitas</i> 54 (2006) 164-175.
Zeitraum der Studiendurchführung	Dezember 2003–April 2004
Land der Studiendurchführung	Belgien
Fragestellung/ Zielsetzung	Effektivität von Hopfenextrakt in Bezug auf menopausale Störungen
Setting	K. A.
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesunde Frauen im Alter von 45–60 Jahren mit intaktem Uterus und keine Monatsblutung seit mindestens 12 Monaten</li> <li>• Milde bis schwere menopausale Störungen über mehrere Wochen in der Anamnese</li> <li>• Keine Hormontherapie in den letzten 3 Monaten, möglichst sogar in den letzten 6 Monaten</li> </ul>
Anzahl Gruppen	3 Gruppen: N = 67
Intervention	Tägliche Einnahme einer Kapsel Hopfenextrakt standardisiert auf 100 µg oder 250 µg 8-Prenylaringenin über einen Zeitraum von 12 Wochen
Kontrolle	Placebogruppe
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
Zahl der Zentren	1
Details, falls >1	
Randomisierung	99 Boxen mit je 90 Kapseln erhielten einen randomisierten Code. Aus der Liste mit fortlaufenden Nummern wurden die Nummern chronologisch vergeben.
Concealment	Halbautomatische Kapselherstellung identischer Kapseln
Verblindung	Für Untersucher und Patient
Studiendauer gesamt	5 Monate
primäre Endpunkte	Modifizierter Kupperman Index (KI)
sekundäre Endpunkte	Lebensqualität gemessen mit MENQOL
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.
Statistische Methodik	ITT Ein-Weg-ANOVA mit Bonferroni-Korrektur für multiple Vergleiche (SPSS) p-Werte für kategoriale Resultate: Pearsons $X^2$ Test Intragruppenvergleiche: Student t-Test Zeitabhängigkeit des Behandlungseffekt auf die Hitzewallungen: lineares Mixed-Modell
Patientencharakteristika	Postmenopausale Frauen Hopfengruppe 1 (100 µg): N = 20 Hopfengruppe 2 (250 µg): N = 21 Placebogruppe: N = 26  Mittelwert (SD) Alter in Jahren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebogruppe: 52,1 (3,1)</li> <li>• Hopfengruppe 1: 51,6 (2,7)</li> <li>• Hopfengruppe 2: 52,7 (2,9)</li> <li>• Durchschnitt: 52,1 (2,9)</li> </ul>

**Heyerick et al. 2006 – Fortsetzung**

Patientencharakteristika <i>Fortsetzung</i>	<p>Körpergewicht in kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebogruppe: 67,2 (13,4)</li> <li>• Hopfengruppe 1: 65,2 (5,9)</li> <li>• Hopfengruppe 2: 65,3 (8,2)</li> <li>• Durchschnitt: 66,0 (9,9)</li> </ul> <p>Körpergröße in Meter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebogruppe: 1,64 (0,07)</li> <li>• Hopfengruppe 1: 1,65 (0,05)</li> <li>• Hopfengruppe 2: 1,63 (0,05)</li> <li>• Durchschnitt: 1,64 (0,06)</li> </ul> <p>Kuppermann-Index zum Zeitpunkt 0:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebogruppe: 30,7 (6,3)</li> <li>• Hopfengruppe 1: 28,5 (7,3)</li> <li>• Hopfengruppe 2: 27,2 (7,5)</li> <li>• Durchschnitt: 28,9 (7,0)</li> </ul> <p>Insgesamt an menopausalen Beschwerden zum Zeitpunkt 0:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebogruppe: 19,2 (6,3)</li> <li>• Hopfengruppe 1: 21,3 (7,0)</li> <li>• Hopfengruppe 2: 20,3 (7,0)</li> <li>• Durchschnitt: 20,1 (6,7)</li> </ul> <p>Lebensqualität zum Zeitpunkt 0:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebogruppe: 5,4 (1,6)</li> <li>• Hopfengruppe 1: 5,1 (1,8)</li> <li>• Hopfengruppe 2: 6,2 (1,4)</li> <li>• Durchschnitt: 5,5 (1,7)</li> </ul>
Anzahl gescreenter Patienten	84
Anzahl randomisierter Patienten	67
Anzahl ausgewerteter Patienten	65 nach 6 Wochen 55 nach 12 Wochen
Lost-to-follow-up Patienten	Placebogruppe: 7 Hopfengruppe (100 µg): 1 Hopfengruppe (250 µg): 4
Patientenfluss	Ausschluss von 17 Patienten aufgrund Hitzewallungsscore < 2
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Signifikante Reduzierung von menopausalen Störungen in allen 3 Gruppen nach 6 und nach 12 Wochen jeweils im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>Signifikanter Unterschied der Reduzierung beim Vergleich Gruppe 1 und Placebogruppe nach 6 Wochen, keine Unterschiede nach 12 Wochen;</p> <p>Keine Unterschiede beim Vergleich Placebogruppe und Gruppe 2 nach 6 und 12 Wochen</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Hopfengruppen</p> <p>Bei alleiniger Betrachtung des Hitzewallungsscore Unterschiede in den 3 Gruppen nach 6 Wochen (signifikante Reduzierung nur in den Therapiegruppen), nicht nach 12 Wochen</p> <p>Schnellere Reduzierung des BKI in den Therapiegruppen im Vergleich zur Placebogruppe v. a. nach 6 Wochen</p> <p>Bei Unterteilung in Responder und Nicht-Responder in Bezug auf die Therapie (prozentuale Änderung des KI) fanden sich Unterschiede nach 6 Wochen (Hopfengruppe 1 höchster Responder-Wert, Placebogruppe höchster Nicht-Responder-Wert), keine Unterschiede nach 12 Wochen</p>
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	Keine
Schlussfolgerung der Autoren	Reduzierung von Störungen und Beschwerden bei postmenopausalen Frauen durch Einnahme von Hopfenextrakt

**Heyerick et al. 2006 – Fortsetzung**

Kommentar	Der Autoren: Geringe Fallzahl könnte ein Grund sein, dass keine Abhängigkeit von Dosis und Reaktion gefunden wurde.
-----------	--

BKI = Blatt-Kupperman-Index. ITT = Intention-to-treat. MENQOL = Menopausenspezifischer Lebensqualitätsfragebogen. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung.

**10.5.10 Huang et al. 2006, Nir et al. 2007**

Studienbezeichnung	Randomisierte placebokontrollierte Pilotstudie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Huang MI, Nir Y, Chen B, Schnyer R, Manber R. A randomized controlled pilot study of acupuncture for postmenopausal hot flashes: effect on nocturnal hot flashes and sleep quality; Fertility and sterility. 2006;86:700-710. Nir Y, Huang MI, Schnyer R, Chen B, Manber R. Acupuncture for postmenopausal hot flashes. Maturitas. 2007;56(4):383-395.
Zeitraum der Studiendurchführung	Rekrutierung zwischen März 2003 und Januar 2004
Land der Studiendurchführung	Vereinigte Staaten von Amerika
Fragestellung/Zielsetzung	Nachweis eines Effekts durch Akupunktur in der Behandlung von nächtlichen Hitzewallungen bei postmenopausalen Frauen Hypothese: Eine aktive Akupunktur kann die Schwere und Frequenz von nächtlichen Hitzewallungen stärker reduzieren als eine Placebo-Akupunktur. Außerdem wird durch eine Besserung der Hitzewallungen der Schlaf verbessert.
Setting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserate über die Studie wurden an Gemeindefunktionen im Gebiet von San Francisco Bay</li> <li>• In einem ersten telefonischen Interview wurde die initiale Eignung geprüft. Wenn diese gegeben war und die Teilnehmerinnen weiterhin Interesse hatten, erfolgten Laboruntersuchungen und jede Frau musste ein Studienprotokoll führen, in dem für 10 Tage die Schwere und Häufigkeit von Hitzewallungen (je 24 Stunden) sofort notiert werden sollten. Täglich wurden die Ergebnisse per Mail/Telefon weitergeleitet.</li> <li>• Nach Beendigung dieser Phase wurden alle Frauen, die die gesamten Ein- bzw. Ausschlusskriterien erfüllten, in die Randomisierung eingeschlossen</li> <li>• Rekrutierung über Flyer, Internet, Zeitung und Überweisung von niedergelassenen Ärzten im Zeitraum März 2003 bis Januar 2004</li> <li>• Patienten werden von 5 Akupunkteuren in wohnortnahen Ambulanzen behandelt</li> <li>• Führen eines Tagebuchs mit täglichen Eintragungen zu nächtlichen Hitzewallungen (mild, moderat und schwer); daraus sich ergebende Frequenz und Schwere als Summe (mild/Faktor 1, moderat/Faktor 2, schwer/Faktor 3); Ausgangswerte sind die 10-Tageswerte vor Studienbeginn; letzte Messungen zwischen 9. Behandlung und Follow-up</li> <li>• Erhebung des PSQI zu Beginn, in der Mitte und am Ende der Studie sowie beim Follow-up</li> <li>• Follow-up-Untersuchung 1 Monat nach Studienende</li> </ul>
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen von 45 bis 65 Jahren</li> <li>• Keine Periode im Zeitraum <math>\geq 6</math> Monate oder im Zeitraum von <math>\geq 6</math> Wochen eine beidseitige Eierstockentfernung</li> <li>• <math>\geq 7</math> moderate bis schwere Hitzewallungen je Tag über einen Zeitraum von 1 Woche</li> <li>• Labortests: <math>E_2 &lt; 18</math> pg/ml, FSH 30,0–110,0 IU/l, TSH 0,40–4,0 <math>\mu</math>IU/ml</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endokrine Störungen, inklusive instabiler Schilddrüsenerkrankungen</li> <li>• Bekannte oder Verdacht auf östrogen-abhängige Neoplasien</li> <li>• Bekannte psychiatrische Erkrankungen</li> <li>• Abnormale Ergebnisse der TSH-Werte</li> <li>• Östrogenlevel <math>&gt; 50</math> pg/mL zu Studienbeginn</li> </ul>

**Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 – Fortsetzung**

Relevante Ein- und Ausschlusskriterien <i>Fortsetzung</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jegliche Behandlung der Hitzewallungen, inklusive Traubensilberkerze, Phytoöstrogene oder Akupunktur während der letzten 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>Jegliche instabile medizinische Verfassung</li> <li>Einnahme jeglicher Medikation, von der bekannt ist, dass sie vasomotorische Symptome beeinflusst (z. B. Clonidine, Verapride, SSRI)</li> <li>Akupunktur innerhalb des zurückliegenden Jahres</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktive Akupunktur (Behandlung von 5 bis 7 aktiven Behandlungspunkten: 3 bis 6 dieser Punkte fokussieren primäre, aus der TCM abgeleitete, Muster für Hitzewallungen und 1 bis 2 Punkte zielen auf zweitrangige Muster. Die Nadeln werden in ausgewählten Punkten platziert, moderat stimuliert bis das De-Qi-Gefühl erlangt wird und dann für 20 Minuten in der Haut belassen)</li> <li>Behandlung erfolgte in 9 Sitzungen über 7 Wochen                         <ul style="list-style-type: none"> <li>In den ersten 2 Wochen erfolgte Akupunktur 2-mal wöchentlich</li> </ul> </li> </ul> Während der anschließenden 5 Wochen 1-mal wöchentlich
Kontrolle	Placebo: Akupunktur an 4 bis 5 beliebigen Akupunkturlinien (sham points) mit einer die Haut nicht-verletzenden Nadel (Streitberger Placebo Nadel)
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein
Zahl der Zentren	1
Details, falls > 1	–
Randomisierung	Patienten wurden nach geografischer Nähe auf 5 Akupunkteure aufgeteilt, dann je Akupunkteur randomisiert (randomisierte Permutation von 2 Elementen)
Concealment	Spezielles Punktionsverfahren mit Plastikring und Folie sowie spezieller Punktionsnadel in der Placebogruppe; wöchentliche Reevaluation der Punktionsstelle durch den Akupunkteur; begrenzter Kontakt zum Patienten (keine Beratungen o. ä.); Tonbandaufzeichnungen aller Behandlungen und Kontrolle von 5 % des Materials durch unabhängigen Prüfer
Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Probandinnen                         <ul style="list-style-type: none"> <li>Für die Teilnehmerinnen der Placebogruppe wurden gleich aussehende Placebonadeln genutzt</li> <li>Akupunkteure wurden zu standardisierter Interaktion mit den Teilnehmerinnen geschult</li> </ul> </li> </ul> Jede Behandlungssession wurde mit einem Tonband aufgenommen und 5 % dieser Aufnahmen wurden zufällig ausgewählt und von einem unabhängigen Rater angehört um Verstöße gegen die Vorgaben zu ermitteln (Akupunkteure wussten Bescheid). Es ergaben sich keine signifikanten Verletzungen vom Protokoll.
Studiendauer gesamt	Studie bestand aus 3 Phasen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Screening-/Einführungsphase (10 Tage)</li> <li>Behandlungsphase (7 Wochen)</li> <li>Follow-up-Phase (1 Monat)</li> </ul>
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nächtliche Hitzewallungen (Schwere, Frequenz): Tagebuch (täglich)</li> <li>Schlaf: PSQI Gesamtwert</li> </ul>
Sekundäre Endpunkte	Lebensqualität (gemessen durch MSQoL, der 4 Subskalen enthält: vasomotorisch, psychosozial, körperlich und sexuell)
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Keine
Statistische Methodik	Tests für Unterschiede in den Charakteristika zu Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>Chi<sup>2</sup>-Test für dichotome Variablen</li> <li>T-Test für stetige Variablen</li> </ul> Unterschiede in der Schwere und Häufigkeit von Hitzewallungen in der Intent-to-treat-Stichprobe <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht-parametrischer Mann-Whitney-U-Test</li> </ul> Veränderung der Daten von Studienbeginn bis zum Studienende und unterschiedliche Auswirkung der beiden Behandlungen auf die 4 Subskalen der MSQoL <ul style="list-style-type: none"> <li>ANOVA</li> </ul> Änderungen innerhalb jeder Gruppe <ul style="list-style-type: none"> <li>Serie von wiederholten Post-hoc-Messungsanalysen</li> </ul>

Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 – Fortsetzung

<p>Statistische Methodik</p> <p><i>Fortsetzung</i></p>	<p>Unterschiede in den Ergebniserwartungen zwischen den 2 Gruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lineare Regression</li> </ul> <p>Evaluation der Effekte der Behandlung 1 Monat nach Studienende</p> <p>ANCOVA-Tests für Unterschiede in den Charakteristika zu Studienbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chi<sup>2</sup>-Test für dichotome Variablen</li> <li>T-Test für stetige Variablen</li> </ul> <p>Unterschiede in der Schwere und Häufigkeit von Hitzewallungen in der Intent-to-treat-Stichprobe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nicht-parametrischer Mann-Whitney-U-Test</li> </ul> <p>Veränderung der Daten von Studienbeginn bis zum Studienende und unterschiedliche Auswirkung der beiden Behandlungen auf die 4 Subskalen der MSQoL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ANOVA</li> </ul> <p>Änderungen innerhalb jeder Gruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serie von wiederholten Post-hoc-Messungsanalysen</li> </ul> <p>Unterschiede in den Ergebniserwartungen zwischen den 2 Gruppen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lineare Regression</li> </ul> <p>Evaluation der Effekte der Behandlung 1 Monat nach Studienende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ANCOVA</li> </ul>																																																																		
<p>Patientencharakteristika</p>	<p>Charakteristika</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Aktiv N = 12</th> <th>Placebo N = 17</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ethnizität</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Kaukasier</td> <td>12</td> <td>16</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>• Schwarze</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>BMI kg/m<sup>2</sup></td> <td>24,62 ± 3,70</td> <td>23,27 ± 3,16</td> <td>23,87 ± 3,42</td> </tr> <tr> <td>• Alter (Jahre)</td> <td>56,92 ± 1,73</td> <td>53,71 ± 4,24</td> <td>55,03 ± 3,75</td> </tr> <tr> <td>• Alter bei Menopause</td> <td>50,18 ± 2,96</td> <td>48,57 ± 6,77</td> <td>49,24 ± 5,50</td> </tr> <tr> <td>• Jahre seit der Menopause</td> <td>7,02 ± 4,06</td> <td>5,85 ± 6,84</td> <td>6,33 ± 5,79</td> </tr> <tr> <td>HT</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Jemals HT</td> <td>10 (83 %)</td> <td>13 (76 %)</td> <td>22 (79 %)</td> </tr> <tr> <td>• Jahre unter HT</td> <td>6,85 ± 3,62</td> <td>5,11 ± 3,69</td> <td>5,87 ± 3,69</td> </tr> <tr> <td>• Monate ohne HT</td> <td>8,30 ± 4,16</td> <td>15,23 ± 11,57</td> <td>12,22 ± 9,61</td> </tr> <tr> <td>Hitzewallungen</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>• Schwere</td> <td>2,50 ± 0,39</td> <td>2,46 ± 0,51</td> <td>2,48 ± 0,46</td> </tr> <tr> <td>• Frequenz</td> <td>3,29 ± 1,13</td> <td>3,74 ± 1,49</td> <td>3,55 ± 1,35</td> </tr> <tr> <td>PSQI</td> <td>10,50 ± 3,45</td> <td>3,74 ± 1,49</td> <td>3,55 ± 1,35</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Mittelwerte ± Standardabweichungen)</p>		Aktiv N = 12	Placebo N = 17	Gesamt	Ethnizität				• Kaukasier	12	16	28	• Schwarze	0	1	1	BMI kg/m <sup>2</sup>	24,62 ± 3,70	23,27 ± 3,16	23,87 ± 3,42	• Alter (Jahre)	56,92 ± 1,73	53,71 ± 4,24	55,03 ± 3,75	• Alter bei Menopause	50,18 ± 2,96	48,57 ± 6,77	49,24 ± 5,50	• Jahre seit der Menopause	7,02 ± 4,06	5,85 ± 6,84	6,33 ± 5,79	HT				• Jemals HT	10 (83 %)	13 (76 %)	22 (79 %)	• Jahre unter HT	6,85 ± 3,62	5,11 ± 3,69	5,87 ± 3,69	• Monate ohne HT	8,30 ± 4,16	15,23 ± 11,57	12,22 ± 9,61	Hitzewallungen				• Schwere	2,50 ± 0,39	2,46 ± 0,51	2,48 ± 0,46	• Frequenz	3,29 ± 1,13	3,74 ± 1,49	3,55 ± 1,35	PSQI	10,50 ± 3,45	3,74 ± 1,49	3,55 ± 1,35		
	Aktiv N = 12	Placebo N = 17	Gesamt																																																																
Ethnizität																																																																			
• Kaukasier	12	16	28																																																																
• Schwarze	0	1	1																																																																
BMI kg/m <sup>2</sup>	24,62 ± 3,70	23,27 ± 3,16	23,87 ± 3,42																																																																
• Alter (Jahre)	56,92 ± 1,73	53,71 ± 4,24	55,03 ± 3,75																																																																
• Alter bei Menopause	50,18 ± 2,96	48,57 ± 6,77	49,24 ± 5,50																																																																
• Jahre seit der Menopause	7,02 ± 4,06	5,85 ± 6,84	6,33 ± 5,79																																																																
HT																																																																			
• Jemals HT	10 (83 %)	13 (76 %)	22 (79 %)																																																																
• Jahre unter HT	6,85 ± 3,62	5,11 ± 3,69	5,87 ± 3,69																																																																
• Monate ohne HT	8,30 ± 4,16	15,23 ± 11,57	12,22 ± 9,61																																																																
Hitzewallungen																																																																			
• Schwere	2,50 ± 0,39	2,46 ± 0,51	2,48 ± 0,46																																																																
• Frequenz	3,29 ± 1,13	3,74 ± 1,49	3,55 ± 1,35																																																																
PSQI	10,50 ± 3,45	3,74 ± 1,49	3,55 ± 1,35																																																																
<p>Anzahl gescreenter Patienten</p>	244																																																																		
<p>Anzahl randomisierter Patienten</p>	29																																																																		
<p>Anzahl ausgewerteter Patienten</p>	29 Behandlung: 12 Placebo: 17																																																																		
<p>Lost-to-follow-up-Patienten</p>	1 (Placebogruppe)																																																																		
<p>Patientenfluss</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>244 Patienten wurden gescreent</li> <li>Davon 215 ausgeschlossen, weil <ul style="list-style-type: none"> <li>Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 137)</li> <li>Menopausen I Stadium (n = 49)</li> <li>Keine schweren Hitzewallungen (n = 24)</li> <li>Andere Behandlungen (n = 52)</li> <li>Akupunktur im vergangenen Jahr erhalten (n = 12)</li> <li>Andere Gründe (n = 78)</li> </ul> </li> <li>N = 29 Patientinnen wurden randomisiert, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktive Akupunktur: n = 12</li> <li>2 Probandinnen brachen die Behandlung ab (1 wegen einer gleichzeitigen instabilen Erkrankung und 1 wegen Unzufriedenheit mit der Behandlung)</li> </ul> </li> </ul>																																																																		

**Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 – Fortsetzung**

<p>Patientenfluss</p> <p><i>Fortsetzung</i></p>	<p>Ausgewertet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 12 Probandinnen in der Intent-to-treat-Analyse</li> <li>– 10 Probandinnen in den wiederholten Messungsanalysen und den Analysen des Follow-up-Zeitraums</li> <li>◦ Placebogruppe: n = 17</li> </ul> <p>4 Probandinnen brachen die Behandlung ab (2 wegen gleichzeitiger instabiler Erkrankung, 2 wegen Unzufriedenheit mit der Behandlung) und 1 fiel aus während des Follow-up-Monats (Lost-to-follow-up)</p> <p>Ausgewertet wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 17 Probandinnen in der Intent-to-treat-Analyse</li> <li>– 13 Probandinnen in den wiederholten Messungsanalysen</li> <li>– 12 Probandinnen im Follow-up-Zeitraum</li> </ul>
<p>Vergleichbarkeit der Gruppen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede für BMI, Alter bei Menopause, Alter seit der letzten menstrualen Periode, zurückliegende Behandlung mit HT und Zeit der HT zu Studienbeginn</li> <li>• Teilnehmerinnen der aktiven Gruppe waren signifikant Älter (<math>p = 0,010</math>). Deshalb war bei denen, die eine HT eingenommen hatten, die Zeit bis zur letzten Einnahme in der Placebogruppe kürzer, wobei die Unterschiede nicht statistisch signifikant waren (<math>p = 0,086</math>)</li> </ul>
<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<p>Schwere der Hitzewallungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Huang et al.: Signifikant größere Reduktion der Schwere der nächtlichen Hitzewallungen bei der Akupunktur- (<math>27,84 \pm 30,67</math> %) im Vergleich mit der Placebogruppe (<math>6,26 \pm 18,49</math> %) nach 7 Wochen (Mann-Whitney-U = 48,00, <math>p = 0,017</math>, Effektgröße = 0,76); diese Reduktion konnte mithilfe der randomisierten Regressionsanalyse nachgewiesen werden (<math>p = 0,012</math>)</li> <li>• Nir et al.: Größere Reduktion in der Hitzewallungsschwere für Teilnehmerinnen der Behandlungs-: <math>24,5 \pm 30,72</math> % verglichen mit der Placebogruppe: <math>4,41 \pm 17,14</math> %; U = 56,00; <math>p = 0,042</math>; AUC = 0,72; 95 % Konfidenzintervall [0,44; 0,91]</li> <li>• Huang et al.: Signifikante Reduktion auch im Vergleich zum Ausgangswert in der Akupunkturgruppe (ANOVA: <math>p = 0,002</math>); in der Placebogruppe Reduktion der Schwere, aber ohne Signifikanz (ANOVA: <math>p = 0,107</math>)</li> <li>• Nir et al.: ANOVA zeigten innerhalb der Gruppen eine signifikante Reduktion in der Hitzewallungsschwere für die aktive Gruppe (<math>F = 5,60</math>; <math>p = 0,003</math>), aber nicht für die Placebogruppe (<math>F = 1,86</math>; <math>p = 0,15</math>)</li> </ul> <p>Häufigkeit von Hitzewallungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nir et al.: Keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe feststellbar (prozentuale Änderung zu Studienbeginn: <math>42,40 \pm 32,16</math> % für die aktive Gruppe und <math>31,96 \pm 26,46</math> % für die Placebogruppe; U = 81; <math>p = 0,352</math>; AUC = 0,60; 95 % Konfidenzintervall [0,31; 0,84])</li> <li>• Huang et al.: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Frequenz der nächtlichen Hitzewallungen (Akupunktur <math>47 \pm 35,68</math> % vs. Placebo <math>23,72 \pm 45,68</math> %; U = 71,00; <math>p = 0,170</math>; Effektgröße = 0,65; random. Regression <math>p = 0,658</math>); in beiden Gruppen signifikante Reduktion der Anzahl der wöchentlichen nächtlichen Hitzewallungen nach 7 Wochen (F-Akupunktur = 9,656, <math>p = 0,001</math>; F-Placebo = 5,417, <math>p = 0,001</math>); beim Follow up ist die Abnahme der Frequenz signifikant geringer in der Akupunkturgruppe</li> <li>• Nir et al.: ANOVA zeigten innerhalb der Gruppen eine statistisch signifikante Reduktion in der Häufigkeit der Hitzewallungen für beide Gruppen (<math>p \leq 0,001</math>)</li> <li>• Huang et al.: Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Frequenz der nächtlichen Hitzewallungen (Akupunktur <math>47 \pm 35,68</math> % vs. Placebo <math>23,72 \pm 45,68</math> %; U = 71,00; <math>p = 0,170</math>; Effektgröße = 0,65; random. Regression <math>p = 0,658</math>); in beiden Gruppen signifikante Reduktion der Anzahl der wöchentlichen nächtlichen Hitzewallungen nach 7 Wochen (F-Akupunktur = 9,656, <math>p = 0,001</math>; F-Placebo = 5,417, <math>p = 0,001</math>); beim Follow-up ist die Abnahme der Frequenz signifikant geringer in der Akupunkturgruppe</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikanten Unterschiede zwischen den 5 Akupunkteuren bezüglich prozentualen Veränderungen der Schwere (<math>F = 1,974</math>; <math>p = 0,150</math>) und Frequenz (<math>F = 2,434</math>; <math>p = 0,095</math>) der Hitzewallungen</li> </ul>

Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p> <p><i>Fortsetzung</i></p>	<p>PSQI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine signifikante Verbesserung der PSQI in beiden Gruppen nach 7 Wochen (<math>p \geq 0,059</math>); beim Follow-up keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert (<math>F = 1,447</math>; <math>p = 0,245</math>)</li> <li>• Die Veränderung der PSQI korreliert signifikant mit der Verbesserung der Schwere (<math>r = 0,62</math> für prozentuale Änderung; <math>r = 0,59</math> für die Steigung der individuellen Regressionsgerade, <math>p &lt; 0,05</math>) und Frequenz (<math>r = 0,74</math> bzw. <math>r = 0,41</math>, <math>p &lt; 0,001</math>) der nächtlichen Hitzewallungen beim Vergleich Studienbeginn und -ende.</li> <li>• Beim Studienende und Bekanntgabe der Gruppenzugehörigkeit glaubten 9/16 (56,2 %) der Placebogruppe, dass sie in der Akupunkturgruppe gewesen sind, und 3/12 (25 %) der Akupunkturgruppe, dass sie in der Placebogruppe gewesen sind.</li> </ul> <p>Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Werten zu Studienbeginn und den Nachbehandlungswerten, in allen vier Subskalen des MSQoL (<math>p = 0,3</math>) nachweisbar</li> <li>• Cohen's d-Effektgröße: Scores waren moderat für die psychosoziale Subskala (0,5) und klein für die anderen Subskalen (<math>&lt; 0,2</math>)</li> <li>• ANOVA zeigte innerhalb der Gruppen eine signifikante Reduktion des MSQoL für beide Gruppen auf der vasomotorischen Subskala (<math>p \leq 0,001</math>), aber keine signifikante Reduktion in den anderen 3 Subskalen des MSQoL (<math>p &gt; 0,03</math>)</li> </ul> <p>1-Monats-Follow-up (n = 22)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aus beiden Gruppen berichteten 4 Teilnehmerinnen über eine selbst initiierte Behandlung der Hitzewallungen (in jeder Gruppe ließen sich 2 Frauen akupunktieren, 2 nahmen HT und jeweils 1 nahm pflanzliche Mittel)</li> <li>• ANCOVA: In der letzten Woche des 1-monatigen Follow-up waren Schwere und Häufigkeit von Hitzewallungen niedriger, in einem statistisch signifikanten Rahmen, bei den Teilnehmerinnen der aktiven, als in der Placebogruppe (<math>F = 4,4</math>; <math>p = 0,05</math> für Schwere und <math>F = 5,90</math>; <math>p = 0,025</math> für Häufigkeit)</li> <li>• Im 1-monatigen Follow-up zeigte ANCOVA keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf alle Subskalen des MSQoL (<math>p \geq 0,137</math>)</li> </ul> <p>Benefiterwartungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teilnehmerinnen der aktiven Behandlungsgruppe hatten eine signifikant größere Erwartung der Verbesserung als Teilnehmerinnen der Placebogruppe (<math>R^2 = 0,25</math>; <math>p = 0,006</math>)</li> </ul>
<p>Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</p>	<p>(Mit: Behandlungsgruppe: n = 12; Placebogruppe: n = 17)</p> <p>Während der Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutung/blaue Flecken             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aktive Akupunktur: n = 8</li> <li>◦ Placebo = 1</li> </ul> </li> <li>• Unbehagen (Schmerzen, Juckreiz etc.)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aktive Akupunktur: n = 7</li> <li>◦ Placebo: n = 6</li> </ul> </li> </ul> <p>Zwischen den Behandlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlaflosigkeit             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aktive Akupunktur: n = 2</li> <li>◦ Placebo: n = 2</li> </ul> </li> <li>• Reizbarkeit/Ruhelosigkeit             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aktive Akupunktur: n = 0</li> <li>◦ Placebo: n = 3</li> </ul> </li> <li>• Schmerzen             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aktive Akupunktur: n = 1</li> <li>◦ Placebo: n = 1</li> </ul> </li> <li>• Juckreiz             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aktive Akupunktur: n = 1</li> <li>◦ Placebo: n = 0</li> </ul> </li> <li>• Zuckungen             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aktive Akupunktur: n = 1</li> <li>◦ Placebo: n = 0</li> </ul> </li> <li>• Wenig Energie</li> </ul>

**Huang et al. 2006, Nir et al. 2007 – Fortsetzung**

Schlussfolgerung der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Akupunktur verbessert signifikant die Schwere und Frequenz von nächtlichen Hitzewallungen bei postmenopausalen Frauen.</li> <li>• Es fanden sich keine Unterschiede in den Gruppen bezüglich der Schlafstörungen.</li> <li>• Die Abnahme der Schlafstörungen korreliert signifikant mit der Abnahme der Schwere und Frequenz der nächtlichen Schlafstörungen.</li> </ul>
Kommentar	<p>Gutachter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• K. A. Mittelwert/Standardabweichung bei Patientencharakteristika</li> <li>• Keine exakte Angabe über die Verteilung der Patienten auf die Akupunkteure</li> </ul> <p>Autoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie ist schwer mit anderen vergleichbar</li> <li>• Stärke ist der standardisierte Algorithmus zur Festlegung der verschiedenen Akupunkturpunkte; ist für weitere Studien sinnvoll, da die klinische Praxis nicht beeinträchtigt wird; es war so möglich, dass die 5 Akupunkteure vergleichbare Ergebnisse erzielten</li> <li>• Nach Aussagen der Akupunkteure beeinträchtigt das Punktionsverfahren mit Plastikring und Folie das Ergebnis der Therapie. Deshalb sollte das Akupunkturprotokoll geändert werden.</li> <li>• Das kleine selektierte Patientengut kann kaum generalisiert werden und der Typ-II-Irrtum ist groß.</li> <li>• Der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen ist problematisch.</li> <li>• Es ist anzunehmen, dass über einen längeren Untersuchungszeitraum die Ergebnisse noch besser ausgefallen wären.</li> <li>• Zu berücksichtigen ist der große Placeboeffekt gerade im Bereich der Akupunktur und bei Untersuchungen zu Hitzewallungen</li> <li>• Die Autoren vermuten ein unterschiedliches Verhalten der Akupunkteure zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe (manchen war es peinlich, die Frauen mit Placebonadeln zu behandeln). Dies, oder auch eine nicht-ausreichende Verblindung, könnten nach Meinung der Autoren zu den unterschiedlichen Erwartungen zwischen den Teilnehmerinnen der beiden Gruppen geführt haben.</li> <li>• Autoren geben einen hohen Placeboeffekt an, einen Typ-I-Fehler schließen sie nicht aus.</li> <li>• Von den Autoren wird beispielsweise limitierend genannt: kleiner Stichprobenumfang (nur 12 % der Frauen, die anfänglich gescreent wurden, nahmen an der Studie teil), Möglichkeit eines suboptimalen standardisierten Behandlungsmanuals und möglicherweise ein zu kurzer Zeitraum.</li> </ul>

ANCOVA = Kovarianzanalyse. ANOVA = Varianzanalyse. AUC = Area under the curve. Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. HT = Hormontherapie. K. = Keine Angabe. MSQoL = ??? PSQI = Pittsburgher Schlafqualitätsindex. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SSRI = Serotonin-Wiederaufnahmehemmer TCM = Traditionelle chinesische Medizin. TSH = Schilddrüsen stimulierendes Hormon.

