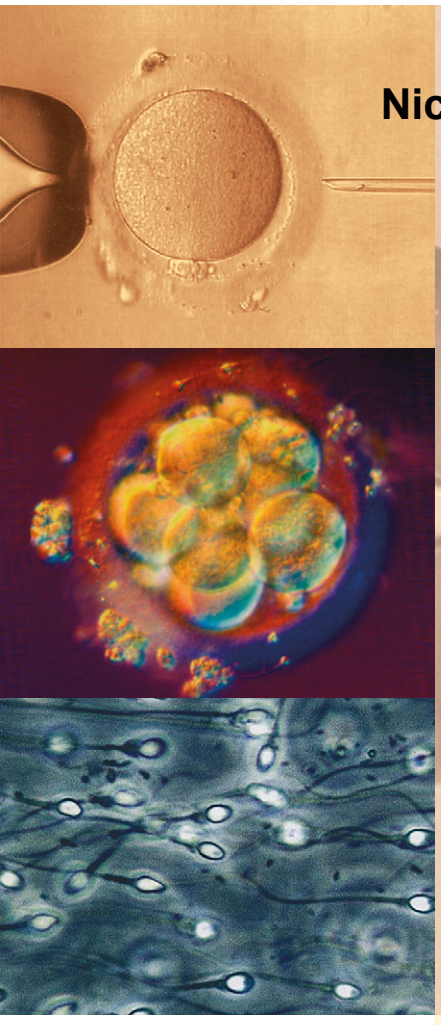
Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Nicht-hormonelle Therapieoptionen des klimakterischen Syndroms // Evidence-based facts of non-hormonal treatment of menopausal symptom

Böttcher B, Wildt L

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2021; 18 (6), 316-322

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D·I·R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Nicht-hormonelle Therapieoptionen des klimakterischen Syndroms*

B. Böttcher, L. Wildt

Kurzfassung: Vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche können in der Menopause einen hohen Leidensdruck bei den betroffenen Frauen auslösen. Häufig werden diese Symptome mit einer Hormontherapie behandelt; jedoch möchten oder dürfen nicht alle Frauen eine Hormontherapie verwenden. Für diese Frauen gibt es nicht-hormonelle Alternativen. Diese umfassen pharmakologische Substanzen wie Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Antihypertensiva, Phytopharmaka sowie weitere komplementärmedizinische Ansätze wie Yoga, Sport, Hypnose, kognitive Verhaltenstherapie und Akupunktur. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Datenlage für die pharmakologischen Substanzen ausreichend ist und insbesondere Paroxetin, Venlafaxin, Gabapentin und Clonidin gute Effekte auf die Reduktion vasomotorischer Symptome bei menopausalen Frauen zeigen. Für Phytopharmaka ist die Datenlage schlechter, vor allem, wenn das Studiendesign guten wissenschaftlichen Kriterien entsprechen soll. Die besten Daten gibt es für Isoflavone und Extrakte aus der Traubensilberkerze, die signifikant Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo reduzieren. Die komplementärmedizinischen Ansätze, insbesondere Akupunktur, zeigen teils vielversprechende Ergebnisse.

Evidence-based facts of non-hormonal treatment of menopausal symptom. Menopausal symptoms like hot flushes and night sweats can have a great impact on quality of life. As first line, hormonal therapy with estrogens in combination with progestins is used, and shows beneficial effects on these symptoms. Some women, however, have contraindications against hormonal therapy or do not wish to take hormones at all. In these women, alternative treatments are needed to treat vasomotor symptoms. Pharmacologic substances like antidepressants, anticonvulsants or antihypertensive drugs show a significant reduction of these symptoms in menopausal women. Phytopharmaceutical products may show beneficial effects but study designs often do not fulfil strict scientific criteria. Furthermore, dosage and composition of the products may differ considerably. Best data are available for isoflavons and extracts of cimicifuga racemosa. Other alternative therapies like yoga, exercise, hypnosis and acupuncture showed promising results in small studies and may be recommended individually. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2021; 18 (6): 316–22.**

Einleitung

Menopausale Beschwerden umfassen vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüche, psychologische Symptome wie Angst, Irritabilität, verringerte Lebensqualität, aber auch Schlafstörungen und urogenitale Probleme (Trockenheit der Scheide, erhöhte Harnfrequenz). Diese können über viele Jahre bestehen bleiben. Vasomotorische Symptome sind im Rahmen des klimakterischen Syndroms der häufigste Grund, weswegen betroffene Frauen medizinische Hilfe suchen. Wenn eine Hormonersatztherapie nicht gewünscht wird oder kontraindiziert ist – beispielsweise bei einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte –, kommen alternativ nichthormonale und nicht-pharmakologische Interventionen in Betracht.

Diese sollen in dieser Übersicht im Hinblick auf die publizierten evidenzbasierten Daten dargestellt und diskutiert werden. Die Effekte dieser Therapieverfahren auf den Knochen, das kardiovaskuläre System und das Mammakarzinomrisiko sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Pathophysiologie des klimakterischen Syndroms

Hitzewallungen stellen das Kardinalsymptom klimakterischer Beschwerden dar. Die damit verbundenen vasomotorischen Symptome können mit unterschiedlicher Intensität und mit einer Dauer von bis zu mehr als zehn Jahren auftreten und zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der betroffenen Frauen führen [1, 2]. Es soll daher zunächst kurz auf Charakteristika und die Pathophysiologie von Hitzewallungen eingegangen werden.

