

Isoflavone

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause
– Diagnostik und Interventionen

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'EVIDENZBERICHT' is centered in white text on a dark blue rectangular background that covers the middle portion of this bar.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V24-05B

Version: 1.0

Stand: 06.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1931

DOI: 10.60584/V24-05B

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Isoflavone – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

16.05.2024

Interne Projektnummer

V24-05B

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/V24-05B>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isoflavone; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/V24-05B>.

Schlagwörter

Isoflavone, Klimakterium, Systematische Übersicht

Keywords

Isoflavones, Climacteric, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kevin Rudolf
- David Endres
- Simone Heß
- Corinna Kiefer
- Claudia Mischke
- Corinna Schaefer
- Andrea Tasar

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	3
4 Methoden	4
5 Ergebnisse	6
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	10
5.3 Übersicht der Endpunkte	39
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten	42
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	42
5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome.....	46
5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Angst	48
5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen	50
5.4.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse	51
5.4.6 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	55
5.4.7 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Fatigue.....	60
6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen	62
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	62
6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen	63
7 Literatur	65
8 Studienlisten	70
8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	70
8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen.....	70
8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen.....	103

Anhang A	Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	107
Anhang B	Suchstrategien	112
B.1	Bibliografische Datenbanken	112
B.2	Studienregister	115
B.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	9
Tabelle 3: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	10
Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien	12
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	15
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien..	22
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	36
Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	40
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten)	42
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt depressive Symptome (stetige Daten)	46
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt Angst (stetige Daten).....	48
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten)	50
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten)	51
Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten).....	55
Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den wichtigen Endpunkt Fatigue (stetige Daten)	60
Tabelle 16: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	107
Tabelle 17: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt depressive Symptome.....	108
Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Angst	108
Tabelle 19: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen	108
Tabelle 20: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse	109
Tabelle 21: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	110
Tabelle 22: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Fatigue	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	7
Abbildung 2: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (3–6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Hedges’g.....	44
Abbildung 3: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Isoflavone vs. Placebo, später Zeitpunkt (24 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	45
Abbildung 4: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	47
Abbildung 5: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt Angst, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	49
Abbildung 6: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, Isoflavone vs. Placebo, alle Zeitpunkte (3–24 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Odds Ratio.....	53
Abbildung 7: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, Isoflavone vs. Placebo, alle Zeitpunkte (3–24 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: absolute Risikodifferenz	54
Abbildung 8: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (3–6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	58
Abbildung 9: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden, Isoflavone vs. Placebo, später Zeitpunkt (12–24 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	59
Abbildung 10: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (3–6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	59
Abbildung 11: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt Fatigue, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSM	Genitourinary Syndrome of Menopause (urogenitales Syndrom der Menopause)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
STRAW	Stages of Reproductive Aging Workshop
SÜ	systematische Übersicht

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, deren Entwicklung oder Aktualisierung das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Aktualisierung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ (Registernummer der AWMF: 015-062) [2].

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Behandlung mit Isoflavonen im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 16.05.2024 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) bei der Aktualisierung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen“ (Registernummer der AWMF: 015-062) [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 6 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragestellungen von der Leitliniengruppe in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern und mit Beratung durch das IQWiG und die AWMF formuliert. Vor der Auftragserteilung zur Evidenzrecherche fand ein Auftakttreffen zwischen den Leitlinienkoordinierenden, der AWMF, dem BMG und dem IQWiG statt. In einem Kick-off-Treffen am 17.05.2024, an dem die Leitlinienkoordinierenden, eine Ansprechperson der AWMF und Ansprechpersonen des IQWiG teilnahmen, wurden die Fragestellungen finalisiert. Zu jeder PICO-Fragestellung erstellte das IQWiG 1 Evidenzbericht, der nach Fertigstellung an die Leitlinienkoordinierenden, an die zuständige Ansprechperson für die Leitlinie bei der AWMF sowie an das BMG übermittelt wurde.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an die Gremien des IQWiG und das BMG übermittelt sowie 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Es ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Evidenzbericht:

- Spezifizierung zum Abschnitt 2.2 der generischen Projektskizze [3]:
 - Es erfolgte eine Suche in Studienregistern
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portaljeweils mit der Einschränkung auf Einträge mit Ergebnissen.
 - Es wurden Studienregistereinträge zu eingeschlossenen Studien identifiziert.
 - Für die Bewertung des Publikationsbias wurde eine orientierende Recherche nach Einträgen im Studienregister ClinicalTrials.gov (U.S. National Institutes of Health) mit den Einschränkungen bezüglich des Studienstatus „abgeschlossen“, „vorzeitig abgebrochen“ sowie mit der Einschränkung auf Einträge ohne Ergebnisse durchgeführt.