**10.5.11 Kok et al. 2005**

Studienbezeichnung	Randomisierte placebokontrollierte Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. A randomized, placebo-controlled trial on the effects of soy protein containing isoflavones on quality of life in postmenopausal women; Menopause, 2005;12(1): 56-62.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	Niederlande
Fragestellung/Zielsetzung	Nachweis eines Effekts durch die Einnahme eines Pulvergemisches aus sojahaltigen Proteinen (in Form von natürlich vorkommenden Isoflavonen) auf die Lebensqualität (Gesundheit, Zufriedenheit, Depression) bei postmenopausalen Frauen im Alter von 60 bis 75 Jahren
Setting	Rekrutierung über das nationale Screeningprogramm für Mammakarzinom

**Kok et al. 2005 – Fortsetzung**

Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>Frauen von 60 bis 75 Jahren</li> <li>Unauffällige Mammografie ein Jahr vor Studienbeginn</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestehende Nieren- und Lebererkrankung</li> <li>Thromboembolie in der Vorgeschichte</li> <li>Karzinom in der Vorgeschichte</li> <li>Einnahme von Hormonen aktuell oder bis zu 6 Monate vor Studienbeginn</li> <li>Sojaallergie oder Laktuloseintoleranz</li> <li>Veränderungen der Endometriumdicke &gt; 4 mm</li> </ul>	
Anzahl Gruppen	2	
Intervention	Tägliche Dosis von 25,6 g Sojaproteine bestehend aus 52 mg Genistein, 41 mg Daidzein und 6 mg Glycitein als Pulver zur Nahrungsergänzung	
Kontrolle	Placebo (Milchprotein mit identischem Aussehen wie Sojapulver)	
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein	
Zahl der Zentren	K. A.	
Details, falls > 1	–	
Randomisierung	Computergenerierte Blockrandomisierung (Blöcke zu 10 Probanden) durch Personen außerhalb der Studie; die generierten Zahlencodes wurden konsekutiv nach Einschluss in die Studie an die Probanden vergeben	
Concealment	K. A.	
Verblindung	Ja; Proband und Mitarbeiter	
Studiendauer gesamt	12 Monate	
Primäre Endpunkte	Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> <li>SF-36: 8 Dimensionen jeweils 0 bis 100</li> <li>QLS<sup>M</sup>: 3 Module, Modul 1/2 –96 bis 160 und Modul 3 –192 bis 320</li> <li>GDS: 0 bis 30</li> </ul> Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasma Genistein Level</li> <li>Fluoreszenz</li> </ul>	
Sekundäre Endpunkte	K. A.	
Subgruppenanalysen	Wurde anhand eines Ausgangs-QoL-Score für 2 Gruppen der Studienpopulation durchgeführt; Cut-off-Punkt: Mittelwert der Scores der verschiedenen Dimensionen	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Ja. Basierend auf Powerkalkulation für den primären Endpunkt Knochendichte. Bei $\alpha = 0,5$ und $\beta = 0,2$ : 200 Personen	
Statistische Methodik	Intention-to-treat-Prinzip mit 2 Messungen zu Beginn und am Ende der Studie Lineare Regressionsanalyse mit 2 Variablen (95 % Konfidenzintervall)	
Patientencharakteristika	Postmenopausale Frauen von 60 bis 75 Jahren Sojagruppe: n = 100; Placebogruppe: n = 102 Mittelwert ( $\pm$ Standardabweichung)	
	Soja	Placebo
Alter (Jahre)	66,6 (4,8)	66,8 (4,7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 (4,1)	66,8 (4,7)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	138,5 (18,5)	142,0 (20,5)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	74,5 (11,5)	76,0 (13,5)
Alter bei Menopause (Jahre)	48 (6)	49 (4)
Postmenopausale Jahre (Jahre)	18,5 (7,5)	18,6 (6,0)
Fertilität (Jahre)	34,5 (6,5)	35,5 (4,5)
n (%)		
	Soja	Placebo
Östrogeneinnahme in Vorgeschichte	22 (22,2 %)	23 (22,5 %)
Raucher	19 (19,0 %)	13 (12,7 %)
Rauchen in der Vorgeschichte	33 (33,0 %)	34 (33,3 %)

**Kok et al. 2005 – Fortsetzung**

Patientencharakteristika	Erstbefragung mittels SF-36, QLS <sup>M</sup> und GDS Mittelwert (± Standardabweichung)				
<i>Fortsetzung</i>		Soja		Placebo	
	SF-36				
	Physische Funktion	82 (19)		84 (15)	
	Soziale Funktion	90 (16)		89 (16)	
	Einschränkung durch physische Probleme	89 (23)		88 (22)	
	Einschränkung durch emotionale Probleme	95 (16)		95 (14)	
	Mentale Gesundheit	79 (13)		79 (13)	
	Vitalität	72 (16)		70 (16)	
	Schmerz	82 (20)		79 (19)	
	Generelle Wahrnehmung der Gesundheit	70 (15)		70 (15)	
	QLS <sup>M</sup>				
	QLS <sup>M</sup> -A	77 (23)		77 (27)	
	QLS <sup>M</sup> -G	79 (31)		77 (30)	
	QLS <sup>M</sup> -H	95 (52)		100 (50)	
	GDS	4,9 (4,0)		5,0 (5,1)	
Anzahl der gescreenter Patienten	303				
Anzahl randomisierter Patienten	202				
Anzahl ausgewerteter Patienten	202 Placebo: 102 Soja: 100				
Lost-to-follow-up-Patienten	49 (24 %) Drop-outs • 24 Placebogruppe • 25 Sojagruppe				
Patientenfluss	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 303 Patienten willigten in die Studienteilnahme ein.</li> <li>• 101 Patienten wurden ausgeschlossen: 26 wegen aktueller Hormontherapie, 15 aufgrund eines Karzinoms und 14 wegen einer Thromboembolie in der Vorgeschichte</li> <li>• 202 Probanden wurden randomisiert</li> <li>• 49 (24 %) Drop-outs (24 Placebo-, 25 Sojagruppe): gastrointestinale Beschwerden und Völlegefühl aufgrund der Nahrungsergänzungsmittel</li> <li>• Durchschnittliche Studienteilnahme 96 Tage (Range: 4–285)</li> <li>• Abschlussgespräch bei Mindestteilnahmezeit von 1 Monat, von 35 einbestellten Patienten kamen 22 zu diesem Gespräch (9 Placebo-, 13 Sojagruppe)</li> </ul>				
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben, Unterschied in der Zahl der Raucher				
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Compliance: Kontrolle des Genesteinspiegels beim letzten Besuch (Differenz für Plasmagenesteinwerte für die Soja- (1.259 ± 1.610 nM) und Placebogruppe (55 ± 101 nM) signifikant (p < 0,001) als Zeichen einer guten Compliance)				
		Sojagruppe (Mittelwerte)		Placebogruppe (Mittelwerte)	
		Basis	Endwert	Basis	Endwert
	SF-36				
	Physikalische Funktion	82	82	84	83
	Soziale Funktion	90	91	89	87
	Rollenlimitation durch physikalische Probleme	89	91	88	88
	Rollenlimitation durch emotionale Probleme	95	95	95	94
	Mentale Gesundheit	79	77	79	75
	Vitalität	72	71	70	69
	Schmerzen	82	80	79	78
	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	70	69	70	69

**Kok et al. 2005 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit	Sojagruppe (Mittelwerte)		Placebogruppe (Mittelwerte)		
	Basis	Endwert	Basis	Endwert	
<i>Fortsetzung</i>	QLS				
	Allgemeine Lebenszufriedenheit	77	78	77	76
	Gesundheitszufriedenheit	79	73	77	76
	Hormonspezifische Zufriedenheit	95	92	100	97
	GDS	4,9	5,4	5,0	5,8
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	K. A.				
Schlussfolgerung der Autoren	Die Hypothese, dass sojahaltige Isoflavone die Lebensqualität bei älteren Frauen in der Postmenopause verbessern, kann nicht bestätigt werden.				
Kommentar	<p>Die Autoren merken an:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stärke der Studie sind die lange Studiendauer, hohe Zahl der Testpersonen, geringe Anzahl der Drop-outs sowie das etabliertes Verfahren zur Bewertung der Lebensqualität</li> <li>• Limitationen: Sehr gesunde Testpersonen (hoher Score zu Beginn der Studie) erschweren eine Steigerung der Lebensqualität im Verlauf der Studie</li> <li>• Beim QLS<sup>M</sup> wurden 3 Fragen von bis zu 10% der Befragten nicht-beantwortet, aber ohne Auswirkung auf die Signifikanz</li> <li>• Es gibt für Untersuchungen an Frauen in der Postmenopause spezifische Fragebögen, die jedoch für die Niederlande nicht vorliegen</li> <li>• Im Vergleich zu anderen Studien, die einen positiven Effekt einer Hormontherapie auf die Lebensqualität nachweisen, sind die Testpersonen signifikant älter, länger in der Postmenopause und leiden dadurch weniger unter klimakterischen Beschwerden</li> <li>• Ein Grund dafür, dass durch die Intervention kein Effekt gefunden wurde, könnte ein „response shift“ gewesen sein. Dadurch, dass eine verbesserte QoL erwartet wird, wird diese nach einem gewissen Zeitraum nicht mehr wahrgenommen und dann bei der Bewertung nicht dargestellt.</li> <li>• Ein Ceiling-Effekt konnte durch die Subgruppenanalyse nicht nachgewiesen werden.</li> </ul>				

Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. GDS = Geriatrische Depressionsskala. K. A. = Keine Angabe. QLS<sup>M</sup> = Questionnaire on Life Satisfaction Moduls. nM = nanoMol QoL = Lebensqualität. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SF-36 = Short Form of 36 questions.

**10.5.12 Lewis et al. 2006**

Studienbezeichnung	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, dreiarmlige, Parallelgruppenstudie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. <i>Menopause</i> 2006; 13(4): 631-642.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	K. A.
Fragestellung/Zielsetzung	Effekt von Sojamehl oder gemahlenem Leinsamen in Muffins als Nahrungsergänzung bei postmenopausalen Frauen auf Lebensqualität und Symptome, wie Hitzewallungen
Setting	Rekrutierung durch Anschreiben an dem Alter entsprechende Frauen, die klinischen Zentren als Patienten bekannt waren. Vorstellung der Studie bei Ärztekongressen. Werbung in lokalen Zeitschriften.
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen zwischen 45–60</li> <li>• Menopause seit 1–8 Jahren vor Einschluss</li> <li>• MENQOL: vasomotorischer Score &gt; 3,0</li> </ul>

**Lewis et al. 2006 – Fortsetzung**

Relevante Ein- und Ausschlusskriterien <i>Fortsetzung</i>	Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentöse oder chirurgische Herbeiführung der Menopause</li> <li>• Entzündliches Reizdarmsyndrom</li> <li>• Malabsorptionssyndrom</li> <li>• Unkontrollierte Schilddrüsenerkrankung</li> <li>• Bekannte Allergie oder Intoleranz gegenüber Muffiningredienten</li> <li>• Jede Art von schwerer Erkrankung sowie aktiv medizinische oder soziale Kondition, die die Lebensqualität während der Studiendauer beeinflussen können</li> <li>• Behandlung mit exogenen Östrogenen 3 Monate vor Studienbeginn</li> <li>• Behandlung mit Phytoöstrogenen, Kortikosteroiden oder Antibiotika 1 Monat vor Studienbeginn</li> </ul>																									
Anzahl Gruppen	3 Gruppen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sojamehl: 33</li> <li>• Leinsamen: 33</li> <li>• Placebo: 33</li> </ul>																									
Intervention	Behandlung mit Muffins, die Sojamehl (25 g; entspricht 42 mg Isoflavone pro Tag) enthielten Behandlung mit Muffins, die gemahlene Leinsamen (25 g; 50 mg secoisolaricresinol diglycoside) enthielten Einnahme von 1 Muffin pro Tag.																									
Kontrolle	Behandlung mit Muffins als Placebo, die mit Weizen zubereitet wurden																									
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	–																									
Zahl der Zentren	K. A.																									
Details, falls >1	K. A.																									
Randomisierung	Blockrandomisierung zu 9																									
Concealment	K. A.																									
Verblindung	Doppelblind																									
Studiendauer gesamt	16 Wochen																									
Primäre Endpunkte	MENQOL-Score																									
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequenz an Hitzewallungen pro Tag</li> <li>• Schweregrad der Hitzewallungen</li> <li>• Compliance:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Phytoöstrogene im Urin</li> <li>◦ Rückgabe von Muffins</li> <li>◦ Angaben über den täglichen Verzehr</li> </ul> </li> </ul>																									
Subgruppenanalysen	Nein																									
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Ja, Signifikanzlevel wurde auf 0,01 abgesenkt. Mit 30 Patienten pro Arm und mit einem $\alpha$ von 0,01 hat die Studie eine Power von 80 % um eine signifikante Interaktion zu detektieren unter der Voraussetzung, dass die Interaktion klein bis moderat ist.																									
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Statistik für demografische Variablen der Behandlungsgruppe zu Studienbeginn</li> <li>• Vergleich mittels <math>\chi^2</math> oder univariaten Analysen soweit erforderlich</li> <li>• Gesamtphytoöstrogen im Urin und Analyse der Aufnahme von Makronährstoffen über 3 Tage: 2-faktoriell wiederholende Varianzanalyse (RANOVA)</li> <li>• Einfach multivariate Varianzanalyse unter Zuhilfenahme beider experimenteller Faktoren für alle 4 MENQOL-Domänen mit sich anschließender gleichzeitiger 2-faktorieller RANOVA auf die Gesamtdomäne und jeden einzelnen Score sowie die sekundären Fragestellungen zu Hitzewallungen.</li> </ul>																									
Patientencharakteristika	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Soja</th> <th>Placebo</th> <th>Leinsamen</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (Jahre)</td> <td>53,3 <math>\pm</math> 3,1</td> <td>52,9 <math>\pm</math> 3,6</td> <td>53,2 <math>\pm</math> 2,9</td> <td>0,81</td> </tr> <tr> <td>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>26,2 <math>\pm</math> 4,3</td> <td>29,0 <math>\pm</math> 6,5</td> <td>25,7 <math>\pm</math> 4,0</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>Gewicht (kg)</td> <td>67,4 <math>\pm</math> 13,0</td> <td>77,4 <math>\pm</math> 19,1</td> <td>67,9 <math>\pm</math> 12,1</td> <td>0,01</td> </tr> <tr> <td>Größe (Meter)</td> <td>1,60 <math>\pm</math> 0,07</td> <td>1,63 <math>\pm</math> 0,05</td> <td>1,63 <math>\pm</math> 0,06</td> <td>0,12</td> </tr> </tbody> </table>		Soja	Placebo	Leinsamen	p-Wert	Alter (Jahre)	53,3 $\pm$ 3,1	52,9 $\pm$ 3,6	53,2 $\pm$ 2,9	0,81	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 $\pm$ 4,3	29,0 $\pm$ 6,5	25,7 $\pm$ 4,0	0,02	Gewicht (kg)	67,4 $\pm$ 13,0	77,4 $\pm$ 19,1	67,9 $\pm$ 12,1	0,01	Größe (Meter)	1,60 $\pm$ 0,07	1,63 $\pm$ 0,05	1,63 $\pm$ 0,06	0,12
	Soja	Placebo	Leinsamen	p-Wert																						
Alter (Jahre)	53,3 $\pm$ 3,1	52,9 $\pm$ 3,6	53,2 $\pm$ 2,9	0,81																						
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 $\pm$ 4,3	29,0 $\pm$ 6,5	25,7 $\pm$ 4,0	0,02																						
Gewicht (kg)	67,4 $\pm$ 13,0	77,4 $\pm$ 19,1	67,9 $\pm$ 12,1	0,01																						
Größe (Meter)	1,60 $\pm$ 0,07	1,63 $\pm$ 0,05	1,63 $\pm$ 0,06	0,12																						