Mit dem Ende der reproduktiven Lebensphase der Frau kommt es durch den Verlust der ovariellen Follikel zu einem Abfall der Östrogenbildung und zu einem Absinken der Östradiolkonzentrationen im Blut. Die erniedrigten Östrogenspiegel führen zu einer Instabilität des Thermoregulationszentrums und zu einer Verengung der thermoneutralen Zone der Temperaturregulation im Zentralnervensystem, was sich durch abrupte Veränderungen im Sollwert der Körpertemperatur manifestiert (Abb. 1). Diese Veränderungen des Sollwertes erfolgt in rhythmischer Weise im Abstand von 60–90 Minuten in zeitlicher Beziehung zur pulsatilen LH-Sekretion. Folge der Sollwertverstellung ist die Aktivierung von gegenregulatorischen Mechanismen, welche die Körpertemperatur dem neu eingestellten Sollwert anpassen. Die dazu erforderliche Wärmeabfuhr wird durch eine Erhöhung der Hautdurchblutung, der Pulsfrequenz, durch Schwitzen und andere Mechanismen vermittelt. Da die rhythmischen Veränderungen in der Einstellung des Sollwertes der Körpertemperatur während der Nacht an die REM-Schlafphasen gekoppelt sind, kann es zu erheblichen Störungen der Schlafdauer und der Schlafqualität kommen, die dann wiederum bei längerer Dauer zu Müdigkeit, depressiver Stimmungslage, Nachlassen der Leistungsfähigkeit, Gereiztheit und anderen Veränderungen der Befindlichkeit führen können.

Die neuralen Mechanismen, die durch den Abfall der Östrogenkonzentrationen im Serum aktiviert werden und zu dem Auftreten von Hitzewallungen führen, sind nicht vollständig bekannt. Die Beobachtung, dass Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und Stimulatoren der

*Zweitabdruck aus Therapeutische Umschau 2021; 78(8): 473–81. © 2021. Mit freundlicher Genehmigung des Hogrefe Verlags, Bern

Aus der Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Bettina Böttcher, MA, Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: bettina.boettcher@i-med.ac.at

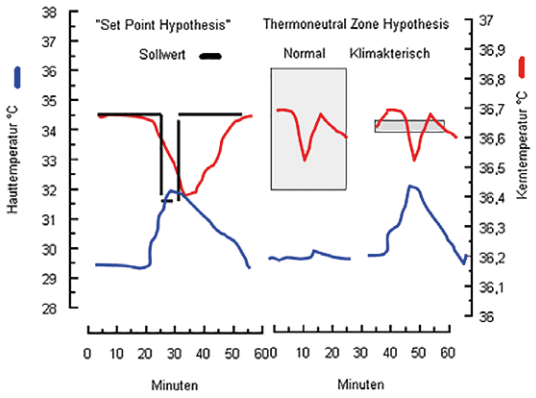


Abbildung 1: Pathophysiologie der Hitzewallung: Nach der Setpoint-Hypothese kommt es zu einem abrupten Abfall des Sollwerts der Körperkerntemperatur, der gegenregulatorische Mechanismen (Wärmeabfuhr) zur Einstellung auf den neuen Sollwert auslöst. Nach der Hypothese einer thermoneutralen Zone kommt es durch den Östrogenmangel zu einer Verengung dieser Zone, so dass es häufiger zum Einsetzen dieser gegenregulatorischen Mechanismen kommt. Dargestellt sind die Körperkerntemperatur und die Hauttemperatur. © L. Wildt. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Univ.-Prof. Dr. Ludwig Wildt, Medizinische Universität Innsbruck.

präsynaptischen α-2-Rezeptoren zu einer Reduzierung von Hitzewallungen führen, weist darauf hin, dass neben einer Reihe von anderen Neurotransmittern und Modulatoren vor allem adrenerge und serotonerge Mechanismen an ihrer Entstehung beteiligt sind [3, 4].

Daher können Pharmaka oder Phytopharmaka, die in diese Mechanismen eingreifen, auch unabhängig von einer eventuell vorhandenen Östrogenaktivität auf Frequenz und Intensität der Hitzewallungen einen Einfluss haben.

Nicht-hormonelle pharmakologische Interventionen

Verschiedene nicht-hormonelle Pharmakotherapien wurden im Hinblick auf die Reduktion klimakterischer vasomotorischer Symptome untersucht, deren Wirkungsmechanismus allerdings noch weitgehend unbekannt ist (Tab. 1). Es handelt sich in allen Fällen um einen „Off-Lable-Use“. Generell sollte mit der niedrigsten Dosierung begonnen werden, um Nebenwirkungen zu minimieren. Wenn diese Therapien abgesetzt werden, ist ein Ausschleichen über ein bis zwei Wochen zu empfehlen. Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit sind limitiert. Eine regelmäßige Evaluation der gewählten Therapie ist ratsam. Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer sind bei gleichzeitiger Einnahme von Tamoxifen bei Frauen mit Mammakarzinom wegen Interaktionen nicht zu verwenden. Alle weiteren in Tabelle 1 genannten Interventionen stehen auch Frauen nach Mammakarzinom zur Verfügung.

Auf nicht-klassische endokrine Alternativen wie die Behandlung mit Wachstumshormonen, DHEA, Melatonin, Estetrol und andere direkt endokrin aktive Substanzen soll hier nicht eingegangen werden.

Antidepressiva

SSRI und SNRI

Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) und Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRI) werden bei vasomotorischer Symptomatik eingesetzt. Der pathophysiologische Mechanismus ist auch hier nicht abschließend geklärt [5].