4 Methoden

Die für den vorliegenden Bericht angewandten Methoden werden ausführlich in der generischen Projektskizze für Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen beschrieben [3]. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt 3.2 erläutert.

In Absprache mit der Leitliniengruppe wurden zur vorliegenden Fragestellung folgende Kriterien für den Studieneinschluss festgelegt:

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: symptomatische Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen Sofern möglich, werden Frauen in der Peri- und Postmenopause getrennt dargestellt.
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Isoflavonen (Mindestdosis 30 mg/d)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Placebo oder keine zusätzliche Behandlung
E4	kritische Endpunkte: 1) gesundheitsbezogene Lebensqualität, 2) depressive Symptome, 3) Angst, 4) Schlafstörungen, 5) unerwünschte Ereignisse wichtige Endpunkte: 6) vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche), 7) Palpitationen, 8) Fatigue, 9) Arthralgie, 10) Blutungsstörung, 11) GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz) Bei mehr als 7 Endpunkten sind kritische Endpunkte den wichtigen Endpunkten vorzuziehen.
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [4] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- Statements [5] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; GSM: urogenitales Syndrom der Menopause; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Hinweis zur Ergebnisdarstellung

Aufgrund der Größe des Studienpools wurden Studien mit einer Stichprobengröße mit $N < 50$ nicht für die Ergebnisdarstellung berücksichtigt (siehe Abschnitt 8.3).

Hinweis zur Darstellung der peri- und postmenopausalen Phasen

Für die getrennte Darstellung der verschiedenen Phasen des Klimakteriums wurde im vorliegenden Bericht die Stages-of-Reproductive-Aging-Workshop(STRAW)-Klassifikation [6,7] als Orientierung herangezogen. Demnach ergibt sich folgende Einteilung:

- Perimenopause: Frauen mit variabler Zykluslänge und Amenorrhö ≤ 12 Monate (STRAW-Stadien -2 bis +1a)
- Postmenopause: Frauen mit Amenorrhö > 12 Monate und Frauen mit iatrogener Menopause, z. B. durch Ovariectomie (STRAW-Stadien +1b bis +2)
- Peri- / Postmenopause: Studienpopulation lässt sich nicht eindeutig der Peri- oder Postmenopause zuordnen.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 21.06.2024) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 21.06.2024) sind in Anhang B dargestellt.

Bei den Suchen nach Primärstudien gab es hinsichtlich des Publikationszeitraums keine Einschränkung. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

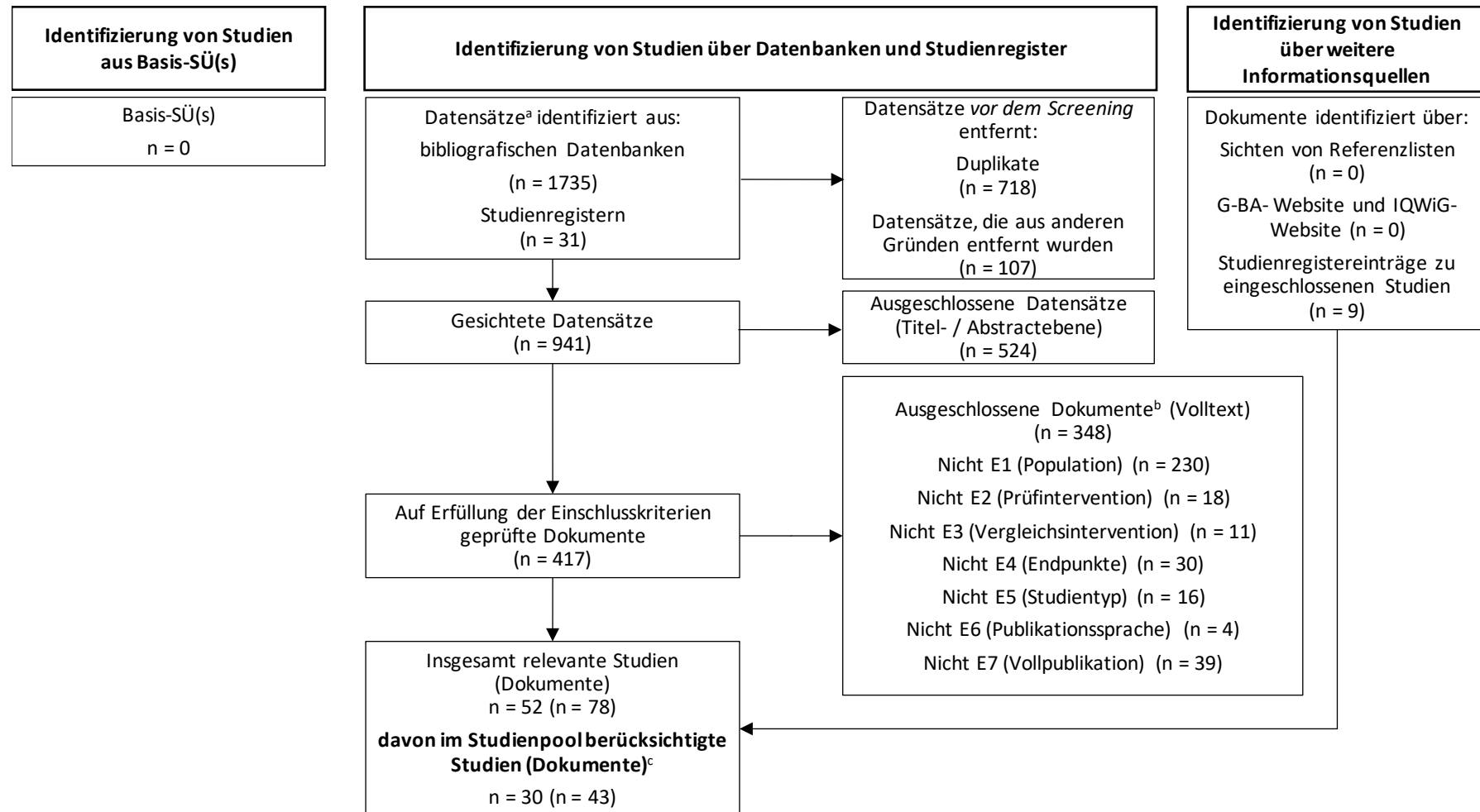
Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ, letzte Suche am 14.05.2024) sind in Anhang B dargestellt.