## Lewis et al. 2006 – Fortsetzung

Patientencharakteristika	Soja	Placebo	Leinsamen	p-Wert
<i>Fortsetzung</i>				
Ausbildung > Highschool (%)	30 (90,9)	24 (72,7)	27 (81,8)	0,16
Beschäftigung				
• Aktuell	28 (38,9)	18 (25,0)	26 (36,1)	0,08
• Vergangenheit	4 (14,1)	12 (57,1)	5 (23,8)	
• Niemals	1 (16,7)	3 (50,0)	2 (33,3)	
Einkommen				
• Bis 40.000 USD	7 (23,3)	11 (37,9)	8 (24,2)	0,32
• 40.000 USD -< 80.000 USD	17 (56,7)	12 (41,4)	13 (39,4)	
• > 80.000 USD	6 (20,0)	6 (20,7)	12 (36,4)	
Ehestand				
• Verheiratet	23 (69,7)	18 (54,5)	24 (72,7)	0,13
• Verwitwet, geschieden, getrennt, nie verheiratet	10 (30,3)	15 (45,5)	9 (27,3)	
Anzahl Kinder im Haus	0,7 ± 0,9	1,2 ± 0,8	0,9 ± 0,9	
Verantwortlich für einen alternen Elternteil				
• Ja	7 (21,1)	8 (24,2)	9 (27,3)	0,85
• Im eigenen Heim	2	0	3	
Alter bei Menarche (Jahre)	12,2	12,5	12,8	0,27
Alter zur Menopause (Jahre)	50,0 ± 3,1	49,0 ± 4,9	49,6 ± 2,5	0,53
Jahre seit Menopause	3,6 ± 2,3	3,9 ± 3,5	3,6 ± 2,2	0,87
Jemals postmenopausale Hormontherapie (%)	12 (36,4)	17 (51,5)	8 (24,2)	0,72
Jemals postmenopausale Alternativtherapie (%)	22 (66,7)	19 (57,6)	16 (48,5)	0,33
Rauchen (%)				0,63
• Aktuell	4 (12,1)	1 (3,0)	4 (12,1)	
• Vergangenheit	8 (24,2)	7 (21,2)	8 (24,2)	
• Niemals	21 (63,6)	25 (75,8)	21 (63,6)	
Alkoholischen Getränke/Tag				0,58
• < 1 (%)	29 (87,9)	28 (84,8)	27 (81,8)	
• ≥ 1 (%)	4 (12,1)	5 (15,2)	6 (18,2)	
Sportliche Betätigung (%)	22 (66,7)	20 (60,6)	25 (75,8)	0,42
Selbsteinschätzung Gesundheit (%)				0,68
• Exzellent	7 (21,2)	6 (18,8)	10 (30,3)	
• Gut/sehr gut	24 (72,7)	22 (68,8)	21 (63,6)	
• Schlecht/zufriedenstellend	2 (6,1)	4 (12,5)	2 (6,1)	
Präventivmaßnahmen (%)				
• Mammografie immer	30 (90,9)	31 (93,9)	30 (90,9)	0,87
• Papanicolaou-Test letzte 2 Jahre	25 (75,8)	26 (78,8)	29 (87,9)	0,43
• Knochendichtemessung	14 (42,4)	21 (63,6)	21 (63,6)	0,13
Anzahl gescreenter Patienten	792			
Anzahl randomisierter Patienten	Gesamt: 99 • Sojamehl: 33 • Leinsamen: 33 • Placebo: 33			
Anzahl ausgewerteter Patienten	Intention-to-treat-Analyse • Soja: 31 • Leinsamen: 28 • Placebo: 28			
Lost-to-follow-up-Patienten	11 Patienten (11,1 %)			

## Lewis et al. 2006 – Fortsetzung

Patientenfluss	Drop-outs: 11 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Soja: 2; 1 Frau Ablehnung von Muffins, 1 Frau gastrointestinale Symptome</li> <li>• Leinsamen: 5; 1 Frau Ablehnung von Muffins, 1 Frau gastrointestinale Symptome, 1 Frau mit Herzproblemen, 1 Frau Umzug</li> <li>• Placebo: 4; 1 Frau Ablehnung von Muffins, 1 Frau gastrointestinale Symptome, 1 Frau Kopfschmerzen, 1 Frau unspezifizierte Krankheit durch Muffins, 1 Frau Ausschluss wegen Protokollverletzung aufgrund einer nicht-angegebenen Darm-erkrankung</li> <li>• 78 Frauen beendeten die Intention-to-treat-Studie: 9 Frauen durchliefen alle Messungen, hatten aber eine Aussetzung bei der Muffineinnahme</li> <li>• 4 Frauen aus der Sojagruppe hatten hohe Cholesterinwerte, generelle Schmerzen, gastrointestinale Symptome und die Unfähigkeit, Muffins zu schlucken</li> <li>• 1 Frau in der Leinsamengruppe wollte keine Muffins mehr essen und 1 Frau gab keinen Grund für den Austritt an</li> <li>• 2 Frauen in der Placebogruppe berichteten von keinem Behandlungseffekt und 1 Frau hatte ein allergisches Ereignis</li> </ul>			
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben			
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Mittelwert ± Standardabweichung	Soja	Placebo	Leinsamen
	MENQOL-Score			
	Gesamt			
	Woche 0	2,52 (1,22)	2,73 (1,13)	2,54 (1,04)
	Woche 4	2,17 (0,93)	2,17 (0,94)	2,14 (0,93)
	Woche 8	2,14 (0,97)	2,11 (1,19)	2,12 (1,02)
	Woche 12	2,17 (1,07)	2,16 (1,03)	1,91 (0,93)
	Woche 16	2,01 (0,85)	1,95 (1,01)	1,86 (1,02)
	Physischer Score			
	Woche 0	2,28 (1,26)	2,48 (1,32)	2,05 (1,21)
	Woche 4	1,92 (0,99)	2,02 (0,98)	1,76 (0,91)
	Woche 8	1,99 (1,02)	2,17 (1,26)	1,78 (1,09)
	Woche 12	1,93 (1,28)	2,10 (1,16)	1,61 (0,98)
	Woche 16	1,85 (1,10)	1,75 (1,15)	1,63 (1,04)
	Psychosozialer Score			
	Woche 0	2,29 (1,78)	2,54 (1,61)	2,21 (1,52)
	Woche 4	1,80 (1,40)	2,13 (1,59)	1,88 (1,13)
	Woche 8	1,75 (1,51)	2,05 (1,57)	1,91 (1,47)
	Woche 12	1,73 (1,41)	2,12 (1,73)	1,71 (1,53)
	Woche 16	1,58 (1,28)	1,87 (1,64)	1,76 (1,43)
	Sexueller Score			
	Woche 0	1,60 (2,01)	1,75 (2,37)	1,95 (1,94)
	Woche 4	1,53 (1,79)	1,15 (1,66)	1,31 (1,78)
	Woche 8	1,31 (1,50)	1,12 (1,73)	1,32 (1,69)
	Woche 12	1,47 (1,62)	1,26 (1,80)	1,19 (1,49)
	Woche 16	1,29 (1,68)	1,11 (1,79)	1,25 (1,61)
	Vasomotorischer Score			
	Woche 0	3,91 (1,31)	4,15 (1,20)	3,94 (1,31)
	Woche 4	3,44 (1,50)	3,38 (1,29)	3,62 (1,48)
	Woche 8	3,52 (1,33)	3,12 (1,53)	3,47 (1,40)
	Woche 12	3,55 (1,34)	3,14 (1,65)	3,12 (1,73)
	Woche 16	3,31 (1,28)	3,10 (1,57)	2,78 (1,66)
	Frequenz Hitzewallungen			
	Woche 0	4,08 (2,38)	4,72 (3,04)	4,66 (3,10)
	Woche 4	3,42 (2,37)	4,23 (3,41)	4,20 (2,81)
	Woche 8	3,94 (2,96)	4,05 (3,59)	3,95 (3,04)
	Woche 12	3,70 (2,75)	3,94 (3,73)	3,20 (2,21)
	Woche 16	3,37 (2,55)	3,79 (3,00)	2,60 (2,42)

**Lewis et al. 2006 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit	Soja	Placebo	Leinsamen	
<i>Fortsetzung</i>	Schweregrad der Hitzewallungen			
	Woche 0	3,06 (0,96)	3,30 (0,97)	2,89 (1,10)
	Woche 4	2,71 (1,11)	3,10 (1,18)	2,77 (1,16)
	Woche 8	3,06 (1,19)	2,89 (1,19)	2,56 (1,02)
	Woche 12	2,92 (1,08)	3,01 (1,30)	2,40 (1,12)
	Woche 16	2,88 (1,17)	2,90 (1,15)	2,34 (1,09)
	Messungen zur Phytoöstrogen Exkretion			
	Gesamt Lignans (µmol/d)			
	Woche 0	2,20 ± 1,29	1,06 ± 0,26	4,89 ± 2,51
	Woche 16	3,81 ± 0,93	2,59 ± 0,52	43,95 ± 8,8
	Gesamt Isoflavone (µmol/d)			
	Woche 0	0	0	0
	Woche 16	25,61 ± 7,15	0	0
	Gesamt Phytoöstrogen (µmol/d)			
Woche 0	2,20 ± 1,29	1,06 ± 0,26	4,89 ± 2,51	
Woche 16	29,42 ± 7,29	2,59 ± 0,52	43,95 ± 8,8	
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	K. A.			
Schlussfolgerung der Autoren	Phytoöstrogene von Soja oder Leinsamen verbessern nicht-signifikant die Lebensqualität von Frauen, die in der frühen Menopause von moderaten Menopausensyndromen betroffen sind.			
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des BMI zum Randomisierungszeitpunkt</li> <li>• Unstimmigkeiten bei Fallzahlschätzung durch Senkung des Signifikanzniveaus</li> </ul>			

Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. K. A. = Keine Angabe. MENQOL = Menopausenspezifischer Lebensqualitätsfragebogen. RANOVA = Wiederholte Varianzanalyse. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

**10.5.13 Lipovac et al. 2010**

Studienbezeichnung	RCT
Studientyp (bew.)	Prospektive randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
Evidenzniveau (bew.)	
Quelle	Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Stammler M, Imhof M. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts; <i>Maturitas</i> 65 2010:258–261.
Zeitraum der Studiendurchführung	Mai 2003 bis November 2004
Land der Studiendurchführung	Österreich
Fragestellung / Zielsetzung	Besserung von postmenopausalen depressiven Störungen und Angstzuständen nach Behandlung mit aus Rotkleeextrakt hergestellten Isoflavonen
Setting	Rekrutierung über die Krankenhausambulanz
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopause (Amenorrhoe &gt; 12 Monate)</li> <li>• ≥ 40 Jahre</li> <li>• Negativer Schwangerschaftstest</li> <li>• Einwilligung zur Teilnahme an den Kontrolluntersuchungen und Einnahme des Präparates</li> <li>• Moderate bis schwere menopausale Beschwerden (Kuppermann Index ≥ 15)</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormontherapie</li> <li>• Überempfindlichkeit für Isoflavone</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2 Gruppen: N = 109 Gruppe A (Isoflavone-Placebo): N = 50 Gruppe B (Placebo-Isoflavone): N = 59

**Lipovac et al. 2010 – Fortsetzung**

Intervention	90 Tage Therapie bzw. Placebo; 7 Tage Wash-out; crossover der Medikation; 90 Tage Placebo bzw. Therapie 2 Kapseln MF1 1RCE (80 mg Isoflavone hergestellt aus Rotklee) über 90 Tage täglich
Kontrolle	Placebogruppe
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine
Zahl der Zentren	1
Details, falls >1	
Randomisierung	Verteilung der Patienten auf 2 Gruppen (A und B); keine weiteren Angaben
Concealment	Identisches Design der Therapie- und Placebokapseln Verpackung durch externe Firma mit Kennzeichnung als Gruppe A und B
Verblindung	Für Untersucher und Patient
Studiendauer gesamt	19 Monate
Primäre Endpunkte	K. A.
Sekundäre Endpunkte	HADS/SDS zur Beurteilung, Depression und Angstzustände
Subgruppenanalysen	Keine
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.
Statistische Methodik	Intention-to-treat (SPSS) Gruppenunterschiede: nicht gepaarter Student t-Test und Chi <sup>2</sup> Intragruppenvergleich: gepaarter Student t-Test p-Werte < 0,05 als statistisch signifikant
Patientencharakteristika	Gruppe A: N = 50 Gruppe B: N = 59 Alle: N = 109 Alter in Jahren MW ± SD <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe A: 54,5 ± 6,2</li> <li>• Gruppe B: 53,7 ± 7,8</li> <li>• Alle: 53,5 ± 7,1</li> </ul> BMI MW ± SD <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe A: 24,5 ± 3,9</li> <li>• Gruppe B: 24,9 ± 3,9</li> <li>• Alle: 24,7 ± 3,9</li> </ul> Hysterektomie in % <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe A: 18,0</li> <li>• Gruppe: 13,6</li> <li>• Alle: 15,6</li> </ul> Einnahme HRT in der Anamnese in % <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe A: 58,0</li> <li>• Gruppe B: 59,3</li> <li>• Alle: 58,7</li> </ul>
Anzahl gescreenter Patienten	113
Anzahl randomisierter Patienten	113
Anzahl ausgewerteter Patienten	109
Lost-to-follow-up-Patienten	K. A.
Patientenfluss	Ausschluss von 4 Patienten nach Randomisierung wegen einer Hormontherapie
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben
Ergebnisse zur Wirksamkeit	HADS bei Basisuntersuchung/nach Placebo/nach MF1RCE (MW ± SD): Angst: 9,98 ± 4,68/8,05 ± 4,76/2,40 ± 2,53 Depression: 6,91 ± 4,02/5,23 ± 3,65/1,50 ± 2,06 HADS gesamt: 16,89 ± 8,45/13,28 ± 8,00/3,91 ± 4,26

**Lipovac et al. 2010 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit	SDS bei Basisuntersuchung/nach Placebo/nach MF1RCE (MW± SD): SDS gesamt: 12,24 ± 7,39/9,57 ± 7,01/2,37 ± 3,97
Fortsetzung	76,9%ige Reduzierung der HADS nach Therapie im Vergleich zur Basisuntersuchung (Angst 76 %, Depression 78,3 %); 80,6%ige Reduktion des SDS Nach Placebo ebenfalls signifikante Reduzierung von HADS und SDS, aber nur im Durchschnitt um 21,7 %
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	Keine
Schlussfolgerung der Autoren	Nachweis einer Effektivität von aus Rotklee hergestellten Isoflavonen bei der Reduzierung von depressiven Symptomen und Angstzuständen bei postmenopausalen Frauen
Kommentar	Studie ist Studienarm einer größeren Studie nicht unerheblicher Placeboeffekt Keine Ergebnisse bezüglich des Crossover Angaben zum Screening in der Studie zum anderen Studienarm

BMI = Body-Mass-Index. HADS = Krankenhaus-Angst-und-Depressionsskala. MF 1RCE = Isoflavonextrakt hergestellt aus Rotklee. MW = Mittelwert. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. SDS = Zung Depressionsskala.