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 165 postmenopausalen Frauen analysierte die Wirksamkeit von Paroxetin auf Hitzewallungen [6]: Paroxetin hatte sowohl in der Dosierung von 12,5 mg (62,2 % Reduktion an Hitzewallungen) als auch in der Dosierung von 25 mg (64,6 % Reduktion an Hitzewallungen) nach sechswöchiger Einnahme einen signifikant besseren Effekt als Placebo-Präparate (37,8 % Reduktion an Hitzewallungen). Typische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Schlafstörungen traten in der höher dosierten Paroxetin-Gruppe häufiger auf, jedoch war das Auftreten dieser Nebenwirkungen nicht statistisch signifikant. Dieselbe Arbeitsgruppe bestätigte diese Ergebnisse in einer doppelblinden, randomisierten Cross-Over-Studie: Die Studienteilnehmerinnen erhielten zunächst 10 mg beziehungsweise 20 mg Paroxetin oder Placebo für vier Wochen und danach die andere Option [7]. Es zeigte sich, dass die Frequenz und die Stärke der Hitzewallungen durch Paroxetin in beiden Dosierungen signifikant gegenüber der Placeboeinnahme reduziert werden konnte (40,6 %/ 45,6 % Paroxetin 10 mg versus 13,7 %/ 13,7 % Placebo und 51,7 %/ 56,1 % Paroxetin 20 mg versus 26,6 %/ 28,8 % Placebo). Die niedrige Dosis Paroxetin wurde von mehr Frauen fortgesetzt, so dass angenommen werden kann, dass diese besser vertragen wurde. Gegenüber der Placebo-Einnahme zeigte sich außerdem eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität ($p = 0,01$).

In einer längeren Anwendung von Paroxetin (7,5 mg) über 12 und 24 Wochen wurde ebenfalls eine signifikante Reduktion der Frequenz an Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo und zur Ausgangssituation der Patientinnen (Baseline) in großen randomisierten Studien mit über 1000 Teilnehmerinnen gezeigt [8].

Eine Literaturübersicht bezeichnet Paroxetin als das Antidepressivum mit der besten evidenten Wirksamkeit im Hinblick auf die Reduktion von Hitzewallungen [9].

Ein weiteres Antidepressivum, Sertralin, zeigte nicht so eindeutige Ergebnisse. Zwar wurde unter der Einnahme von 50 mg/d Sertralin eine Reduktion der Frequenz von Hitzewallungen gegenüber Placebo festgestellt, die Intensität der Hitzewallungen wurde jedoch nicht vermindert [10]. Keine signifikante Ver-

Tabelle 1: Nicht-hormonelle pharmakologische Therapieoptionen des klimakterischen Syndroms und deren empfohlene Dosierung

Antidepressivum	Antidepressivum	Antikonvulsivum	Antihypertensivum
SSRI	**SNRI**		
Paroxetin 10/20 mg	Venlafaxin 37,5 mg (–150 mg)	Gabapentin 3 × 300 mg	Clonidin 0,15 mg
Sertralin 50 mg		Pregabalin 2 × 75/150 mg	
Citalopram 20 mg			
Escitalopram 10/20 mg			

Legende: SSRI= selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer; SNRI= selektive Noradrenalin Reuptake-Hemmer

besserung beider Parameter zeigte sich in einer weiteren Studie mit 99 menopausalen Frauen [11], eine weitere Analyse ergab jeweils bei einem Drittel der Frauen eine Verbesserung, keine Veränderung als auch eine Verschlechterung der Symptome [12].

Auch ein positiver Effekt von Fluoxetin auf Hitzewallungen ist aus der bestehenden Datenlagen nicht eindeutig abzuleiten. In einer Phase-III-Studie im Cross-Over-Design mit 20 mg Fluoxetin pro Tag bei 81 Frauen, die in der Vorgeschichte ein Mammakarzinom hatten, zeigte sich eine mäßige Reduktion an Hitzewallungen gegenüber der Placeboeinnahme ($p = 0{,}02$) [13]. In einer weiteren Studie war kein signifikanter Benefit im Hinblick auf vasomotorische Symptome unter der Einnahme von Fluoxetin und auch Citalopram evident [14]. Allerdings wurde in einer randomisierten Studie mit 100 postmenopausalen Frauen eine Verbesserung der Hitzewallungen unter Einnahme von 20 mg Citalopram im Vergleich zum Ausgangswert und zur Placebogruppe gezeigt (37 % Verbesserung versus 13 % in der Placebogruppe) [15]. Dieser positive Effekt auf Frequenz und Intensität von Hitzewallungen wurde nach sechswöchiger Einnahme ($n = 254$ Frauen) für drei verschiedenen Dosierungen von Citalopram demonstriert [16].

Auch Escitalopram reduziert die Frequenz und Intensität von Hitzewallungen. Dieses wurde in zwei verschiedenen Dosierungen (10 mg/20 mg) in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Pilotstudie mit 205 Frauen gezeigt [17]. Typische Nebenwirkungen waren Schwindel, Übelkeit und Hyperhidrose.

Eine randomisierte Studie, die Venlafaxin (75 mg pro Tag), einen selektiven Noradrenalin-Reuptake-Hemmer, mit 17-β-Estradiol bei 339 Frauen verglich, zeigte bei beiden Substanzen eine 50 %ige Verminderung der Häufigkeit vasomotorischer Symptome [18]. Im Vergleich von zwei verschiedenen Dosierungen von Venlafaxin (37,5 und 75 mg/d) und Medroxyprogesteronacetat (MPA) bei 218 Frauen war MPA überlegen; darüber hinaus zeigte es ein geringeres Nebenwirkungsprofil im untersuchten Zeitraum [19]. Dieselbe Arbeitsgruppe zeigte in einer weiteren Studie, dass Venlafaxin in drei verschiedenen Dosierungen nach vierwöchiger Anwendung einen besseren Effekt auf die Reduktion vasomotorischer Symptome hatte als Placebo [20]. Typische Nebenwirkungen waren Übelkeit, die mit zunehmender Einnahmedauer nachließ, und Mundtrockenheit, insbesondere bei der höchsten untersuchten Dosierung [20].