Die Suchen von SÜs wurden auf das Publikationsdatum ab 01/2019 eingeschränkt.

Von den 5 identifizierten SÜs (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.

b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

c. 22 Studien (35 Dokumente) erfüllen zwar die Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

22 der 52 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen. Die Referenzen finden sich mit Angabe des jeweiligen Grundes in Abschnitt 8.3. Der resultierende Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Studienpool der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Phase Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Perimenopause		
St. Germain 2001	ja [8]	nein / nein
Zhang 2020	ja [9]	ja [10] / nein
Postmenopause		
Amato 2013	ja [11]	nein / nein
D'Anna 2007	ja [12,13]	nein / nein
De Sousa-Munoz 2009	ja [14]	nein / nein
Evans 2011	ja [15]	nein / nein
Han 2002	ja [16]	nein / nein
Jassi 2010	ja [17]	nein / nein
Kotsopoulos 2000	ja [18]	nein / nein
Lee 2017	ja [19]	ja [20] / nein
Lipovac 2010	ja [21-23]	nein / nein
Llaneza 2010	ja [24]	nein / nein
Llaneza 2012	ja [25]	nein / nein
Nahas 2004	ja [26]	nein / nein
Nahas 2007	ja [27]	nein / nein
Radhakrishnan 2009	ja [28]	nein / nein
Secreto 2004	ja [29]	nein / nein
Squadrito 2013	ja [30,31]	ja [32] /nein
Ye 2012	ja [33]	nein / nein
Peri- / Postmenopause		
Albertazzi 1998	ja [34,35]	nein / nein
Baber 1999	ja [36]	nein / nein
Chi 2013	ja [37]	nein / nein
Faure 2002	ja [38]	nein / nein
Ferrari 2009	ja [39]	nein / nein
ICE-Studie	ja [40]	nein / nein
Imhof 2018	ja [41]	nein / nein
Khaodhiar 2008	ja [42]	nein / nein
Malik 2016	ja [43]	ja [44] / nein
Nikander 2003	ja [45-49]	nein / nein
Penotti 2003	ja [50]	nein / nein

Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 3 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 3: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart [Zitat]	Studientyp, Fallzahl	Geplante relevante Endpunkte	Status (geplantes Studienende)
NCT00179556	Studienregistereintrag [51]	RCT, 210	▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ vasomotorische Beschwerden	abgeschlossen 09/2005
NCT06209697	Studienregistereintrag [52]	RCT, 82	▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität	abgeschlossen 09/2023
RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

In Tabelle 4 werden die Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien dargestellt. Die in den jeweiligen Studien untersuchten Interventionen werden in Tabelle 5 charakterisiert. Die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien sowie die Charakteristika der jeweiligen Studienpopulationen sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 aufgeführt.