**10.5.14 Nikander et al. 2005**

Studienbezeichnung	Doppelt verblindete randomisierte placebokontrollierte Cross-over-Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahlström T, Ylikorkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. <i>Fertil Steril.</i> 2005;83(1):137-142.
Zeitraum der Studiendurchführung	Einschluss der Patientinnen: 01.09.1999 bis 10.10.2000
Land der Studiendurchführung	Finnland
Fragestellung/Zielsetzung	Untersuchung des Effekts von isolierten Isoflavonen auf das vaginale Epithel, die Gebärmutter Schleimhaut und vaginale Trockenheit
Setting	Ambulante Klinik eines Universitätskrankenhauses
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen (FSH im Serum &gt; 30 U/L)</li> <li>• Frauen, die eine Brustkrebsoperation mehr als 6 Monate vor Studienbeginn hatten</li> </ul> Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormontherapie, Statine, natürliche Produkte mit vermutlicher östrogener Aktivität oder weitere Medikamente mit einem möglichen Effekt auf menopausale Symptome oder die Verstoffwechslung oder Absorption von Östrogenen (z. B. Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate)</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 114 mg isolierte Isoflavoide in Tablettenform                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Jede Isoflavoidtablette enthielt: Glycitein (11 mg, 58 %), Daidzein (7 mg, 36 %), Genistein (1 mg, 6 %)</li> </ul> </li> <li>• Tabletteneinnahme 3 x täglich für 3 Monate mit 1 Glas Wasser</li> </ul>
Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo in Tablettenform</li> <li>• Tabletteneinnahme 3 x täglich für 3 Monate mit 1 Glas Wasser</li> </ul>
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	–
Zahl der Zentren	1
Details, falls > 1	–
Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierung mittels Computer</li> <li>• Behandlungsregime sah vor: entweder zunächst 3 Monate Isoflavoidtabletten, dann 2 Monate Auswaschphase, dann 3 Monate Placebophase oder zuerst Placebo und anschließend Isoflavone</li> </ul>

**Nikander et al. 2005 – Fortsetzung**

Concealment	Isoflavoid- und ähnlich aussehende Placebotabletten
Verblindung	Patientinnen, Zytologe
Studiendauer gesamt	2 x 12 Monate Behandlungs- bzw. Placebophase und 2 Monate Auswaschphase
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaginale Trockenheit (Subjektive Einschätzung der vaginalen Trockenheit auf einer Skala von 0 (= keine Trockenheit) bis 3 (= schwere Trockenheit))</li> <li>• MI von vaginalem Epithel (Erhebung von Abstrichen der Vagina, Zervix und Endozervix um den Anteil von parabasalen, zwischen- und oberflächlichen Plattenzellen zu bestimmen. Der MI-Index wurde gebildet aus Summe der Prozente der oberflächlichen Zellen plus der Hälfte der Anteile der Zwischenzellen)</li> <li>• Dicke der Gebärmutter Schleimhaut, gemessen durch transvaginalen Ultraschall</li> <li>• Histologie</li> <li>• Proliferation von Östrogen- und Progesteronrezeptoren</li> <li>• Ausprägung des Ki-67-Markers in der Gebärmutter Schleimhaut</li> </ul>
Sekundäre Endpunkte	Keine Differenzierung zwischen primären und sekundären Endpunkten
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Statistik zur Beschreibung der Studienpopulation</li> <li>• Nichtparametrische Tests zur Aufdeckung von Unterschieden zwischen Werten zu Studienbeginn und Nachbehandlungswerten beim MI und der endometrischen Dicke und zum Vergleich des Effekts von Isoflavoid- und Placebogruppe</li> <li>• McNemar-Test um Änderungen im Ki-67-Status zu erheben</li> <li>• Marginaler Homogenitätstest für Änderungen von östrogenen Effekten auf die endometrische Histologie. Außerdem wurden mit diesem Test die Änderung der endometrischen Expression der Östrogen- und Progesteronrezeptoren zwischen Werten zu Studienbeginn und Nachbehandlungswerten ermittelt</li> </ul>
Patientencharakteristika	<p>Sofern nicht abweichend ausgewiesen, entsprechen die Zahlenangaben dem arithmetischen Mittelwert, der Standardabweichung und der Bereichsgröße</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (Jahre): 54 ± 6 (35–69)</li> <li>• Zeit seit Beginn der Menopause (Jahre): 5,3 ± 5,5 (0,6–27,0)</li> <li>• BMI (kg/m<sup>2</sup>): 26,3 ± 3,3 (21,2–33,6)</li> <li>• Frühere Einnahme von Hormontherapie (absolute Häufigkeit und Prozentangaben): 22 (39 %)</li> <li>• Hysterektomie in der Vorgeschichte (absolute Häufigkeit und Prozentangaben): 10 (18 %)</li> <li>• FSH (U/L): 80,6 ± 32,0 (30,9–166,5)</li> </ul> <p>Weitere Patientencharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 Frauen (11 prä- und 2 postmenopausal zum Zeitpunkt der Chemotherapie) hatten eine Chemotherapie (im Mittel 5 Jahre vor der Rekrutierung)</li> <li>• 3 nahmen Tamoxifen für einen Zeitraum von 2 Monaten bis 4 Jahre ein, hatten diese Behandlung aber zwischen 5 Monate bis zu 4 Jahren vor Studienbeginn abgesetzt</li> <li>• Keine Frau zeigte Zeichen von Metastasen während der Rekrutierungszeit</li> <li>• Alle Frauen zeigten einschränkende Hitzewallungen und andere klimakterische Symptome</li> <li>• Keine Einnahme von: Statinen, Hormontherapie, natürliche Produkte mit mutmaßlich östrogenen Aktivität, Arzneimittel, die möglicherweise eine beeinflussende Wirkung auf klimakterische Symptome, den Metabolismus oder die Absorption von Phytoöstrogenen haben könnten</li> <li>• Keine Frau hatte in der Vorgeschichte ein thrombolisches oder hepatisches Ereignis</li> <li>• 8 Frauen nahmen anihypertensive Medikation ein</li> <li>• Vor der Diagnose Brustkrebs machten 25 von 64 Frauen (39,1 %) eine Hormontherapie</li> <li>• 13 der 64 Frauen hatten in der Vorgeschichte eine Hysterektomie aus gutartigen Gründen, 4 von diesen wurden die Eierstöcke beidseits entfernt</li> </ul>
Anzahl gescreenter Patienten	64

**Nikander et al. 2005 – Fortsetzung**

Anzahl randomisierter Patienten	62; Isoflavone: 32, Placebo: 30
Anzahl ausgewerteter Patienten	56
Lost-to-follow-up-Patienten	6
Patientenfluss	<p>Patientinnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 64 Frauen wurden gescreent <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 2 wurden ausgeschlossen, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1, weil ihr Serum FSH-Level &lt; 30 U/L war</li> <li>– 1, weil sie Antibiotika innerhalb der vergangenen 3 Monate eingenommen hatte</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 62 konnten in Randomisierung eingeschlossen werden: 32 Frauen begannen mit Isoflavoiden, 30 mit Placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 6 Frauen brachen während des ersten Behandlungsregimes die Teilnahme ab, davon <ul style="list-style-type: none"> <li>– 4 aus der Isoflavoidgruppe (2 wegen Bauchschmerzen, 1 aus persönlichen Gründen, 1 wegen wiederauftretendem Brustkrebs)</li> <li>– 2 aus der Placebogruppe (1 wegen fehlender Effektivität, 1 aufgrund vaginaler Blutungen)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• 56 Frauen beendeten die Studie</li> </ul> <p>Anzahl der Gewebeproben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei 29 von 46 nicht hysterektomierten Patientinnen waren Biopsien zu Studienbeginn vorhanden <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Bei 27 von 29 waren Gewebeproben zu allen Messzeitpunkten vorhanden</li> <li>◦ Bei 17 Patientinnen waren keine Biopsien verfügbar, weil <ul style="list-style-type: none"> <li>Zu geringe Menge an Gewebe in der Probe (n = 8)</li> <li>Intolerable Schmerzen (n = 3)</li> <li>Uterine zervikale Stenose (n = 5)</li> <li>Vaginale Stenose (n = 1)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
Vergleichbarkeit der Gruppen	Durch Cross-over-Design gegeben
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Compliance:</p> <p>Einnahme der Studienmedikation wurde zum einen nachvollzogen anhand von Einträgen in das Studientagebuch der Teilnehmenden und Analysen im Serum)</p> <p>Vaginale Trockenheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Verbesserung der vaginalen Trockenheit durch die Einnahme von isolierten Isoflavoiden <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Score zu Studienbeginn: <math>1,7 \pm 1,0</math></li> <li>◦ Nach 3 Monaten: <math>1,6 \pm 1,1</math></li> <li>◦ Änderung: <math>-0,06 \pm 0,9</math> (<math>p = 0,327</math>)</li> </ul> </li> </ul> <p>MI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isoflavoide haben keinen Effekt auf MI-Werte, aber Reduktion von MI-Werten während der Placebophase (<math>-5,6 \pm 17,2</math> (<math>p = 0,031</math>))</li> <li>• Die Unterschiede in den Änderungen der MI-Werte während der Isoflavoid- und Placeboregime erzielen keine statistische Signifikanz (<math>p = 0,307</math>)</li> </ul> <p>Histologisch untersuchte Variablen in Bezug auf die Gebärmutter Schleimhaut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Änderungen festgestellt</li> </ul>
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Frauen hatten spärliche Blutungen ausschließlich während der Isoflavoidbehandlung</li> <li>• 3 hatten Blutungen während der Isoflavoid- und Placebobehandlung</li> <li>• Keine Frau berichtete von Blutungen ausschließlich während der Placebophase</li> </ul>
Schlussfolgerung der Autoren	Die tägliche Einnahme von 114 mg isolierter Isoflavone über einen Zeitraum von 3 Monaten bei Frauen mit Brustkrebs in der Vorgeschichte hat keinen Effekt auf das subjektive Empfinden der vaginalen Trockenheit oder auf die objektiven Variablen in Bezug auf die Vagina oder die Gebärmutter Schleimhaut
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Autoren merken an, dass 3 Frauen in der Vorgeschichte Tamoxifen eingenommen hatten, was zu einem Ansteigen von Gebärmutter Schleimhaut bezogener Proliferation führen kann. Da aber die Behandlung mit Tamoxifen zeitig vor Studienbeginn abgebrochen wurde, schließen die Autoren einen diesbezüglichen Effekt während des Studienzeitraums aus.</li> </ul>

**Nikander et al. 2005 – Fortsetzung**

Kommentar  <i>Fortsetzung</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Autoren gaben an, dass, sofern es einen Effekt von Isoflavonen geben würde, die verabreichte Menge, als auch der Studienzeitraum, ausreichen würden (Evidenz aus der Literatur), um diesen zu entdecken</li> <li>• K. A. zur Verblindung von Forschern/Studienpersonal</li> <li>• Vergleichbarkeit der Studienteilnehmenden: durch Cross-over-Design ist Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben, aber Spannweite einzelner Variablen der Populationscharakteristika groß (beispielsweise Alter der Studienteilnehmenden von 35 bis 69 Jahren)</li> <li>• K. A. zu Fallzahlplanung</li> <li>• Kleine Fallzahl (v. a. in Bezug auf die Gewebeuntersuchungen)</li> <li>• Keine Nennung der durchgeführten nicht-parametrischen Tests</li> <li>• Ein- und Ausschlusskriterien nicht klar strukturiert aufgelistet</li> </ul>
-------------------------------------	---

Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. K. A. = Keine Angabe. MI = Maturationsindex. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

**10.5.15 Osmer et al. 2005**

Studienbezeichnung	Randomisierte, multizentrische, doppelverblindete klinische Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke von Zepelin, HH. Efficacy and Safety of Isopropanolic Black Cohosh Extract for Climacteric Symptoms. <i>Obstet Gynecol.</i> 2005;105(5 Pt 1):1074-1083.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	Deutschland
Fragestellung/Zielsetzung	Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von isopropanolischem Traubensilberkerzenextrakt, im Vergleich zu einem Placebo, bei der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden
Setting	Rekrutierung aus dem Bestand des Routinepatienten von Arztpraxen
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausale Frauen (Intervall von <math>\geq 12</math> Monaten seit der letzten regulären Menstruation oder ein Intervall von <math>\geq 6</math> Monaten seit der vergangenen regulären Menstruation bei gleichzeitigem Vorliegen einer Konzentration des FSH <math>\geq 50</math> U/L)</li> <li>• Mindestens 45 Jahre</li> <li>• Klimakterische Beschwerden definiert als MRS <math>\geq 0,4</math> bei mindestens 3 Items</li> <li>• (Anmerkung: MRS ist ein Messinstrument zur Bestimmung der Intensität klimakterischer Symptome. Abgefragt werden 10 Items, wobei jedes Wertebereich von 0 (keine Beschwerden) bis 1 (schwere Symptome) aufweist. Bestimmbar ist ein Globalwert, aber auch die 4 Unterkategorien (Hitzewallung, Psyche, Körper und Atrophie)</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI <math>&gt; 28</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Tumorerkrankung</li> <li>• Krankheiten, die sich störend auf die Erhebung klimakterischer Beschwerden auswirken könnten</li> <li>• Drogen-, Medikamentenmissbrauch</li> <li>• Teilnahme an anderer klinischer Studie innerhalb der vergangenen 180 Tage</li> <li>• 4 Wochen vor Studienbeginn (und während der Studie) durfte keine Hormonersatztherapie erfolgt sein/erfolgen</li> <li>• 1 Woche vor Studienbeginn (und während der Studie) waren weiterhin nicht erlaubt: nicht-hormonale klimakterische Arzneimittel (inklusive homöopathische Wirkstoffe und Nahrungsergänzungsmittel (z. B. Soja, Rotklee), Antiepileptika, Psycholeptika, Psychoanaleptika inklusive Phytotherapeutika</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,5 mg isopropanolischer Extrakt der Traubensilberkerze (entspricht 20 mg Wurzelbestandteil) in Form von Remifemin als Tablette</li> <li>• Einnahme erfolgt 2 x täglich</li> </ul>

**Osmers et al. 2005 – Fortsetzung**

Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (entspricht der aktiven Medikation, nur ohne den Wirkstoff der Traubensilberkerze)</li> <li>• Einnahme erfolgt 2 x täglich</li> </ul>		
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Nein		
Zahl der Zentren	24		
Details, falls > 1	Gynäkologische Privatpraxen oder Privatpraxen mit gynäkologischer Erfahrung		
Randomisierung	Die Medikation wurde vornummeriert anhand einer 1: 1 Randomisierungsblockgröße von 4. Neue Patientinnen sollten, je Studienzentrum, die nächst mögliche Nummer in einer aufsteigenden Folge nehmen.		
Concealment	K. A.		
Verblindung	Ja, Patientinnen Auflösung der Verblindung nachdem Datensatz bereinigt und geschlossen worden war		
Studiendauer gesamt	12 Wochen Untersuchungen zu Studienbeginn, nach 4 und 12 Wochen		
Primäre Endpunkte	Änderung des mittleren Werts der MRS zu Studienbeginn		
Sekundäre Endpunkte	Änderungen im Subscore der MRS und Nebenwirkungen		
Subgruppenanalysen	Zeitraum des Einsetzens des Klimakteriums		
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Etwa 300 Patientinnen sollten sich gleichmäßig über die Behandlungs- und Placebogruppe verteilen (etwa 8 bis 40 Patientinnen je Zentrum). Es wurde ein $\alpha$ von 0,05, ein $\beta$ von 0,20, Drop-outs von 13 % und ein standardisierter Behandlungsunterschied von 0,35 angenommen.		
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwerte und Standardabweichungen zur Beschreibung der Patientencharakteristika</li> <li>• <math>\chi^2</math>-Test, Wilcoxon-Test und Analyse der Kovarianz zum Vergleich der Studiengruppen und der Nebenwirkungen</li> <li>• Sicherheitsanalyse zu Drop-outs</li> <li>• Lineare Regression zur Modellierung der Veränderungen durch die Medikation in Bezug zu Werten bei Studienbeginn</li> <li>• ITT-Analyse</li> <li>• Umgang mit fehlenden Werten: LOCF</li> </ul>		
Patientencharakteristika	Sofern nicht abweichend ausgewiesen, entsprechen die Zahlenangaben dem arithmetischen Mittel und der Standardabweichung)		
		Remifemin	Placebo
	Alter (Jahre) (Median)	53	54
	Alter (Jahre)	54 $\pm$ 6	55 $\pm$ 6
	BMI	25,5 $\pm$ 3,0	24,9 $\pm$ 2,7
	Alter bei Menarche (Jahre)	13,5 $\pm$ 1,5	13,3 $\pm$ 1,4
	Alter bei Beschwerdebeginn (Jahre)	48 $\pm$ 5	49 $\pm$ 6
	Schwangerschaften (Median)	2	2
	Zufriedenheit mit der Partnerschaft (% „ja“)	84	76
	Hysterektomie (% „ja“)	33	39
	Hitzewallungen pro Woche (Median)	28	28
	Dauer klimakterischer Beschwerden (Median)	4,4	5,1
	MRS	0,35 $\pm$ 0,12	0,35 $\pm$ 0,12
FSH (Median) (U/L)	60	60	
HT in den letzten 3 Monaten (%)	20	19	
Anzahl gescreenter Patienten	309		
Anzahl randomisierter Patienten	304; Behandlung: 153, Placebo: 151		
Anzahl ausgewerteter Patienten	ITT: Behandlung: 145, Placebo: 141 Per protocol: Behandlung: 136, Placebo: 136		
Lost to follow up Patienten	ITT: Behandlung: 8, Placebo: 10 Per protocol: Behandlung: 17, Placebo: 15		