In einer gepoolten Analyse von sieben doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studien mit neueren Antidepressiva und mit Gabapentin (siehe unten) zeigte sich, dass Venlafaxin und Paroxetin effektiver wirken als Sertralin und Fluoxetin [21].

Bei Frauen, die eine endokrine Therapie mit Tamoxifen bei Mammakarzinom erhalten, soll eine Einnahme von Fluoxetin und Paroxetin vermieden werden, da über eine Enzyminduktion CYP2D6 die Wirksamkeit von Tamoxifen vermindert wird, indem die Umwandlung in den aktiven Metaboliten Endoxifen inhibiert wird [22].

Gabapentin

Gabapentin ist ein Antikonvulsivum, das auch bei neuropathischen Schmerzen verwendet wird. Der Wirkmechanismus auf vasomotorische Symptome ist nicht abschließend geklärt; es wird vermutet, dass ein direkter Effekt auf hypothalamische Thermoregulationszentren vorliegt [23]. In einer Meta-Analyse von 13 Studien, die insgesamt über 1700 Frauen nach Brustkrebs umfasste, zeigte Gabapentin bei der Gabe von 900 mg täglich eine signifikante Reduktion in Frequenz und Stärke vasomotorischer Symptome [22]. In dieser Dosierung waren die Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit und Müdigkeit tolerabel.

Einige doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studien sollen kurz dargestellt werden: Der Effekt von 3×300 mg Gabapentin wurde bei 200 menopausalen Frauen untersucht. Nach vierwöchiger Einnahme zeigte sich eine signifikante Abnahme der vasomotorischen Symptome sowohl in der Frequenz als auch in der Intensität ($p < 0{,}001$) im Vergleich zur Placebogruppe. In der ersten Einnahmewoche wurden unter Gabapentin signifikant mehr Nebenwirkungen wie Schwindel, Unruhe und Schläfrigkeit angegeben, die mit zunehmender Einnahmedauer jedoch abnahmen [24].

Diese signifikante Reduktion vasomotorischer Symptome wurde durch zwei weitere Studien in Zeiträumen von 12 beziehungsweise 24 Wochen bestätigt [25].

Eine weitere Studie untersuchte eine andere Darreichungsform von Gabapentin bei 600 menopausalen Patientinnen [26]. Hierbei erfolgt eine kontinuierliche intestinale Resorption des Medikaments über acht bis neun Stunden. Auch hier zeigte sich gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Besserung der Symptome nach 12 und nach 24 Wochen. Allerdings wurden in der Gruppe, die Gabapentin einnahm, mehr Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit festgestellt.

In einer Cross-Over-Studie wurden Venlafaxin und Gabapentin miteinander verglichen: 68 % der Frauen ($n = 38$) bevorzugten aufgrund des Nebenwirkungsprofils die Einnahme von Venlafaxin. Der Effekt auf Hitzewallungen war mit einer 66 %igen Reduktion vergleichbar [27].

Bei Patientinnen nach Mammakarzinom wurde dieser Effekt bestätigt, allerdings zeigte sich diese Wirkung nur bei der Einnahme von 900 mg Gabapentin täglich und nicht bei der Einnahme von 300 mg täglich (44 % Reduktion der Hitzewallungen versus 15 % Reduktion bei 300 mg und 15 % Reduktion in der Placebogruppe) [28]. In dieser Studie betrug der Untersuchungszeitraum acht Wochen. Eine weitere Erhöhung der Dosis auf 2400 mg/d zeigte keinen zusätzlichen Benefit, wobei die Anzahl eingeschlossener Patientinnen in dieser Untersuchung gering war.

Eine Aussage über ein Rezidivrisiko eines Mammakarzinoms lässt sich aufgrund der kurzen Studiendauer nicht treffen [21, 29].

In einer Literaturübersicht wird geschlussfolgert, dass Gabapentin eine effektive und gut verträgliche Behandlung von vasomotorischen Symptomen ist. Dieses gilt vor allem für Frauen, die unter nächtlichem Schwitzen und einer dadurch beeinträchtigten Schlafqualität leiden [5].

Eine gute Wirksamkeit in der Reduktion vasomotorischer Symptome konnte auch für Pregabalin in zwei verschiede-

nen Dosierungen (2 × 75 mg/d und 2 × 150 mg/d) nach sechs Wochen nachgewiesen werden. Die Frequenz an Hitzewallungen nahm signifikant um 50 % in der Placebogruppe, um 65 % in der niedrigdosierten (p = 0,009) und um 70 % in der höher dosierten Gruppe ab (p = 0,007) [30].

Clonidin

Clonidin ist ein zentral wirksames Antihypertensivum, das die präsynaptischen α2-Rezeptoren stimuliert und dessen Effekte auf klimakterische Symptome seit über 40 Jahren untersucht werden. In aktuelleren Studien wurden bei Patientinnen nach Mammakarzinom folgende Effekte festgestellt:

Die Gabe von oralem Clonidin wurde bei 194 postmenopausalen Frauen mit gleichzeitiger Tamoxifeneinnahme untersucht. Nach acht Wochen zeigte sich eine signifikante Abnahme von Hitzewallungen im Vergleich zur Placebo-Gruppe (38 % versus 24 %, p = 0.006) [31].

Eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie verglich Clonidin und Venlafaxin bei 80 Frauen, die nach Mammakarzinom Tamoxifen erhielten. Beide Medikamente reduzierten signifikant die Frequenz von Hitzewalllungen [32]. Dieser Effekt wurde in einer weiteren Studie bei 60 Frauen bestätigt [33]. Insgesamt zeigt eine Literaturübersicht, dass beide Substanzen das Auftreten von Hitzewallungen gegenüber Placebo signifikant reduzieren; welche Substanz jedoch überlegen ist, wird kontrovers diskutiert [34]. Beispielsweise wurden Hitzewallungen sowohl durch Clonidin als auch durch Venlafaxin signifikant im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen reduziert, wobei der Effekt durch Venlafaxin schneller eintrat [35].

In den oben dargestellten Studien [33, 35] beendeten mehr Patientinnen unter Venlafaxin die Therapie wegen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation und Appetitverlust. Jedoch sind auch unter Clonidineinnahme die Nebenwirkungen häufig der Faktor, weswegen die Therapie beendet wird. Typische Nebenwirkungen sind Schlafstörungen [31], Obstipation und Mundtrockenheit [34].

Es sollte beachtet werden, dass der Blutdruck unerwünscht auch bei normotonen Patientinnen gesenkt werden kann.

Phytoöstrogene

Phytoöstrogene binden mit unterschiedlicher Affinität an den Östradiolrezeptor. Sie sind in den verschiedensten Pflanzen und Früchten enthalten. Ihre diesbezügliche physiologische Rolle ist weitgehend ungeklärt. Isoflavone (zum Beispiel Genistein, Daidzein) zählen zu den Phytoöstrogenen und sind beispielsweise in Soja und Rotklee enthalten. Weitere Phytoöstrogene sind Coumestane und Lignane [36]. Sie binden mit hoher Affinität an den Östrogenrezeptor und werden als selektive Östrogenrezeptormodulatoren bezeichnet. Der Effekt von Phytoöstrogenen auf vasomotorische klimakterische Symptome wurde in zwei Cochrane-Analysen zusammengefasst [37, 38]. Hierbei konnte kein eindeutig positiver Effekt bei der Analyse von insgesamt 43 Studien von Phytoöstrogenen auf Hitzewallungen und Nachtschweiss festgestellt werden.

Eine Literaturübersicht von sechs systematischen Reviews und Meta-Analysen von 25 randomisierten kontrollierten Studien zeigte widersprüchliche Ergebnisse [39], woraus gefolgert wurde, dass Phytoöstrogene in ausgewählten Patientinnenkollektiven wie Frauen in der frühen natürlichen Menopause mit milden bis moderaten Symptomen angewandt werden können. Insbesondere Studien, die die Anwendung von Isoflavonen untersuchten, wurden in dieser Übersicht zitiert: In den dargestellten Studien [40–43], die einen statistisch signifikanten Effekt auf die Symptomverbesserung zeigten, wurden Isoflavone in Dosierungen zwischen 50 mg und 76 mg pro Tag verwendet, die eingeschlossenen Patientinnenzahlen lagen zwischen 75 und 177. Die Studiendauer betrug zwischen 12 und 16 Wochen. Alle Studien hatten eine Placebogruppe zum Vergleich, nur eine verwendete den Kupperman-Index [42], die anderen erhoben die Frequenz an Hitzewallungen pro Tag. Interessanterweise zeigte sich in der asiatischen Bevölkerung eine bessere Effektivität bei leichten Beschwerden als in der europäischen Bevölkerung [45].

Die Stoffwechseleffekte dieser Substanzen werden in dieser Übersicht nicht berücksichtigt. Die pharmakologische Zusammensetzung ist teilweise nur ungenügend standardisiert.

Die Anwendung von Rotklee zeigte in einer placebokontrollierten doppelblinden Studie eine Überlegenheit gegenüber Placebo und reduzierte die selbstberichtete Frequenz an Hitzewallungen um 4,3 täglich (p < 0,01) [46].

Cimicifuga racemosa (Traubensilberkerze)

Cimicifuga-racemosa-Extrakte, die Traubensilberkerze, gehören zu den am besten untersuchten Phytopharmaka. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Phytoöstrogenen haben diese Extrakte keine östrogenen Wirkungen. Sie binden auch nicht an den Östradiolrezeptor. In In-vitro-Experimenten mit Mammakarzinom-Zelllinien als auch in Tierversuchen mit Ratten wurde gezeigt, dass alkoholische Extrakte aus Cimicifuga racemosa keine proliferativen Effekte auf das Brustdrüsengewebe ausüben [47]. Auch konnte bei der Frau keine Zunahme der mammographisch gemessenen Dichte des Brustdrüsengewebes nachgewiesen werden [47]. Die Proliferation des Endometriums scheint durch Cimicifuga racemosa-Extrakte nicht beeinflusst zu werden [47]. Des Weiteren sind neuroprotektive Effekte *in vitro* durch einen Einfluss auf die lokale Östrogensynthese im Gehirn beschrieben [48]. Mögliche Wirkmechanismen bestehen in einer agonistischen Wirkung am Serotonin-Rezeptor [49] und in einer leichten Hemmung am CYP2D6-Enzymsystem [50].