Es wurden 2 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Frauen in der Perimenopause [8-10], 17 RCTs mit Frauen in der Postmenopause [11-33] und 11 RCTs mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig 1 der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren [34-42,44-50], identifiziert.

In den 2 RCTs mit Frauen in der Perimenopause [8-10] stammten die eingesetzten Isoflavone aus Soja. In den 17 RCTs mit Frauen in der Postmenopause stammten die Isoflavone in der überwiegenden Mehrheit der Studien (13 Studien [11,14,16-20,24-29,33]) aus Soja, in 1 Studie [21-23] aus Rotklee; in 1 Studie [15] wurden synthetische Isoflavone verwendet und in 2 Studien [12,13,30-32] war die Herkunft der Isoflavone unklar. In den 11 RCTs mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig 1 der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren, stammten die Isoflavone in 7 Studien [34,35,37-39,41,42,50] aus Soja, in 2 Studien [36,40] aus Rotklee und in 2 Studien [43-49] ist die Herkunft der Isoflavone unklar.

Bezogen auf die Darreichungsform wurden in den 2 RCTs mit Frauen in der Perimenopause die Isoflavone als Sojaproteinpulver zur Verarbeitung in Essen / Getränken [8] oder als Tablette [9,10] verabreicht. In den 17 RCTs mit Frauen in der Postmenopause wurden die Isoflavone in 3 Studien [17,18,28] als Sojaproteinpulver zur Verarbeitung in Essen / Getränken

und in 13 Studien [11-17,19,20,26,27,29,33] als Tablette bzw. Kapsel verabreicht. In 2 Studien [24,25] ist unklar, in welcher Form (z. B. Pulver oder Tablette) die Isoflavone verabreicht wurden. In den 11 RCTs mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig 1 der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren, wurden die Isoflavone in 1 Studie [34,35] als Sojaproteinpulver zur Verarbeitung in Essen / Getränken und in 9 Studien [36-42,45-50] als Tablette bzw. Kapsel verabreicht. In 1 Studie [43,44] ist unklar, in welcher Form (z. B. Pulver oder Tablette) die Isoflavone verabreicht wurden.

Die tägliche Dosis der Prüfinerventionen lag in den 2 RCTs mit Frauen in der Perimenopause bei 60 mg [9,10] bzw. 80 mg [8], in den 17 RCTs mit Frauen in der Postmenopause reichte die Tagesdosis von 30 mg [15] bis zu 126 mg [33] Isoflavone und in den 11 RCTs mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig 1 der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren, lag die Tagesdosis zwischen 40 mg [36,42] und 114 mg [45-49] Isoflavone.

In den 2 RCTs mit Frauen in der Perimenopause [8-10] erhielten die Frauen eine kurzfristige Behandlung (6 Monate). In den 17 RCTs mit Frauen in der Postmenopause erhielten die Frauen in 11 Studien [14-23,26,28,29,33] eine kurzfristige Behandlung (3 bis 6 Monate), in 1 Studie [27] eine mittelfristige Behandlung über 10 Monate und in 5 Studien [11-13,24,25,30-32] eine langfristige Behandlung (12 bis 24 Monate). Die Studie mit mittelfristiger Behandlungsdauer [27] sowie 4 Studien mit langfristiger Behandlung [12,13,24,25,30-32] stellen auch verwertbare Zwischenergebnisse für eine kurzfristige Behandlung dar. In den 11 RCTs mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig 1 der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren, erhielten alle Frauen eine kurzfristige Behandlung (3 bis 6 Monate) [34-42,44-50].

Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie	Studiendesign	Personenzahl N	Prüfintervention (Tagesdosis)	Vergleichsintervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer
Perimenopause						
St. Germain 2001 ^a	RCT	I: 24 C: 21	Isoflavone (80 mg)	Placebo	USA; 1997 bis 1998	6 Monate
Zhang 2020 (I) ^b	RCT	I: 40 C: 40	Isoflavone (60 mg)	Placebo	China; 1997 bis 1998	6 Monate
Zhang 2020 (II) ^b	RCT	I: 40 C: 40	Isoflavone (60 mg) + Kalzium	Kalzium	China; 1997 bis 1998	6 Monate
Postmenopause						
Amato 2013 ^c	RCT	I ₁ : 135 I ₂ : 136 C: 135	I ₁ : Isoflavone (80 mg) I ₂ : Isoflavone (120 mg)	Placebo	USA; 2002 bis 2006	24 Monate
D'Anna 2007	RCT	I: 135 C: 130	Isoflavone (54 mg)	Placebo	Italien; k. A.	12 Monate
De Sousa-Munoz 2009	RCT	I: 42 C: 42	Isoflavone (120 mg)	Placebo	Brasilien; k. A.	4 Monate
Evans 2011	RCT	I: 42 C: 42	Isoflavone (30 mg)	Placebo	Kanada; k. A.	3 Monate
Han 2002	RCT	I: 41 C: 41	Isoflavone (100 mg)	Placebo	Brasilien; 1999 bis 2000	4 Monate
Jassi 2010 ^c	RCT	I ₁ : 25 I ₂ : 25 C: 25	I ₁ : Isoflavone (Pulver) (60 mg) I ₂ : Isoflavone (Tablette) (60 mg)	Placebo	Indien; k. A.	3 Monate
Kotsopoulos 2000	RCT	I: 44 C: 50	Isoflavone (118 mg)	Placebo	Australien ^e ; k. A.	3 Monate
Lee 2017	RCT	I: 43 C: 44	Isoflavone (70 mg)	Placebo	Südkorea; 2010 bis 2011	3 Monate
Lipovac 2010	RCT (Cross-over) ^d	I: 53 C: 60	Isoflavone (80 mg)	Placebo	Österreich; 2003 bis 2004	3 Monate

Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Studiendesign	Personenzahl N	Prüfintervention (Tagesdosis)	Vergleichsintervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer
Llaneza 2010	RCT	I: 58 C: 58	Isoflavone (40 mg)	Placebo	Spanien; k. A.	24 Monate
Llaneza 2012	RCT	I: 40 C: 40	Isoflavone (80 mg)	Placebo	Spanien; k. A.	24 Monate
Nahas 2004	RCT	I: 25 C: 25	Isoflavone (60 mg)	Placebo	Brasilien; k. A.	6 Monate
Nahas 2007	RCT	I: 40 C: 40	Isoflavone (100 mg)	Placebo	Brasilien; k. A.	10 Monate
Radhakrishnan 2009	RCT	I: 50 C: 50	Isoflavone (75 mg)	Placebo	Indien; k. A.	6 Monate
Secreto 2004 (I) ^b	RCT	I: 64 C: 67	Isoflavone (80 mg)	Placebo	Italien; 2000	3 Monate
Secreto 2004 (II) ^b	RCT	I: 65 C: 66	Isoflavone (80 mg) + 3 mg Melatonin	Placebo + 3 mg Melatonin	Italien; 2000	3 Monate
Squadrito 2013	RCT	I: 60 C: 60	Isoflavone (54 mg)	Placebo	Italien; 2007 bis 2011	12 Monate
Ye 2012 ^c	RCT	I ₁ : 30 I ₂ : 30 C: 30	I ₁ : Isoflavone (84 mg) I ₂ : Isoflavone (126 mg)	Placebo	China; k. A.	6 Monate
Peri- / Postmenopause						
Albertazzi 1998	RCT	I: 51 C: 53	Isoflavone (76 mg)	Placebo	Italien; k. A.	3 Monate
Baber 1999	RCT (Cross-over) ^d	I: 25 C: 26	Isoflavone (40 mg)	Placebo	Australien; k. A.	3 Monate
Chi 2013	RCT	I: 40 C: 40	Isoflavone (90 mg)	Placebo	China; k. A.	6 Monate
Faure 2002	RCT	I: 39 C: 36	Isoflavone (70 mg)	Placebo	Frankreich; k. A.	4 Monate