**Osmers et al. 2005 – Fortsetzung**

<p>Patientenfluss</p>	<p>Sicherheitsanalyse des Sets der Behandlungsgruppe: 8 Drop-outs (Mehrfachantworten waren möglich)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen: 7</li> <li>• Nicht-ausreichende Wirksamkeit: 7</li> <li>• Widerruf der Einwilligung: 1</li> <li>• Nicht-Compliance: 3</li> </ul> <p>→ Bedeutende Abbrüche während der Behandlungsphase aus dem ITT-Set: 9</p> <p>Sicherheitsanalyse des Sets der Placebogruppe: 10 Drop-outs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen: 6</li> <li>• Nicht-ausreichende Wirksamkeit: 12</li> <li>• Merklicher Protokollbruch: 2</li> <li>• Widerruf der Einwilligung: 2</li> <li>• Nicht-Compliance: 2</li> </ul> <p>→ Bedeutende Abbrüche während der Behandlungsphase aus dem ITT-Set: 5</p>
<p>Vergleichbarkeit der Gruppen</p>	<p>Unterscheiden sich hinsichtlich der Charakteristika zu Studienbeginn nicht</p>
<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<p>Compliance: 91,3 % der Patientinnen in der Behandlungs- und 91,8 % der Patientinnen aus der Placebogruppe nahmen die Studienmedikation ein (p = 0,923)</p> <p>Ergebnisse des globalen MRS-Scores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isopropanolische Traubenfingerkerze ist effektiver als das Placebo (p &lt; 0,001) mit einer Effektgröße von 0,03 zu 0,05 MRS-Einheiten</li> <li>• Die Effektivität hängt von der Zeit des Symptombeginns (P &lt; 0,014) ab: Frauen in der frühen klimakterischen Phase profitieren deutlicher von der Behandlung als in der späteren Phase</li> <li>• Die Effektivität hängt von dem Level der FSH (P &lt; 0,011) ab: Statistisch relevanter Anstieg in den Behandlungsunterschieden mit sinkendem FSH-Level zu Studienbeginn</li> </ul> <p>Unterkategorien der MRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysen des MRS-Subscores zeigen, dass Werte auf den Skalen der Bereiche Hitzewallungen (p = 0,007), Atrophie (p = 0,012) und Psyche (p = 0,19) statistisch signifikant in der Behandlungsgruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe, sinken</li> <li>• Kein relevanter Behandlungseffekt für den MRS-Subscore</li> <li>• „Körper“ feststellbar</li> </ul> <p>Unterschiede in Bezug auf Laborparameter und Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein klinisch relevanter Unterschied (zu Studienbeginn und nach der Studie) zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Laborparameter</li> <li>• Keine relevanten Unterschiede in den Gruppen in Bezug auf Nebenwirkungen und Erträglichkeit</li> </ul>
<p>Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</p>	<p>Inzidenz von unerwünschten Ereignissen: Anzahl (%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zahl der Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 153</li> <li>◦ Placebo: 151</li> </ul> </li> <li>• Irgendwelche Symptome (p = 0,771) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 50 (32,7)</li> <li>◦ Placebo: 47 (31,1)</li> </ul> </li> <li>• Blut- und Lymphsystemerkrankungen (p = 0,993) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 1 (0,7)</li> <li>◦ Placebo: 1 (0,7)</li> </ul> </li> <li>• Kardiale Erkrankungen (p = 0,159) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 2 (1,3)</li> <li>◦ Placebo: 0</li> </ul> </li> <li>• Ohr- und Labyrinthstörungen (p = 0,313) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 0</li> <li>◦ Placebo: 1 (0,7)</li> </ul> </li> <li>• Gastrointestinale Störungen (p = 0,811) <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 8 (5,2)</li> <li>◦ Placebo: 7 (4,6)</li> </ul> </li> </ul>

**Osmers et al. 2005 – Fortsetzung**

<p>Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</p> <p><i>Fortsetzung</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeine Störungen (p = 0,993)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 1 (0,7)</li> <li>◦ Placebo: 1 (0,7)</li> </ul> </li> <li>• Infektionen (p = 0,246)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 13 (8,5)</li> <li>◦ Placebo: 19 (12,6)</li> </ul> </li> <li>• Verletzungen, Vergiftung, und arbeitstechnische Komplikationen (p = 0,159)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 2 (1,3)</li> <li>◦ Placebo: 0</li> </ul> </li> <li>• Untersuchung (p = 0,776)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 6 (3,9)</li> <li>◦ Placebo: 5 (3,3)</li> </ul> </li> <li>• Metabolische und ernährungsbedingte Störungen (p = 0,159)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 2 (1,3)</li> <li>◦ Placebo: 0</li> </ul> </li> <li>• Muskuloskeletale und Bindegewebsstörungen (p = 0,313)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 15 (9,8)</li> <li>◦ Placebo: 10 (6,6)</li> </ul> </li> <li>• Das Nervensystem betreffende Störungen (p = 0,720)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 4 (2,6)</li> <li>◦ Placebo: 5 (3,3)</li> </ul> </li> <li>• Psychiatrische Störungen (p = 0,244)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 2 (1,3)</li> <li>◦ Placebo: 5 (3,3)</li> </ul> </li> <li>• Nieren- und Harnwegserkrankungen (p = 0,320)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 1 (0,7)</li> <li>◦ Placebo: 0</li> </ul> </li> <li>• Reproduktives System und Brusterkrankungen (p = 0,985)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 4 (2,6)</li> <li>◦ Placebo: 4 (2,6)</li> </ul> </li> <li>• Respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen (p = 0,313)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 0</li> <li>◦ Placebo: 1 (0,7)</li> </ul> </li> <li>• Störungen der Haut und des Unterhautbindegewebes (p = 0,987)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 3 (2,0)</li> <li>◦ Placebo: 3 (2,0)</li> </ul> </li> <li>• Vaskuläre Störungen (p = 0,993)             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Remifemin: 1 (0,7)</li> <li>◦ Placebo: 1 (0,7)</li> </ul> </li> </ul>
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Der isopropanolische Extrakt der Traubensilberkerzenwurzel ist ein effektives Mittel zur Verminderung klimakterischer Symptome, vor allem bei Frauen in einem Frühstadium des Klimakteriums</p>
<p>Kommentar</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K. A., nach welchem Prinzip Patientinnen aus den Arztpraxen ausgewählt wurden</li> <li>• Evtl. Selektionsbias, da Rekrutierung in Privatpraxen</li> </ul>

Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. HT = Hormontherapie. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. LOCF = Der letzte von einem Patienten vorliegende Wert wird für die Auswertung verwendet. MRS = Menopause Ratingskala. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

**10.5.16 van der Sluijs et al. 2009**

<p>Studienbezeichnung</p>	<p>Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, im Parallelgruppendesign durchgeführte klinische Studie</p>
<p>Studientyp (bew.)</p>	<p>RCT</p>
<p>Evidenzniveau (bew.)</p>	<p>1b</p>
<p>Quelle</p>	<p>van der Sluijs CP, Bensoussan A, Chang S, Baber R. A randomized placebo-controlled trial on the effectiveness of an herbal formula to alleviate menopausal vasomotor symptoms. Menopause 2009; 16: 336-444.</p>
<p>Zeitraum der Studiendurchführung</p>	<p>September 2004–Oktober 2005</p>

## van der Sluijs et al. 2009 – Fortsetzung

Land der Studiendurchführung	Australien
Fragestellung/Zielsetzung	Bewertung der Effektivität industriell hergestellter Kräuter zur Erleichterung von menopausalen vasomotorischen Symptomen, gemessen an der Reduktion der Anzahl und der Schwere von vasomotorischen Episoden (Hitzewallungen) sowie der Verbesserung der Lebensqualität
Setting	Rekrutierung über Werbung in Zeitschriften, Fernsehen und Radio, Zuweisung von Liverpool Health Service und Krankenhäusern Alle Kontrolluntersuchungen wurden durch einen TCM-Arzt durchgeführt (Chinese Medicine Clinical Research Centre oder zwei private Kliniken für chinesische Medizin)
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen zwischen 45–65 Jahren mit Amenorrhoe seit <math>\geq 12</math> Monaten</li> <li>• Durchschnittlich 5 Episoden an vasomotorischen Symptomen pro Tag (ca. 35 pro Woche) unabhängig vom Schweregrad</li> <li>• FSH-Level <math>\geq 40</math> mIU/mL</li> <li>• Östradiol-Level <math>\leq 80</math> pg/mL</li> <li>• Normales Blutbild und normale Leber- und Nierenfunktionstests innerhalb der letzten 6 Monate</li> <li>• BMI <math>\leq 30</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Kein Einsatz von Hormontherapie oder komplementärer und alternativer Therapie zur Behandlung postmenopausaler Symptome während der letzten 2 Monate vor Studienbeginn</li> </ul> Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht-diagnostizierte Vaginalblutungen</li> <li>• Zustand nach Karzinom, besonders Mammakarzinom oder östrogenabhängige Tumoren</li> <li>• Gebrauch von Kortikosteroiden oder Antikoagulantia</li> <li>• Unkontrollierte und/oder diagnostizierte andere Erkrankung, die die Studienbehandlung beeinflussen könnten, z. B. Diabetes mellitus, der einer medizinischen Behandlung bedarf und hepatische und renale Dysfunktionen</li> <li>• Unkontrollierter oder unbehandelter Bluthochdruck (definiert als systolischer Blutdruck <math>&gt; 160</math> mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck <math>&gt; 100</math> mm Hg)</li> <li>• Unkontrollierte psychiatrische Erkrankungen</li> <li>• Jede andere Erkrankung, die nach Einschätzung des Untersuchers den Teilnehmer als ungeeignet für die Studie erscheinen lässt</li> </ul>
Anzahl Gruppen	2 Gruppen Kräutergruppe: N = 46 Placebogruppe: N = 46
Intervention	Verabreichung einer Kräutermischung, die aus 2 traditionellen chinesischen Kräutermischungen besteht: <i>Er xian tang</i> und <i>Zhi bai di huang wan</i> in Tablettenform (enthält <i>Cimicifuga</i> )
Kontrolle	Placebotabletten, die im Aussehen, Geschmack und Geruch den Kräutertabletten gleichen und aus Kalzium- und Magnesiumsalzen, Zellulose, Farbstoffen und Lakritzaroma bestanden
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	–
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls > 1	–
Randomisierung	Computergenerierte Blockrandomisierung
Concealment	Ja
Verblindung	Verblindung der Teilnehmer, Ärzte und der Statistiker
Studiendauer gesamt	4 Wochen Einführungsphase 16 Wochen Behandlung 8 Wochen Follow-up nach Therapieende

## van der Sluijs et al. 2009 – Fortsetzung

Primäre Endpunkte	Reduktion der Anzahl und der Schwere von vasomotorischen Episoden (Hitzewallungen) Schweregrad der Hitzewallungen nach: mild = 1; moderat = 2; ernst = 3; sehr ernst = 4, multipliziert mit der täglichen Anzahl der Hitzewallungen, die diesem Schweregrad entsprachen. Die resultierenden Scores wurden zu einem Gesamtscore pro Tag summiert. Diese wurden dann für 14 Tage vor Konsultation zu Studienbeginn, nach Behandlung und zum Follow-up gemittelt.					
Sekundäre Endpunkte	Verbesserung der Lebensqualität anhand von 2 Lebensqualitätsskalen: Greene Klimakteriumskala HFRDI-Skala Kontrolle der Compliance durch Zählung der nicht-eingenommenen Tabletten					
Subgruppenanalysen	Nein					
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Die Fallzahlplanung basiert auf dem primären Endpunkt. Um einen Unterschied von 3 Hitzewallungen pro 24 Stunden mit einer SD von 5 zu detektieren, wird eine Fallzahl von 31 Frauen pro Gruppe benötigt mit einer Annahme von 90 % Power und einem Signifikanzlevel von 0,05. Unter Beachtung einer Drop-out-Rate von 30 %, wurden pro Gruppe 45 Frauen rekrutiert.					
Statistische Methodik	Charakteristika zu Studienbeginn als MW mit SD Zwischengruppenvergleiche der demografischen Variablen: unpaired t-Test für kontinuierliche Variablen oder $\chi^2$ -Tests für kategoriale Variablen ANCOVA mit Wert zu Studienbeginn als Kovariable für Veränderungen zwischen Studienbeginn zur Postbehandlung und zwischen Studienbeginn bis zum Follow-up für primäre und sekundäre Endpunkte ITT (für alle randomisierten Teilnehmer, die mind. 1 Messwert hatten und nicht gegen das Protokoll verstoßen haben) und PPA-Analyse (lediglich die Teilnehmer, die keine ernstesten Protokollverletzungen aufzeigten) Aufzeichnung der Frequenz und der Schwere der Hitzewallungen über 14 Tage vor Konsultation, um Mittelwerte für den Hitzewallungsscore zu bestimmen LOCF für fehlende Werte Reduzierung im Score zu den Hitzewallungen und in der Lebensqualitätsskala wurden als negative Werte ausgewiesen (Indikator für Verbesserung der Symptome gegenüber Studienbeginn) und positive Werte (Verschlechterung der Symptome gegenüber Studienbeginn) Statistische Signifikanz : $p < 0,05$					
Patientencharakteristika		Kräuter	(n, variiert)	Placebo	(n, variiert)	P-Wert
		MW	SD	MW	SD	
	Alter (Jahre)	56	4,78	56	3,59	0,92
	Ehestand, n (%)					
	Partner	34	73,9	32	69,6	0,64
	Kein Partner	12	26,1	14	30,4	
	BMI, kg/m <sup>2</sup>	25	3,64	26	4,20	0,32
	Hormontherapie in der Anamnese n (%)	26	56,5	24	52,2	0,52
	Komplementäre Medizin in der Anamnese n (%)	28	60,9	26	56,5	0,52
	Dauer von Hitzewallungen, Monate	55	45,10	59	45,13	0,70
	Länge der Amenorrhoe, Monate	69	78,58	69	59,60	1,00
	Hysterektomie, n (%)	10	22,2	7	15,2	0,39
	Effektgrößen bei Studienbeginn					
	Täglicher Hitzewallungsscore	17,91	8,69	17,10	11,91	0,71
	Tägliche Hitzewallungsfrequenz	9,15	3,50	9,38	4,51	0,77
	Lebensqualitätsskalen					
	Gesamt Greeneskalascore	19,93	10,08	18,52	7,97	0,46

van der Sluijs et al. 2009 – Fortsetzung

Patientencharakteristika	Kräuter MW	(n, variiert) SD	Placebo MW	(n, variiert) SD	P-Wert
<i>Fortsetzung</i>					
Greene Skalamänen					
Psychologisch	9,98	5,84	8,80	5,11	0,31
Angst	5,60	3,07	4,93	2,69	0,27
Depression	4,39	3,31	3,87	2,88	0,42
Somatisch	4,65	3,91	3,93	2,86	0,32
Vasomotorisch	4,00	1,23	4,30	1,33	0,26
Sex	1,45	1,02	1,48	1,13	0,92
Gesamt HFRDI-Skalascore	38,43	19,91	37,85	17,19	0,46
Anzahl gescreenter Patienten	Gesamt: N = 413				
Anzahl randomisierter Patienten	Gesamt: N = 93 Placebo: N = 46 Kräuter: N = 47 Inkonsistente Angaben in Tabellen, Flow-chart und Fließtext				
Anzahl ausgewerteter Patienten	ITT: Placebo: N = 46, Kräuter: N = 46 PP: Placebo: N = 40, Kräuter: N = 36 Analyse der Hitzewallungen: Kräuter: N = 45 (1 Teilnehmerin hatte keine korrekte Dokumentation ihrer Symptome), Placebo: N = 46				
Lost-to-follow-up-Patienten	Placebo: N = 2 Kräuter: N = 3				
Patientenfluss	Studienabbrecher: Placebo: N = 6, davon Lost-tofollow-up N = 2, Nebenwirkungen N = 2 und schlechte Compliance N = 2 Kräuter: N = 10, davon Lost-tofollow-up N = 3 und schlechte Compliance N = 7				
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben				
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Primärer Endpunkt: Änderungen zwischen Studienbeginn bis zum Studienende in der täglichen Anzahl der Hitzewallungen und dem Score für ITT und PP				
	Kräuter MW (SE)	Placebo MW (SE)	Unterschied vs. Placebo MW (95 % KI)		p-Wert
ITT-Analyse					
Frequenz der Hitzewallungen	-2,29 (0,66)	-2,81 (0,53)	0,52 (-1,15 bis 2,20)		0,54
Schweregradscore der Hitzewallungen	-4,31 (1,66)	-5,15 (1,19)	0,84 (-3,21 bis 4,89)		0,68
PP-Analyse					
Frequenz der Hitzewallungen	-2,09 (0,74)	-3,04 (0,59)	0,94 (-0,92 bis 2,81)		0,31
Schweregradscore der Hitzewallungen	-4,05 (1,86)	-5,68 (1,34)	1,63 (-2,88 bis 6,13)		0,47
Sekundäre Endpunkte	Änderungen zwischen Studienbeginn bis zum Studienende in den Scores der Lebensqualität für ITT				
	Kräuter MW (SE) N = 46	Placebo MW (SE) N = 46	Unterschied MW (95 % KI)		p-Wert
Greene Skala					
Psychologisch	-0,74 (0,67)	-1,98 (0,73)	1,24 (-0,73 bis 3,21)		0,21
Angst	-0,48 (0,39)	-1,17 (0,36)	0,70 (-0,36 bis 1,75)		0,19
Depression	-0,30 (0,35)	-0,80 (0,43)	0,51 (-0,59 bis 1,61)		0,36
Somatisch	-0,87 (0,35)	-0,46 (0,41)	-0,41 (-1,48 bis 0,66)		0,45
Vasomotorisch	-0,77 (0,24)	-0,87 (0,22)	0,10 (-0,54 bis 0,75)		0,75
Sex	-0,19 (0,10)	-0,15 (0,16)	-0,04 (-0,41 bis 0,34)		0,83
Gesamtwert	-2,40 (1,03)	-3,46 (1,17)	1,06 (-2,05 bis 4,16)		0,50
HFRDI-Gesamtwert	-10,09 (3,09)	-11,67 (2,67)	1,59 (-6,52 bis 9,70)		0,70

