

## **Menopausale Hitzewallungen: Es ist kein Kraut gewachsen.....**

### **Frage:**

Wie sind Wirksamkeit und Nebenwirkungen von nicht-hormonellen Medikamenten gegen menopausale Hitzewallungen?

### **Hintergrund:**

Menopausale Hitzewallungen sind recht häufige Beschwerden und beeinflussen die Lebensqualität. Die Wirksamkeit einer medikamentösen Östrogensubstitution für diese Indikation ist zwar belegt (Reduktion der Wallungen um etwa 75% oder etwa 3 Wallungen pro Tag weniger), allerdings ist unter postmenopausaler Östrogensubstitution eine erhöhte Rate von kardiovaskulären Ereignissen und Mamma-Karzinomen beschrieben.

### **Studiendesign:**

Systematic review

### **Einschlusskriterien für Studien:**

- Englischsprachige Publikationen von randomisiert kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit einer oder mehrerer nicht-hormoneller Therapien (d. h. keine klassische medikamentöse Substitution von Östrogen) bei menopausalen Hitzewallungen untersucht haben.
- Outcome der Studien: Häufigkeit oder Schweregrad der Hitzewallungen
- Eingeschlossene Frauen waren in medizinischer Behandlung oder wurden aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert.

### **Ausschlusskriterien für Studien:**

- Studien ohne Placebogruppe
- Schwerwiegende Begleiterkrankungen (Diagnose Mamma-Karzinom war erlaubt); Östrogenbehandlung weniger als 1 Monat vor Einschluss in die Studie
- Nichtmedikamentöse Behandlungen wie Akupunktur, verhaltenstherapeutische Ansätze, Nahrungsmittelzusätze, Energietherapien.

### **Outcome:**

- Unterschied in der Häufigkeit von Hitzewallungen (pro Tag) zwischen aktiver Behandlung und Placebo
- Nebenwirkungen

### **Resultat:**

- Es konnten insgesamt 43 Primärstudien eingeschlossen werden: 10 Studien mit Antidepressiva, 10 Studien mit Clonidin, 17 Studien mit Isoflavon-Präparaten (meist Extrakte aus Rotklee oder Soja) und 6 Studien mit anderen Medikamenten (u.a. Gabapentin, einem Antiepileptikum).
- Die Studienqualität war meist nur mässig und viele Studien wiesen methodische Schwächen auf.

- 6 Studien von Antidepressiva (Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren, SSRI, oder Serotonin Norepinephrin Reuptake Inhibitoren, SNRI) trugen Daten zu einer Meta-Analyse bei: Im Durchschnitt traten verglichen mit Placebo pro Tag 1.13 (95%-CI: 0.57-1.70) Hitzewallungen weniger auf (siehe Tabelle).
- Unter Clonidin (4 Studien mit Daten für eine Meta-Analyse) zeigten sich pro Tag 0.95 (95%-CI: 0.47-1.44) weniger Hitzewallungen, unter Gabapentin (2 Studien) waren dies 2.05 pro Tag weniger.
- Bei den Isoflavon-Präparaten zeigte sich für Rotklee-Extrakte keine Wirksamkeit und bei den Isoflavon-Soja-Extrakten waren die Ergebnisse gemischt.

| <i>Outcome<br/>(jeweils gegenüber Placebo)</i> | <i>Anzahl Vergleiche<br/>(in Meta-Analyse)</i> | <i>Reduktion der Hitzewallungen<br/>pro Tag (95%-CI)</i> |
|--|--|--|
| <i>Antidepressiva (SSRI; SNRI)</i>             | <i>6</i>                                       | <i>-1.13 (-0.57 bis -1.70)</i>                           |
| <i>Clonidin</i>                                | <i>4</i>                                       | <i>-0.95 (-0.47 bis -1.44)</i>                           |
| <i>Gabapentin (Antiepileptikum)</i>            | <i>2</i>                                       | <i>-2.05 (-1.30 bis -2.80)</i>                           |
| <i>Isoflavon-Präparate (Rotklee-Extrakte)</i>  | <i>8</i>                                       | <i>-0.44 (+1.47 bis -0.58)</i>                           |
| <i>Isoflavon-Präparate (Soja-Extrakte)</i>     | <i>2</i>                                       | <i>-1.22 (-0.42 bis -2.02)</i>                           |

- Das Reporting über Nebenwirkungen war generell in den meisten Studien schlecht. Nebenwirkungen waren unter Medikation recht häufig (meist wurde über Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Müdigkeit oder Mundtrockenheit berichtet).
- Bei den Isoflavon-Extrakten waren die Nebenwirkungsraten vergleichbar mit Placebo, allerdings wurde in einer Studie über vermehrte endometriale Hyperplasien berichtet (Isoflavone weisen selbst eine schwache östrogene sowie anti-östrogene Aktivität auf).

**Kommentar:**

- Für den Systematic review wurden zwar mehrere Datenbanken durchsucht, allerdings nur Studien in englischer Sprache eingeschlossen.
- Die Information aus den Primärstudien ist mit Limitationen versehen: Die Qualität der Primärstudien ist oft nur mässig und der Follow-up jeweils kurz (meist nur 8 Wochen; selten bis 6 Monate).
- Die Wirksamkeit der untersuchten Therapien ist deutlich schwächer als diejenige einer Östrogenensubstitution (minus 1 Tag versus minus 2.5 bis 3 Tage) und es kommt recht häufig zu Nebenwirkungen. Allerdings wurden keine Studien mit direkten Vergleichen eingeschlossen.
- Die Behandlung von menopausalen Hitzewallungen bleibt beim bekannten Nebenwirkungsprofil einer Östrogenensubstitution somit ein Dilemma.

**Literatur:**

Nelson H. et al.: Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes. JAMA. 2006;295:2057-2071.

**Verfasser: Klaus Eichler**