Tabelle 4: Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Studiendesign	Personenzahl N	Prüfintervention (Tagesdosis)	Vergleichsintervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer
Ferrari 2009	RCT	I: 85 C: 95	Isoflavone (80 mg)	Placebo	Italien; 2004 bis 2006	3 Monate
ICE-Studie ^c	RCT	I ₁ : 83 I ₂ : 84 C: 85	I ₁ : Isoflavone (57 mg) I ₂ : Isoflavone (82 mg)	Placebo	USA; 1999 bis 2000	3 Monate
Imhof 2018	RCT	I: 97 C: 95	Isoflavone (100 mg)	Placebo	Deutschland, Österreich, Rumänien; 2005 bis 2006	3 Monate
Khaodhiar 2008 ^c	RCT	I ₁ : 48 ^f I ₂ : 49 ^f C: 45 ^f	I ₁ : Isoflavone (40 mg) I ₂ : Isoflavone (60 mg)	Placebo	USA; k. A.	3 Monate
Malik 2016 ^g	RCT	I: 50 C: 50	Isoflavone (60 mg)	Placebo	Indien; 2012 bis k. A.	6 Monate
Nikander 2003	RCT (Cross-over)	I: 32 C: 30	Isoflavone (114 mg)	Placebo	Finnland; 1999 bis 2000	3 Monate
Penotti 2003	RCT	I: 28 C: 34	Isoflavone (72 mg)	Placebo	Italien; k. A.	6 Monate
a. 1 weiterer Studienarm (n = 24) wird aufgrund einer zu geringen Tagesdosis Isoflavone für die Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt. b. Die Studie stellt mehrere relevante Vergleiche dar. c. Die Studie enthält mehrere relevante Studienarme. d. Es werden nur die Daten der 1. Studienphase (Phase vor dem Cross-over) berücksichtigt, da keine adäquate Berücksichtigung des Cross-over-Designs in der Auswertung der 2. Studienphase erfolgte. e. keine Angaben zum Ort der Durchführung, jedoch Autorengruppe in dem Land verortet f. Angabe bezieht sich auf die analysierten Personen für die kritischen Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche). In der Publikation liegt nur die Angabe vor, dass insgesamt N = 191 Personen randomisiert wurden. g. 2 weitere Studienarme (je n = 50) wurden aufgrund unpassender Prüfinterventionen für die Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt. C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
Perimenopause			
St. Germain 2001	80 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 20 g Sojaprotein (entspr. 40 mg Isoflavone) in 1 Muffin 1-mal täglich 20 g Sojaprotein (entspr. 40 mg Isoflavone) als Pulver zur Verarbeitung in Essen / Getränken täglich	Placebo^a	1 rezeptfreies Vitamin- / Mineralienpräparat täglich - Meidung von Lebensmitteln, die Soja-Isoflavone enthalten - keine Einnahme eigener Nahrungsergänzungsmittel
Zhang 2020 (I) ^b	60 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 2 Tabletten (entspr. 15 mg Soja-Isoflavone pro Tablette) 2-mal täglich	Placebo^a	
Zhang 2020 (II) ^b	60 mg Isoflavone + Kalzium <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 2 Tabletten (entspr. 15 mg Soja-Isoflavone und 125 mg Kalzium pro Tablette) 2-mal täglich	Kalzium <u>Darreichungsform:</u> 2 Tabletten (entspr. 125 mg Kalzium pro Tablette) 2-mal täglich	
Postmenopause			
Amato 2013 ^c	I₁: 80 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Tablette 3-mal täglich - davon 2 Tabletten mit je 40 mg Soja-Isoflavone und 1 Tablette Placebo I₂: 120 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Tablette (entspr. 40 mg Isoflavone) 3-mal täglich	Placebo^a	1000 mg Kalziumkarbonat und 400 IE Vitamin D täglich
D'Anna 2007	54 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Genistein-Tablette (entspr. 27 mg Isoflavone) 2-mal täglich	Placebo^a	500 mg Kalziumkarbonat und 400 IE Vitamin D täglich

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
De Sousa-Munoz 2009	120 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Kapsel (entspr. 60 mg Isoflavone) 2-mal täglich	Placebo ^a	
Evans 2011	30 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Kapsel (entspr. 30 mg synthetische Isoflavone) 1-mal täglich	Placebo ^a	
Han 2002	100 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Kapsel (entspr. 33,3 mg Isoflavone) 3-mal täglich	Placebo ^a	
Jassi 2010 ^c	I₁: 60 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 30 g Sojaprotein (entspr. 60 mg Soja-Isoflavone) als Pulver täglich zur Verarbeitung in Essen / Getränken I₂: 60 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Tablette (entspr. 60 mg Soja-Isoflavone) 1-mal täglich	Placebo ^a	
Kotsopoulos 2000	118 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 28 g Sojaprotein (entspr. 2,1 mg Isoflavone pro 1 g) als Pulver zur Verarbeitung in Getränken 2-mal täglich	Placebo ^a	

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
Lee 2017	70 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Tablette (entspr. 35 mg Isoflavone) 2-mal täglich	Placebo^a	
Lipovac 2010	80 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Rotkleeextrakt-Kapsel (entspr. 40 mg Isoflavone) 2-mal täglich	Placebo^a	
Llaneza 2010	40 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 40 mg Soja-Isoflavone täglich, Darreichungsform unklar	Placebo^a	- mediterrane Ernährung - körperliche Aktivität
Llaneza 2012	80 mg Isoflavone + Lebensstilintervention <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 80 mg Soja-Isoflavone täglich, Darreichungsform unklar	Placebo^a + Lebensstilintervention	- mediterrane Ernährung - körperliche Aktivität
Nahas 2004	60 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 2 Sojaextrakt-Kapseln (entspr. 15 mg Isoflavone pro Kapsel) 2-mal täglich	Placebo^a	
Nahas 2007	100 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Kapsel (entspr. 50 mg Isoflavone) 2-mal täglich	Placebo^a	