## van der Sluijs et al. 2009 – Fortsetzung

Ergebnisse zur Wirksamkeit	Änderungen von Studienbeginn bis zum Studienende in den Scores der Lebensqualität für PP				
	Kräuter MW (SE)	Placebo MW (SE)	Unterschied MW (95 % KI)	p-Wert	
<i>Fortsetzung</i>					
	Greene Skala				
	Psychologisch	-1,06 (0,83)	-1,72 (0,75)	0,67 (-1,56 bis 2,90)	0,55
	Angst	-0,60 (0,50)	-1,10 (0,39)	0,50 (-0,74 bis 1,74)	0,42
	Depression	-0,50 (0,42)	-0,62 (0,44)	0,12 (-1,10 bis 1,35)	0,84
	Somatisch	-0,97 (0,38)	-0,35 (0,46)	-0,62 (-1,82 bis 0,57)	0,30
	Vasomotorisch	-0,86 (0,29)	-0,87 (0,24)	0,01 (-0,74 bis 0,76)	0,97
	Sex	-0,11 (0,11)	-0,15 (0,19)	0,04 (-0,40 bis 0,47)	0,86
	Gesamtwert	-2,77 (1,20)	-3,10 (1,24)	0,33 (-3,12 bis 3,78)	0,85
	HFRDI-Wert	-10,86 (3,44)	-11,82 (2,91)	0,96 (-7,97 bis 9,90)	0,83
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 % der Placebogruppe berichteten über NW</li> <li>• 57 % der Kräutergruppe berichteten über NW</li> <li>• p = nicht signifikant</li> <li>• Kräutergruppe</li> <li>• Kopfschmerzen als häufigste NW (p = 0,075)</li> <li>• Gastrointestinale Beschwerden als zweithäufigste NW</li> <li>• Alle NW waren mild bzw. moderat im Schweregrad und benötigten keine medizinische Behandlung.</li> <li>• Leber- und Nierenwerte nach 8 Wochen nicht abnorm</li> <li>• 3 Patienten beendeten die Studie aufgrund von NW.</li> <li>• 2 Patienten der Placebogruppe beendeten die Einnahme aufgrund von Kopfschmerzen, abdominellen Blähungen, Verstopfung und Dehydratation. Nach einigen Tagen verschwanden die Symptome.</li> <li>• 1 Patient der Kräutergruppe berichtete über Kopfschmerzen, Übelkeit, extreme Schweißsekretion und sporadische Schmerzen in Armen und Beinen. Er wünschte keine Weiterbehandlung in der Studie.</li> </ul>				
Schlussfolgerung der Autoren	Kein Nachweis einer größeren Effektivität als Placebo von chinesischen Kräutern im Vergleich zu Placebo bei der Reduzierung der Frequenz und des Schweregrads von Hitzewallungen sowie in der Verbesserung der Lebensqualität von postmenopausalen Frauen.				
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verabreichung chinesischer Kräuter ohne TCM-Konzept</li> <li>• Test einer Fertigmischung und keiner Substanz</li> <li>• Inkonsistenzen im Text bezüglich Lost-to-follow-up-Zahlen</li> </ul>				

ANCOVA = Kovarianzanalyse. Bew. = Bewertet. BMI = Body-Mass-Index. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. HFRDI = Hot Flash Related Daily Interference Skala. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. LOCF = Der letzte von einem Patienten vorliegende Wert wird für die Auswertung verwendet. MW = Mittelwert. NW = Nebenwirkung. PP = Per Protocol. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. SE = Standardfehler. TCM = Traditionelle chinesische Medizin.

## 10.5.17 Welty et al. 2007

Studienbezeichnung	Randomisierte, kontrollierte, Cross-over-Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	1b
Quelle	Welty FK, Lee KS, Lew NS, Nasca M, Zhou JR. The Association between Soy Nut Consumption and Decreased Menopausal Symptoms. Journal of Women's Health 2007; 16(3):361-369.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	K. A., vermutlich USA
Fragestellung/Zielsetzung	Effekt von gerösteten Sojabohnen auf Hitzewallungen bei menopausalen Symptomen
Setting	K. A.

**Welty et al. 2007 – Fortsetzung**

Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen mit ausbleibender Regelblutung seit mind. 12 Monaten oder irregulärer Periode und Hitzewallungen</li> </ul> Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gegenwärtige Raucherin oder Raucherinnen im Jahr vor Einschluss</li> <li>• Koronare arterielle Erkrankung</li> <li>• Periphere arterielle Erkrankung</li> <li>• Zerebrovaskuläre Erkrankung</li> <li>• Bekannter Diabetes oder Nüchtern glukose <math>\geq 126</math> mg/dL</li> <li>• Zustand nach Mammakarzinom</li> <li>• Nüchterntriglyceride <math>&gt; 400</math> mg/dL</li> <li>• Systolisches RR <math>\geq 165</math> oder diastolisches RR <math>\geq 100</math> mm HG oder beides</li> <li>• Unbehandelte Schilddrüsenunterfunktion</li> <li>• Systemische oder endokrine Fettstoffwechselerkrankung</li> <li>• <math>&gt; 21</math> alkoholische Getränke pro Woche</li> </ul> Alle fettstoffwechsellenkenden Medikamente, Hormontherapien für Osteoporose und Sojaprodukte wurden 2 Monate vor Studieneinschluss abgesetzt.
Anzahl Gruppen	Nach 4 wöchiger Run-in-Phase mit TLC – Randomisierung in 2 Gruppen Sojanüsse-Gruppe: Diät (TLC) plus Sojanüsse Kontrollgruppe: weiterführende TLC-Diät
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TLC: bestehend aus 30 % Energie durch Fett (<math>\leq 7</math> % gesättigtes Fett, 12 % 1-fach ungesättigte Fettsäuren und 11 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren), 15 % Proteine, 55 % Kohlenhydrate, <math>&lt; 200</math> mg Cholesterin/Tag, 1.200 mg Kalzium, 2-mal fettreichen Fisch als Mahlzeit pro Woche.</li> <li>• Patientinnen mit Bluthochdruck wurden angehalten ihren Salzkonsum auf <math>&lt; 2</math> g täglich zu senken.</li> <li>• Gabe von Kalziumcarbonate supplementär bei suboptimaler Diät</li> <li>• Zusätzlich tägliche Zugabe von einer halben Tasse vorverpackten gerösteten Sojabohnen (bezeichnet als Sojanüsse) der Firma Genisoy, Fairfield, CA (beinhaltet 25 g Sojaprotein und 101 mg Aglycone Isoflavone: 61 mg Genistein, 30 mg Daidzein, 10 mg Glycitein) verteilt auf 3–4 Portionen während des Tages.</li> </ul>
Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TLC: bestehend aus 30 % Energie durch Fett (<math>\leq 7</math> % gesättigtes Fett, 12 % 1-fach ungesättigte Fettsäuren und 11 % mehrfach ungesättigte Fettsäuren), 15 % Proteine, 55 % Kohlenhydrate, <math>&lt; 200</math> mg Cholesterin/Tag, 1.200 mg Kalzium, 2-mal fettreichen Fisch als Mahlzeit pro Woche.</li> <li>• Patientinnen mit Bluthochdruck wurden angehalten ihren Salzkonsum auf <math>&lt; 2</math> g täglich zu senken.</li> <li>• Gabe von Kalziumcarbonate supplementär bei suboptimaler Diät</li> </ul>
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	–
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls $> 1$	–
Randomisierung	K. A.
Concealment	K. A.
Verblindung	K. A.
Studiendauer gesamt	Je 8 Wochen mit 4 Wochen Auswaschphase dazwischen
Primäre Endpunkte	Anzahl der täglichen Hitzewallungen
Sekundäre Endpunkte	Menopausespezifische Lebensqualität mithilfe des Menopause spezifischen Lebensqualitätsfragebogens
Subgruppenanalysen	–
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-seitiger gepaarter t Test</li> <li>• ANOVA für Carry-over-Effekt mit der Anordnung und der Behandlung als unabhängiger Variable und dem Outcome als abhängiger Variable.</li> <li>• Pearson's Korrelationskoeffizient für Verhältnis zwischen den kontinuierlichen Variablen</li> <li>• p-Wert <math>&lt; 0,05</math>: statistisch signifikant</li> </ul>

## Welty et al. 2007 – Fortsetzung

Patientencharakteristika	≤ 4,5 Hitzewallungen/ Tag		> 4,5 Hitzewallungen/ Tag		p-Wert
	Anzahl Patienten		Anzahl Patienten		
	24		15		
Alter (Jahre)	51,9 ± 5,5		54,6 ± 5,4		0,14
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,9 ± 5,5		23,9 ± 4,0		0,02
Jahre in Menopause	3,8 ± 4,2		6,1 ± 5,7		0,16
Gesamtcholesterin (mg/dl)	227 ± 50		222 ± 30		0,70
LDL-Cholesterin (mg/dl)	140 ± 41		136 ± 27		0,63
HDL-Cholesterin (mg/dl)	58 ± 12		57 ± 16		0,94
Triglyzeride (mg/dl)	135 ± 78		132 ± 104		0,91
Angaben Mittelwert ± Standardabweichung					
Anzahl gescreenter Patienten	197				
Anzahl randomisierter Patienten	82				
Anzahl ausgewerteter Patienten	39				
Lost-to-follow-up-Patienten	22 Patienten				
Patientenfluss	22 Lost-to-follow-up: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund von Blähungen und Völlegefühl (3 Patienten)</li> <li>• Verstopfung 1 Patient)</li> <li>• Zahnprobleme (1 Patient)</li> <li>• Nicht zu tolerierende Hitzewallungen durch Aussetzen der Hormontherapie oder Soja (4 Patienten)</li> <li>• Fehlendes Interesse im Kontrollarm auf Sojaprodukte zu verzichten (1 Patient)</li> <li>• Todesfall im Familienkreis oder Krankheit eines Familienmitglieds (3 Patienten)</li> <li>• Jobkonflikte (2 Patienten)</li> <li>• Urlaubskonflikt (2 Patienten)</li> <li>• Schwangerschaft (1 Patient)</li> <li>• Eintritt in Raloxifen-Studie (1 Patient)</li> <li>• Gewichtszunahme (1 Patient)</li> <li>• Beginn mit Statintherapie (1 Patient)</li> <li>• Verlust des Jobs und Umzug (1 Patient)</li> </ul>				
Vergleichbarkeit der Gruppen	Möglicherweise gegeben, aber BMI-Unterschiede (p-Wert 0,023)				
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Mittelwert ± Standardabweichung				
		Soja	Kontrolle	p-Wert	
≤ 4,5 Hitzewallungen					
Diadzein (µg/mg Cr)	16,3 ± 9,4	0,14 ± 0,18			< 0,001
Genistein (µg/mg Cr)	4,1 ± 3,7	0,13 ± 0,43			< 0,001
Equol (µg/mg Cr)	4,6 ± 6,7	0,02 ± 0,12			0,003
Glycitein (µg/mg Cr)	1,3 ± 0,8	0,23 ± 0,82			0,001
Enterolactone (µg/mg Cr)	2,0 ± 2,8	2,5 ± 6,0			0,522
> 4,5 Hitzewallungen					
Diadzein (µg/mg Cr)	22,8 ± 18,0	0,24 ± 0,26			< 0,001
Genistein (µg/mg Cr)	5,8 ± 5,8	0,19 ± 0,33			0,002
Equol (µg/mg Cr)	7,3 ± 8,0	0,04 ± 0,12			0,007
Glycitein (µg/mg Cr)	1,7 ± 1,1	0,02 ± 0,03			< 0,001
Enterolactone (µg/mg Cr)	3,2 ± 5,3	2,0 ± 2,2			0,47
≤ 4,5 Hitzewallungen					
kcal	1.406 ± 396	1.451 ± 271			0,148
Gesamtfett (%)	22,0 ± 7,9	25,1 ± 4,8			0,04
Gesättigtes Fett (%)	7,7 ± 2,9	8,2 ± 1,9			0,211
Einfach ungesättigte Fette (%)	7,3 ± 2,2	7,8 ± 2,5			0,107
Mehrfach ungesättigte Fette (%)	4,6 ± 1,8	4,7 ± 1,9			0,506
Protein (%)	17,9 ± 3,7	17,7 ± 2,9			0,550

**Welty et al. 2007 – Fortsetzung**

Ergebnisse zur Wirksamkeit	Soja	Kontrolle	p-Wert
Kohlenhydrate (%)	54,9 ± 9,1	54,2 ± 6,4	0,463
Cholesterin (%)	154 ± 93	154 ± 49	0,18
<i>Fortsetzung</i>			
> 4,5 Hitzewallungen			
kcal	1.318 ± 190	1.329 ± 266	0,850
Gesamtfett (%)	25,8 ± 7,8	27,7 ± 8,1	0,887
Gesättigtes Fett (%)	7,3 ± 2,3	9,4 ± 4,2	0,242
Einfach ungesättigte Fette (%)	8,5 ± 3,0	9,0 ± 3,7	0,830
Mehrfach ungesättigte Fette (%)	6,0 ± 2,7	5,9 ± 2,6	0,455
Protein (%)	15,9 ± 3,4	16,8 ± 4,5	0,238
Kohlenhydrate (%)	54,4 ± 6,7	51,8 ± 7,4	0,494
Cholesterin (%)	140 ± 59	156 ± 50	0,447
Hitzewallungen stratifiziert nach sportlicher Betätigung in Minuten/Woche			
0–29 min	4,1 ± 3,0	1,8 ± 2,1	0,012
30–90 min	5,3 ± 7,2	3,2 ± 4,2	0,147
91–179 min	3,2 ± 1,9	2,2 ± 1,5	0,001
180–275 min	3,6 ± 2,4	2,6 ± 2,1	0,058
276 + min	6,1 ± 2,4	2,6 ± 1,6	0,0034
Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	K. A.		
Schlussfolgerung der Autoren	Einsatz von Soja (3–4 Mal über den Tag verteilt) im Rahmen einer TLC-Diät ist mit einer Reduktion von auftretenden Hitzewallungen und Verbesserung von menopausalen Symptome verbunden.		
Kommentar	K. A. zu Randomisierung, Verblindung, Concealment und näheren Erläuterungen zur Statistik. Es wird nicht klar, was randomisiert wurde. Problematisch erscheint auch der statistisch signifikante Unterschied der Werte zu Studienbeginn zwischen den beiden Gruppen des BMI. Auch der Patientenfluss ist unklar.		