Eine Cochrane-Analyse umfasste 16 randomisierte Studien mit über 2000 Teilnehmerinnen [51]. Jedoch genügen einige dieser Studien nicht den Ansprüchen eines guten wissenschaftlichen Studiendesigns, beispielsweise liegt die Studiendauer teilweise unter zwölf Wochen. Europäische Studien mit Extrakten aus Cimicifuga racemosa unterscheiden sich von amerikanischen Studien oft in der verwendeten Dosis, wodurch die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Zudem ist die Zusammensetzung der in den USA verwendeten Präparate uneinheitlich. Einige Studien, die strenge wissenschaftliche Kriterien jedoch erfüllen, sollen hier skizziert werden:

In einer randomisierten, placebokontrollierten doppelblinden Schweizer Studie mit 180 Frauen wurden zwei verschiedene Dosierungen des Extrakts der Traubensilberkerze (Ze450) mit Placebo nach zwölfwöchiger Einnahme

verglichen [52]. Die Beurteilung der Symptome erfolgte mit dem validierten, mittlerweile aber in die Kritik geratenem Kupperman-Menopausal-Index. Hauptkritikpunkt ist die Zusammensetzung der elf Items, von denen nur Hitzewallungen eine Östrogendefizienz repräsentieren. Es zeigte sich eine signifikante dosisabhängige Verbesserung der Symptome im Vergleich zur Placebogruppe (Dosierung 13 mg: $p < 0{,}0001$; Dosierung 6,5 mg: $p = 0{,}0003$). Die Medikation wurde gut vertragen. Die Lebensqualität verbesserte sich nach zwölf Wochen, diese wurde aber lediglich mittels einer Visuellen Analogskala und nicht mit standardisierten Fragebögen erhoben.

In einer weiteren doppelblinden, placebokontrollierten Schweizer Studie, die etablierte Skalen wie den Kupperman-Index und die Menopause-Rating-Skala verwendeten, profitierten Frauen mit ausgeprägten vasomotorischen Symptomen von einer Therapie mit Cimicifuga racemosa im Vergleich mit Placebo [53]. Nach zwölf Wochen zeigte sich in dieser Subgruppe (n = 53) eine Verbesserung der Symptome ($p = 0{,}018$) um 47 % unter den Extrakten der Traubensilberkerze und um 21 % unter Placebo, wohingegen sich unter Betrachtung der Gesamtstudiengruppe (n = 122) kein besserer Effekt im Vergleich zur Placebogruppe darstellte.

In einer Beobachtungsstudie wurden nach zwölfwöchiger Behandlung mit Extrakten der Traubensilberkerze signifikante Verbesserungen mit dem Kupperman-Index bei 442 untersuchten Frauen demonstriert ($p < 0{,}001$) [54]. Der Effekt war in der höheren Dosierung (13,5 mg) ausgeprägter. Der Vergleich mit einer Placebogruppe fehlt in diesem Studiendesign.

Hierzu diskrepante Ergebnisse zeigten sich in einer randomisierten, doppelblinden Studie mit 351 Frauen, die über ein Jahr entweder Extrakte der Traubensilberkerze allein oder in Kombination mit einer Kräutermischung, dieselbe Kräutermischung in Kombination mit einer sojabasierten Ernährungsberatung, einer hormonellen Hormontherapie mit konjugiertem Östrogen und MPA oder Placebo erhielten [55]. Vasomotorische Symptome wurden mittels der Wiklund-Symptomskala erhoben. Es zeigten sich für die Kräutermischung und die Extrakte der Traubensilberkerze keine Verbesserungen der Symptome im Vergleich zu Placebo. Die Kombination mit einer Ernährungsberatung ergab sogar schlechtere Ergebnisse. Die hormonelle Therapie hingegen zeigte eine signifikante Verbesserung der vasomotorischen Symptome ($p < 0{,}001$). Die Autoren schlussfolgerten, dass die Extrakte der Traubensilberkerze ein geringes Potential für die Behandlung vasomotorischer Symptome haben.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer vierarmigen Studie (n = 89) präsentiert, die Hitzewallungen und nächtliches Schwitzen unter der Therapie mit Extrakten der Traubensilberkerze, des Rotklees und einer hormonellen Therapie mit konjugierten Östrogenen und MPA mit Placebo nach 12 Monaten verglich [56]. Die Reduktion an Symptomen lag für die Extrakte Traubensilberkerze bei 34 %, für die des Rotklees bei 57 %, für die Hormontherapie bei 94 % und für Placebo bei 63 %. Gegenüber den Ausgangswerten war die Symptomverbesserung für alle Gruppen einschließlich Placebo signifikant. Nebenwirkungen wurden in dieser Phase-II-Studie sorgfältig erfasst: Sowohl Extrakte von Rotklee als auch von der Traubensilberkerze gingen nicht mit einem signifikant erhöhten Nebenwirkungsprofil einher.

In einer Studie mit 120 perimenopausalen Frauen mit depressiver Symptomatik zeigte sich sowohl eine Besserung der depressiven als auch der vasomotorischen Symptomatik unter der kombinierten Einnahme von Cimicifuga racemosa mit 20 mg Paroxetin im Vergleich zur alleinigen Einnahme von Paroxetin [57]. Auch eine Kombination von 20 mg Fluoxetin mit Cimicifuga racemosa ergab eine signifikante Verbesserung von Hitzewallungen und nächtlichem Schwitzen gegenüber der alleinigen Einnahme von Cimicifuga racemosa [58].

Nicht-pharmakologische Behandlung von vasomotorischen Symptomen

Nicht-pharmakologische Therapieansätze stellen eine weitere Möglichkeit der Behandlung von vasomotorischen Symptomen dar, auch wenn die Studienlage zu diesen Methoden sehr limitiert ist und oft keine placebokontrollierten Studien durchgeführt wurden

Eine kognitive Verhaltenstherapie kann vasomotorische Symptome um bis zu 50 % verringern. Die Frauen besuchten insgesamt acht Stunden einer kognitiven Verhaltenstherapie in einer Gruppensitzung über vier bis sechs Wochen [59]. Eine weitere Studie zeigte dieses auch bei Patientinnen nach Mammakarzinom; der Effekt hielt für mindestens sechs Monate an [60].