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
Radhakrishnan 2009	75 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 25 g Sojaprotein (entspr. 75 mg Isoflavone) als Pulver zum Auflösen in Wasser, Milch oder Saft, aufgeteilt auf 2–3 Getränke täglich	Placebo^a	900 mg Kalzium täglich
Secreto 2004 (I) ^b	80 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Tablette (entspr. 40 mg Isoflavone) 2-mal täglich	Placebo^a	
Secreto 2004 (II) ^b	80 mg Isoflavone + 3 mg Melatonin <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Tablette (entspr. 40 mg Isoflavone) 2-mal täglich 1 Melatonin-Tablette (entspr. 3 mg Melatonin) 1-mal täglich	Placebo^a + 3 mg Melatonin <u>Darreichungsform:</u> 1 Melatonin-Tablette (entspr. 3 mg Melatonin) 1-mal täglich	
Squadrito 2013	54 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 2 Genistein-Tabletten täglich (entspr. 27 mg Isoflavone pro Tablette)	Placebo^a	- mediterrane Ernährung - Empfehlung zu ≥ 150 Minuten moderater körperlicher Aktivität pro Woche - kein Verzehr von Sojaprodukten oder eigenen Nahrungsergänzungsmitteln

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
Ye 2012 ^c	I₁: 84 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 3 Kapseln 2-mal täglich - davon 2 Sojaextrakt-Kapseln mit je 42 mg Isoflavone und 1 Kapsel Placebo I₂: 126 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 3 Sojaextrakt-Kapseln (entspr. 42 mg Isoflavone pro Kapsel) 2-mal täglich	Placebo ^a	- Empfehlung zum Verzehr kalziumreicher Lebensmittel - Meidung von Lebensmitteln, die Soja enthalten - keine Einnahme eigener Nahrungsergänzungsmittel
Peri- / Postmenopause			
Albertazzi 1998	76 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 60 g Sojaprotein (entspr. 76 mg Isoflavone) als Pulver zur Verarbeitung in Getränken 1-mal täglich	Placebo ^a	erhöhte Flüssigkeitseinnahme
Baber 1999	40 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Rotkleeextrakt-Tablette (entspr. 40 mg Isoflavone) 1-mal täglich	Placebo ^a	
Chi 2013	90 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 2 Sojaextrakt-Kapseln (entspr. 22,5 mg Isoflavone pro Kapsel) 2-mal täglich	Placebo ^a	- kein Verzehr von Lebensmitteln, die > 20 mg pro Tag Soja-Isoflavone enthalten 5 µg Vitamin D täglich
Faure 2002	70 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 2 Sojaextrakt-Kapseln (entspr. 17,5 mg Isoflavone pro Kapsel) 2-mal täglich	Placebo ^a	

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
Ferrari 2009	80 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Tablette (entspr. 80 mg Isoflavone) 1-mal täglich	Placebo^a	
ICE-Studie ^c	I₁: 57 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 2 Rotkleeextrakt-Tabletten (entspr. 28,6 mg Isoflavone pro Tablette) 1-mal täglich I₂: 82 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 2 Rotkleeextrakt-Tabletten (entspr. 41 mg Isoflavone pro Tablette) 1-mal täglich	Placebo^a	
Imhof 2018	100 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Kapsel (entspr. 100 mg Isoflavone) 1-mal täglich	Placebo^a	
Khaodhiar 2008 ^c	I₁: 40 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Kapsel (entspr. 40 mg Isoflavone) 1-mal täglich I₂: 60 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 1 Sojaextrakt-Kapsel (entspr. 60 mg Isoflavone) 1-mal täglich	Placebo^a	
Malik 2016	60 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> 60 mg Isoflavone täglich, Darreichungsform unklar	Placebo^a	

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	Begleittherapie
Nikander 2003	114 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ 3 Isoflavon-Tabletten (entspr. 19 mg Isoflavone pro Tablette) 2-mal täglich	Placebo^a	
Penotti 2003	72 mg Isoflavone <u>Dosierung und Darreichungsform:</u> ▪ 1 Sojaextrakt-Tablette (entspr. 36 mg Isoflavone) 2-mal täglich	Placebo^a	
a. Die Placebo-Gabe erfolgte in analoger Umsetzung zur Prüfintervention. b. Die Studie stellt mehrere relevante Vergleiche dar. c. Die Studie enthält mehrere relevante Studienarme. IE: Internationale Einheit			