ANOVA = Varianzanalyse. BMI = Body-Mass-Index. Cr = Kreatinin. HDL = High Density Lipoprotein. Kcal = Kilokalorie. K. A. = Keine Angabe. LDL = Low Density Lipoprotein. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. TLC = Therapeutische Lebensstiländerung.

**10.5.18 Williamson-Hughes et al. 2006**

Studienbezeichnung	Systematische Übersichtsarbeit
Studientyp (bew.)	Systematische Übersichtsarbeit
Evidenzniveau (bew.)	1a
Quelle	Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominately genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. The Journal of North American Menopause Society 2006; 13: 831-839.
Fragestellung/Zielsetzung	Evaluation der Effektivität von Sojaisoflavonextrakten in Abhängigkeit von Genisteinzusätzen bei der Behandlung von Hitzewallungen in der Menopause
Methodik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematische Übersichtsarbeit</li> <li>• Studienresultate und statistische Signifikanz: <math>p &lt; 0,05</math> positives Ergebnis, <math>p &gt; 0,05</math> kein Effekt der Behandlung</li> <li>• Stratifizierung der Studien in Relation zu deren spezifischen Isoflavonzusammensetzung und ihrer Menge an Genistein im Präparat</li> <li>• Zur Schaffung einer gemeinsamen Basis für direkte Vergleiche: Normierung der Zusammensetzungen des Interventionsmittels in den Studien bzgl. der eingesetzten Aglykonisoflavonäquivalente. Die rekalkulierten Isoflavondosen wurden als in mg Aglykonäquivalente für jeden der Isoflavone dargestellt.</li> <li>• Isoflavonglykoside wurden als Aglykonäquivalente pro Gewicht kalkuliert und als solche in der gesamten Übersichtsarbeit angewandt.</li> <li>• Bei unzureichender Information in den Studien zu Zusammensetzung der Isoflavone, wurden die Autoren der Studie kontaktiert. Konnte der Autor nicht erreicht werden, wurden öffentliche Informationen oder eine unabhängige Analyse von kommerziell verfügbaren Produkten zu Rate gezogen.</li> <li>• Weitere Informationen für die Isoflavonanalysen können einer früheren Veröffentlichung von Griffith und Collison 2001 entnommen werden.</li> </ul>

**Williamson-Hughes et al. 2006 – Fortsetzung**

Literaturrecherche	Systematische Literaturrecherche in den Datenbanken: National Library of Medicine, PubMed, Chemical Abstracts, Nerac Databaes mit folgenden Suchbegriffen: soy, phytoestrogen, isoflavone, hot flash, und menopause
Ein- und Ausschlusskriterien: Studiendesign	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Publierte Studien</li> </ul> Komparator: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebobehandlung</li> <li>• Kontrollgruppe</li> </ul>
Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesunde Frauen in der frühen Postmenopause</li> </ul> Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen, die chirurgisch in die Menopause kamen</li> <li>• Krebspatientinnen, die derzeit mit östrogenhaltigen Präparaten behandelt wurden</li> </ul>
Ein- und Ausschlusskriterien: Intervention	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien über die Behandlung mit halbaufbereiteten Isoflavonextrakten, nicht in Kombination mit anderen Kräutereextrakten als diätetische Nahrungszugabe</li> <li>• Einschluss von Studien, bei denen sich die Isoflavone von Soja ableiten</li> </ul> Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien, die als Sojagrundlage Nahrung, Shakes und Proteinpulver verwenden aufgrund des nicht quantitatifizierbaren Auftretens von anderen Bindemitteln.</li> <li>• Isoflavoneextrakte aus Rotklee aufgrund der Tatsache, dass diese vorrangig Formononetin und Biochanin enthalten.</li> </ul>
Ein- und Ausschlusskriterien: Zielkriterien	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hitzewallungen (allein oder in Kombination mit anderen Symptomen)</li> </ul>
Qualitätsbewertung der Studien	Systematische Recherche: 21 publizierte Studien Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Studien: Einsatz von Rotklee-Isoflavonen</li> <li>• 2 Studien: Isoflavon in Kombination mit anderen Pflanzenextrakt</li> <li>• 2 Studien: parallele Behandlung der Teilnehmer mit Tamoxifen</li> <li>• 1 Studie: keine Kontrollgruppe</li> </ul>
Datenextraktion	K. A.
Datenanalyse	K. A.
Bewertete Literaturstellen	11 Studien wurden in die Bewertung einbezogen, deren Qualität von den Autoren des Reviews als „gut“ eingeschätzt wird. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Campagnoli et al. 2004</li> <li>• Faure et al. 2002</li> <li>• Nahas et al. 2004</li> <li>• Nikander et al. 2003</li> <li>• Penotti et al. 2003</li> <li>• Secreto et al. 2004</li> <li>• Colacurci et al. 2004</li> <li>• Crisafulli et al. 2004</li> <li>• Han et al. 2002</li> <li>• Scambia et al. 2000</li> <li>• Upmalis et al. 2000</li> </ul>
Überblick	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 Studien hatten ein Paralleldesign und 3 Studien ein Cross-over-Design</li> <li>• Beobachtungsdauer zwischen 12 Wochen und 1 Jahr</li> <li>• Durchschnittsalter der Teilnehmer: 52,2 Jahre, die zwischen 4–10 Hitzewallungen pro Tag berichteten (Menopause seit mind. 6 Monaten)</li> <li>• Bei 6 Studien: Messung von FSH und Östrogen im Serum als Indikator für etablierte Menopause</li> <li>• 3 der 11 Studien berichteten keine Daten zu Studienbeginn für Hitzewallungen, die anderen zeigten einen Durchschnitt von 5 Hitzewallungen pro Tag an</li> </ul>
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 745 Frauen gesamt (davon 378 Frauen (50,7 %) mit Isoflavonen behandelt)</li> <li>• Jede Studie hatte zwischen 13–63 Teilnehmer, die mit Isoflavonen behandelt wurden</li> </ul>
Land	K. A.

**Williamson-Hughes et al. 2006 – Fortsetzung**

Bewertung der Studien nach Intervention	Die Studien wurden anhand ihrer Menge an eingesetztem Genistein pro Behandlung gruppiert. Schwellenwert von 10–15 mg Genistein → ähnliche Dosisspanne beim Gesamtisoflavon → Einteilung in den Studien nach Niedrig- (low) und Hoch- (high) Genistein beinhaltendem Isoflavonzugaben. 5 Studien (177 Teilnehmer): Hoch-Genesteinhgruppe 6 Studien (201 Teilnehmer): Niedrig-Genesteingruppe (< 10 mg) Gesamtisoflavonzugabe: zwischen 30–114 mg Aglykonisoflavonäquivalenten pro Tag, wobei die Niedrig- und Hoch-Genesteingruppen eine ähnliche Verteilung an Isoflavon aufzeigten (56,8 mg vs. 64,8 mg).			
Zielgrößen	Effekt auf die Anzahl an Hitzewallungen pro Tag, abhängig von der Genisteindosis im Isoflavon			
Ergebnisse		Design	Dauer	P-Wert
	Geringer Genesteinanteil Campagnoli et al.                      Cross-over                      12                      Nicht signifikant Faure et al.                                  Parallel                              16                      Nicht signifikant Nahas et al.                                  Parallel                              24                      < 0,05 Nikander et al.                              Cross-over                              12                      Nicht signifikant Penotti et al.                                  Parallel                              24                      Nicht signifikant Secreto et al.                                  Parallel                              12                      Nicht signifikant Gesamt Hoher Genesteinanteil Colacurci et al.                              Parallel                              12                      < 0,01 Crisafulli et al.                              Parallel                              52                      < 0,05 Han et al.    Parallel                              16                      < 0,03 Scambia et al.                                  Parallel                              6                              < 0,01 Upmalis et al.                                  Parallel                              12                      < 0,05 Gesamt			
Methodische Qualität der Studien	K. A.			
Ergebnisse zu den Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle 5 Studien in der Hoch-Genesteingruppe berichteten einen statistisch signifikanten Rückgang an Hitzewallungen (p-Wert zwischen &lt; 0,01 bis &lt; 0,05).</li> <li>• 5 der 6 Niedrig-Genesteinstudien: kein Effekt auf die Reduzierung an Hitzewallungen im Vergleich zur Kontrolle (berichtet durch die jeweilige Statistik in den Studien, unabhängig vom Gesamtisoflavon)</li> <li>• Anteil an Genestein im Gesamtisoflavon:                      Niedrig-Genesteingruppe: zwischen 7–16 %                      Hoch-Genesteingruppe: zwischen 50–100 %</li> </ul>			
Schlussfolgerung der Autoren	Die Menge an Genestein im Isoflavon scheint wichtig für die Behandlung von Hitzewallungen zu sein, wogegen die Gesamtisoflavonzugabe keinen Einfluss auf die Effektivität zur Reduzierung der Anzahl an Hitzewallungen zu zeigen scheint.			
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• K. A. zum genauen Evidenzlevel der einbezogenen Studien, aus welchen Methoden die Einschätzung der Autoren für eine „gute“ Studienqualität herrührt.</li> <li>• K. A., ob es sich bei den Werten um Mittelwerte oder den Median handelt.</li> <li>• Nähere Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien des Studiendesigns fehlen.</li> </ul>			

Bew. = Bewertet. FSH = Follikel stimulierendes Hormon. K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

## 10.6 Risk of bias tool

### 10.6.1 Albertazzi et al. 2005

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?	x			
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Dreifachverblindung
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Ist die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch Fehler bei der Verpackung wurde das Studiendesign von einer 3-monatigen Parallelstudie zu einer zweimal 6-wöchigen Cross-over-Studie verändert.</li> <li>• Zwischen den beiden Sequenzen gab es keine Auswaschungsphase.</li> <li>• Die somit verkürzte Beobachtungsdauer könnte einen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse haben.</li> <li>• Es ist nicht sichergestellt, dass die Fallzahlplanung auch für ein Cross-over-Studiendesign adäquat war.</li> </ul>

### 10.6.2 Basaria et al. 2009

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?		x		Kein Concealment
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Doppelblind
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?			x	Keine Diskussion der Autoren der eigenen Limitationen
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Aussage welche Gründe in welcher Gruppe zum Studienabbruch geführt haben</li> <li>• Es fehlen Aussagen zur Fallzahlplanung</li> </ul>

### 10.6.3 Borud et al. 2007, Borud et al. 2009a, Borud et al. 2009b, Borud et al. 2010

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?	x			
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?			x	Einfachverblindung
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		Studiendesign führte dazu, dass keine Möglichkeit zur Verblindung und zum Concealment bestand

**10.6.4 Cancellieri et al. 2007**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?			x	Keine Informationen
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Doppelblind
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?			x	Keine Informationen
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?		x		Selektive Darstellung einzelner Ergebnisse, z.B. keine Darstellung der Einzelergebnisse zum Kuppermann Menopause Index.
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?			x	Keine Diskussion der Studienschwächen durch Autoren

**10.6.5 Casini et al. 2006**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?			x	Randomisierung, jedoch keine weiteren Angaben
Ist das Concealment der Allokation adäquat?			x	Keine Angaben
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Doppelblind
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?		x		Basiswerte für angewendete Tests werden nicht berichtet, dadurch keine Einschätzung der Verbesserung möglich
Andere potentielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?			x	Kein konsistenter Umgang mit den Angabe zu drop-outs

**10.6.6 D'Anna et al. 2009**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?			x	Keine Angaben
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Doppelblind
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Ist die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?	x			

**10.6.7 Elsabagh et al. 2005**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?			x	Keine Angaben zur Randomisierung
Ist das Concealment der Allokation adäquat?			x	Keine Angaben
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Doppelblind
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		Methodische Beschreibung lückenhaft

**10.6.8 Erkkola et al. 2010**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?	x			
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Doppelblind
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		Wahl statistischer Methoden teilweise nicht nachvollziehbar

**10.6.9 Huang et al. 2006, Nir et al. 2007**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?			x	Randomisierung, aber große Altersunterschiede in den Gruppen
Ist das Concealment der Allokation adäquat?	x			
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?		x		Einfachverblindung
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie ist schwer mit anderen vergleichbar</li> <li>• Nach Aussagen der Akupunkteure sollte das Akupunkturprotokoll geändert werden.</li> <li>• Das kleine selektierte Patientengut kann kaum generalisiert werden und der Typ-II-Irrtum ist groß.</li> <li>• Es ist anzunehmen, dass über einen längeren Untersuchungszeitraum die Ergebnisse noch besser ausgefallen wären.</li> <li>• Großer Placeboeffekt gerade im Bereich der Akupunktur und bei Untersuchungen zu Hitzewallungen.</li> <li>• Kleine, selektive Stichprobe („Volunteer bias“)</li> </ul>

**10.6.10 Kok et al. 2005**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?		x		Keine Angaben
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Doppelblind
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sehr gesunde Testpersonen (hoher Score zu Beginn der Studie) erschweren eine Steigerung der Lebensqualität im Verlauf der Studie</li> <li>• Im Vergleich zu anderen Studien, die einen positiven Effekt einer Hormontherapie auf die Lebensqualität nachweisen, sind die Testpersonen signifikant älter, länger in der Postmenopause und leiden dadurch weniger unter klimakterischen Beschwerden</li> </ul>

**10.6.11 Lewis et al. 2006**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?			x	Keine Angaben
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Doppelblind
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		<ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI zu Studienbeginn: signifikanter Unterschied zw. den Gruppen</li> <li>• Fallzahlschätzung könnte unzureichend sein um einen positiven Effekt nachzuweisen</li> </ul>

BMI = Body-Mass-Index.

**10.6.12 Nikander et al. 2005**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			Doppelblind
Ist das Concealment der Allokation adäquat?	x			
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragliche Vergleichbarkeit der Frauen (z. B. Alter von 35 bis 69 Jahren, vergangene Zeit seit der Menopause von 0,6 bis 27 Jahren): Möglicherweise Unterschied in einer stratifizierten Subgruppenanalyse feststellbar, aber dafür Stichprobenumfang zu klein</li> <li>• Keine Angaben zu Fallzahlplanung bzw. sinnvoller Fallzahl</li> <li>• Keine Angaben darüber, welche nicht-parametrischen Tests genau berechnet wurden</li> <li>• Ein- und Ausschlusskriterien nicht klar strukturiert aufgelistet</li> </ul>

**10.6.13 Osmer et al. 2005**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?	x			
Ist das Concealment der Allokation adäquat?	x			
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?			x	Verblindung der Probandinnen, Auswerter teilweise
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Angaben, welche Frauen aus den Arztpraxen ausgewählt wurden. Dadurch mögliche Vorselektion.</li> <li>Unklar welche Nebenwirkungen zu einem Drop-out geführt haben und warum es zu Studienabbrüchen im Intention-to-treat-Set während der Behandlungsphase kam.</li> </ul>

**10.6.14 van der Sluijs et al. 2009**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?			x	Randomisierung ja, aber inkonsistente Angaben in Tabellen, Flow-chart und Fließtext
Ist das Concealment der Allokation adäquat?	x			
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?	x			Dreifachverblindung
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		<ul style="list-style-type: none"> <li>Gabe chinesischen Kräuter ohne jegliches TCM-Konzept (also Diagnose, individuelle Entscheidung welche Kräuter passend sind etc.)</li> <li>Test einer Fertigmischung, keiner Substanz</li> <li>Inkonsistenzen im Text bezüglich Lost-to-follow-up-Zahlen</li> </ul>

TCM = Traditionelle chinesische Medizin.

**10.6.15 Welty et al. 2007**

	Ja	Nein	Unklar	Erläuterungen der Reviewer
Wurde die Allokationssequenz adäquat generiert?			x	Keine Angaben zu Randomisierung
Ist das Concealment der Allokation adäquat?			x	Keine Angaben
Wurden Teilnehmer, Durchführende und Auswertende adäquat verblindet?			x	Keine Angaben zur Verblindung
Unvollständige oder fehlende Daten zu Endpunkten adäquat angegeben?	x			
Werden die Ergebnisse zu Endpunkten frei von Selektion berichtet?	x			
Andere potenzielle Störfaktoren der Validität: War die Studie augenscheinlich frei von anderen Problemen, die zu einem hohen Risiko für Verzerrung führen könnten?		x		BMI zu Studienbeginn: signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

BMI = Body-Mass-Index.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.