Auch nach Hypnose, die über fünf Wochen eine Stunde lang unter Anleitung und zusätzlich selbständig durchgeführt wurde, reduzierte sowohl Frequenz als auch die Ausprägung vasomotorischer Symptome [61]. Diese Studie war randomisiert – eine Verblindung oder Placebogruppe ist aus naheliegenden Gründen bei dieser Methode nicht durchführbar. Zusätzlich zeigte sich ein positiver Effekt auf Angst und Depression und eine verbesserte Schlafqualität. Aus einer Meta-Analyse wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass ein positiver Effekt von Entspannungs- und Atemtechniken vorhanden ist, weitere Studien zur Validierung allerdings folgen sollten [62].

In einer systematischen Literaturübersicht (Cochrane-Analyse) mit fünf randomisierten Studien, an denen insgesamt 733 Frauen teilnahmen, konnte kein positiver Effekt von Sport auf vasomotorische Symptome oder Schlaf festgestellt werden [63]. In einer randomisierten Studie über 12 Wochen konnte zwar keine Verbesserung der vasomotorischen Symptome durch Sport und Yoga demonstriert werden, aber beide Aktivitäten verbesserten die Schlafqualität und Sport hatte zusätzlich einen positiven Effekt auf die Stimmung [64, 65]. Eine weitere Meta-Analyse von randomisiert-kontrollierten Studien über zwölf Wochen zeigte im Hinblick auf vasomotorische Symptome für Yoga eine Überlegenheit gegenüber anderen Bewegungstherapien; insgesamt wurden menopausale Symptome signifikant reduziert [66].

Eine Cochrane-Analyse mit 16 Studien und insgesamt über 1000 Studienteilnehmerinnen untersuchte den Effekt von Akupunktur im Vergleich zu keiner Behandlung der Symptome, zu Hormontherapie und zu Scheinakupunktur [67]. Akupunktur war weniger effektiv als Hormontherapie, aber zeigte bessere Effekte gegenüber gar keiner Behandlung [67, 68]. Eine weitere Meta-Analyse von

zwölf Studien zeigte eine Verbesserung der Frequenz und Ausprägung von Hitzewallungen, Menopause-assoziierten Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität im Hinblick auf vasomotorische Symptome bei Frauen mit natürlicher Menopause [69]. Im Vergleich von Akupunktur und der Einnahme von Gabapentin und Venlafaxin war der positive Effekt auf Hitzewallungen vergleichbar, allerdings hielt die Wirkung nach Beendigung der Therapie bei Frauen, die Akupunktur erhielten hatten, länger an [70,71]. Hinzu kommen mehr unerwünschte Wirkungen durch die pharmakologischen Therapieansätze.

Zusammenfassung

Die nicht-hormonale Therapie des klimakterischen Syndroms kann als Alternative zu einer Hormontherapie bei Frauen, die diese nicht einnehmen dürfen oder möchten, gelten. Die Datenlage der „Hard Facts" ist für die verschiedenen alternativen Ansätze unterschiedlich zu beurteilen. Insbesondere für die pharmakologischen Substanzen sind randomisierte, doppelblinde Studien mit einer adäquaten Teilnehmerinnenzahl und Studiendauer verfügbar. Im Hinblick auf Phytopharmaka wird die Beurteilung der vorliegenden Daten durch nicht-standardisierte Zusammensetzungen und Dosierungen erschwert. Zudem ist oft die Anzahl an Probandinnen nicht ausreichend. Dieses gilt vor allem auch für komplementärmedizinische Therapien.

Insgesamt zeigen Paroxetin, Venlafaxin, Gabapentin und Clonidin gute Effekte auf die Reduktion vasomotorischer Symptome bei menopausalen Frauen. Die Anwendung von Phytopharmaka und in geringerem Umfang von komplementärmedizinischen Ansätzen kann eine deutliche Besserung der vasomotorischen Beschwerden erbringen und nach individueller Beratung empfohlen werden. Eine regelmäßige Evaluation der Therapieansätze im Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit sollte erfolgen.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur

1. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. Obstet Gynecol 2011; 117: 1095–104.

2. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med, American Medical Association 2015; 175: 531–9.

3. Tataryn IV, Lomax P, Bajorek JG, Chesarek W, Meldrum DR, Judd HL. Postmenopausal hot flushes: a disorder of thermoregulation. Maturitas 1980; 2: 101–7.

4. Sturdee DW, Hunter MS, Maki PM, Gupta P, Sassarini J, Stevenson JC, et al. The menopausal hot flush: a review. Climacteric 2017; 20: 296–305.

5. Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. Fertil Steril 2014; 101: 905–15.

6. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 2827–34.

7. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol 2005; 23: 6919–30.

8. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, Mekonnen H, Kazempour K, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. Menopause 2013; 20: 1027–35.

9. Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depypere H, et al. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. Maturitas 2015; 81: 410–3.

10. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. Menopause 2006; 13: 568–75.

11. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyaie A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007; 109: 823–30.

12. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. Menopause 2007; 14: 841–5.

13. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. J Clin Oncol 2002; 20: 1578–83.

14. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. Menopause 2005; 12: 18–26.

15. Kalay AE, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. Menopause 2007; 14: 223–9.

16. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, Stawis AN, Flynn KA, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. J Clin Oncol 2010; 28: 3278–83.

17. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 267–74.

18. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2014; 174: 1058–66.

19. Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, Sloan JA, Dakhil SR, Nikcevich DA, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. J Clin Oncol 2006; 24: 1409–14.

20. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356: 2059–63.

21. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. J Clin Oncol 2009; 27: 2831–7.

22. Johns C, Seav SM, Dominick SA, Gorman JR, Li H, et al. Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions. Breast Cancer Res Treat 2016; 156: 415–26.

23. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. Arch Gynecol Obstet 2007; 276: 463–9.

24. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. Menopause 2008; 15: 310–8.

25. Saadati N, Mohammadjafari R, Natanj S, Abedi P. The effect of gabapentin on intensity and duration of hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Glob J Health Sci 2013; 5: 126–30.

26. Pinkerton JV, Kagan R, Portman D, Sathyanarayana R, Sweeney M, Breeze 3 Investigators. Phase 3 randomized controlled study of gastroretentive gabapentin for the treatment of moderate-to-severe hot flashes in menopause. Menopause 2014; 21:567–73.

27. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. J Clin Oncol 2010; 28: 5147–52.

28. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 818–24.

29. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Messing S, DiGrazio W, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006; 108: 41–8.

30. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, Baclueva EP, Flynn KA, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebocontrolled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. J Clin Oncol 2010; 28: 641–7.

31. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. Ann Intern Med 2000; 132: 788–93.

32. Loibl S, Schwedler K, Minckwitz von G, Strohmeier R, Mehta KM, Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients – a double-blind, randomized study. Ann Oncol 2007; 18: 689–93.

33. Buijs C, Mom CH, Willemse PHB, Marike Boezen H, Maurer JM, et al. Venlafaxine versus clonidine for treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. Breast Cancer Res Treat 2009; 115: 573–80.

34. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non- hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. Springerplus. 2nd ed. SpringerOpen 2015; 4: 65–129.

35. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2011; 29: 3862–8.

36. Metka M. Phytoestrogene, Phytogestagene und Phytoandrogene. J Menopause 2016; 8: 12–8.

37. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2013; 91: CD001395.

38. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2007; 91: CD001395.

39. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. Fertil Steril 2007; 87: 1243–9.

40. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. Maturitas 2002; 42: 173–85.

41. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause 2002; 9: 329–34.

42. Han KK, Soares JM, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. Obstet Gynecol 2002; 99: 389–94.

43. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause. 2000; 7: 236–42.

44. Uesugi S, Watanabe S, Ishiwata N, Uehara M, Ouchi K. Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women. Biofactors 2004; 22: 221–8.

45. Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, et al. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. Proc Nutr Soc 2006; 65: 76–92.

46. Lambert MNT, Thorup AC, Hansen ESS, Jeppesen PB. Combined red clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms. PLoS ONE 2017; 12: e0176590.

47. Wuttke W, Jarry H, Haunschild J, Stecher G, Schuh M, Seidlova-Wuttke D. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: Black cohosh (Cimicifuga or Actaea racemosa). J Steroid Biochem Mol Biol 2014; 139: 302–10.

48. Stute P, Habermann G, Kiesel L, Henneicke-von Zepelin HH, Garcia de Arriba S. Einfluss von Cimicifuga racemosa auf die lokale Östrogensynthese im Gehirn. Frauenarzt 2016; 57: 780–1.

49. Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Piersen CE, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. J Agric Food Chem 2003; 51: 5661–70.

50. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, et al. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. Clin Pharmacol Ther 2005; 77: 415–26.

51. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2012; 29: CD007244.

52. Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, Hoexter G, Zahner C. Dose-dependent efficacy of the Vitex agnus castus extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. Phytomedicine 2012; 19: 1325–31.

53. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer C, Birkhäuser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. Maturitas 2005; 51: 397–404.

54. Drewe J, Zimmermann C, Zahner C. The effect of a Cimicifuga racemosa extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints – an observational study. Phytomedicine 2013; 20: 659–66.

55. 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. Ann Intern Med 2006; 145: 869–79.

56. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. Menopause 2009; 16: 1156–66.

57. Huang YX, Song L, Zhang X, Lun WW, Pan C, Huang YS. [Clinical study of combined treatment of remifemin and paroxetine for perimenopausal depression]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2013; 93: 600–2.

58. Oktem M, Eroglu D, Karahan HB, Taskintuna N, Kuscu E, Zeyneloglu HB. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial. Adv Ther 2007; 24: 448–61.

59. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial. Menopause 2012; 19: 749–59.

60. Mann E, Smith MJ, Hellier J, Balabanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13: 309–18.

61. Elkins G, Marcus J, Stearns V, Perfect M, Rajab MH, et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. J Clin Oncol 2008; 26: 5022–6.

62. Stefanopoulou E, Grunfeld EA. Mind-body interventions for vasomotor symptoms in healthy menopausal women and breast cancer survivors. A systematic review. J Psychosom Obstet Gynaecol 2017; 38: 210–25.

63. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2014; 16: CD006108.

64. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, Sherman KJ, Booth-LaForce C, et al. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. Menopause 2014; 21: 339–46.

65. Sternfeld B, Guthrie KA, Ensrud KE, LaCroix AZ, Larson JC, et al. Efficacy of exercise for menopausal symptoms: a randomized controlled trial. Menopause 2014; 21: 330–8.

66. Cramer H, Peng W, Lauche R. Yoga for menopausal symptoms – A systematic review and meta-analysis. Maturitas 2018; 109: 13–25.

67. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. Cochrane Database Syst Rev 2013; 15: CD007410.

68. Ee C, French SD, Xue CC, Pirotta M, Teede H. Acupuncture for menopausal hot flashes: clinical evidence update and its relevance to decision making. Menopause 2017; 24: 980–7.

69. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. Menopause 2012; 22: 234–44.

70. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, Ball RM, Pegg J, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010; 28: 634–40.

71. Mao JJ, Bowman MA, Xie SX, Bruner D, DeMichele A, Farrar JT. Electroacupuncture versus gabapentin for hot flashes among breast cancer survivors: A randomized placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2015; 33: 3615–20.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**