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Perimenopause		
St. Germain 2001	▪ Perimenopause: ▫ ≤ 12 Monate nach letztem Menstruationszyklus und FSH-Wert ≥ 30 IE/l ▪ Alter: k. A. ▪ Nichtraucherin ▪ ≥ 10 Hitzewallungen und / oder nächtliche Schweißausbrüche pro Woche ▪ keine chronischen Erkrankungen (wie bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen oder Osteoporose) oder Langzeitmedikation ▪ keine HRT im Studienzeitraum oder in den 12 Monaten zuvor ▪ mindestens 1 Eierstock vorhanden ▪ BMI 20–31 kg/m²	▪ k. A.
Zhang 2020	▪ Perimenopause: ▫ ab dem Auftreten von endokrinen, biologischen und klinischen Anzeichen im Zusammenhang mit der Menopause bis 1 Jahr nach der letzten Regelblutung ▪ Alter: 40–55 Jahre ▪ Diagnose eines perimenopausalen Syndroms ▪ Diagnose einer Osteopenie / Osteoporose durch Knochendichtemessungen	▪ angeborene oder erworbene Immunschwächeerkrankungen ▪ akute oder chronische Lebererkrankungen, die sich auf den Knochenstoffwechsel auswirken ▪ akute oder chronische Nierenerkrankungen, die sich auf den Knochenstoffwechsel auswirken ▪ endokrine Erkrankungen ▪ Brust- und Gebärmutterkrebs (in der eigenen oder in der Familienanamnese) ▪ Einnahme von (letzte 6 Monate): ▫ Hormonpräparaten ▫ Vitaminpräparaten ▫ anderen Gesundheitsprodukten

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Postmenopause		
Amato 2013	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit ≥ 12 Monaten und Serum-FSH-Wert > 30 mIE/ml - oder ▫ bilaterale Oophorektomie seit ≥ 6 Monaten und Serum-FSH-Wert > 30 mIE/ml ▪ Alter: 40–60 Jahre	▪ vegetarische Ernährungsweise ▪ Konsum von Sojaprodukten ≥ 1 Portion pro Woche ▪ Auffälligkeiten bei: ▫ Mammografie ▫ Pap-Test ▫ Blutbefund ▪ BMI > 30 kg/m² ▪ Vorgeschichte mit: ▫ Osteoporose / Osteopenie ▫ Wirbelsäulen- und / oder Hüftfraktur ▫ Krebserkrankung ▫ Leber-, Nieren-, Gallenblasen- oder Herzerkrankung ▪ Rauchen ▪ Einnahme von: ▫ hormonhaltigen Medikamenten (mit Ausnahme von Thyroxin) ▫ Medikamenten mit Auswirkung auf die Knochensubstanz ▫ pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln
D'Anna 2007 ^a	▪ Postmenopause: ▫ FSH-Wert > 50 IE/l und Serum-Östradiol-Spiegel < 100 pmol/l ▪ Alter: 50–70 Jahre	▪ abnormale klinische Befunde oder Laborbefunde, die auf kardiovaskuläre, hepatische, renale oder endokrinologische Störungen hindeuten ▪ Koagulopathie ▪ Einnahme von (letzte 6 Monate): ▫ oralen oder transdermalen Östrogenen ▫ Gestagenen ▫ Androgenen oder anderen Steroiden ▫ Bisphosphonaten ▫ cholesterinsenkenden Mitteln ▫ kardiovaskulären Medikamenten ▪ Rauchen von > 10 Zigaretten pro Tag ▪ Knochendichte am Oberschenkelhals $> 0,795$ g/cm² (entspricht T-Score von -1 SD)

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
De Sousa-Munoz 2009	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr und Serum-FSH-Wert ≥ 25 IE/l - oder ▫ Hysterektomie mit erhöhtem Serum-FSH-Wert ▪ Alter: 45–60 Jahre ▪ klinisch nachweisbare vasomotorische und depressive Symptome ▪ Score von 1–16 in der CES-D	▪ vegetarische Ernährungsweise ▪ Behandlung mit Östrogenen, Phytoöstrogenen und SERMs in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ gynäkologische Krebserkrankungen ▪ Darm-, Leber-, Schilddrüsen- und / oder Nierenerkrankungen ▪ Stimmungsstörungen ▪ laufende Psychotherapie ▪ Einnahme von Psychopharmaka innerhalb des letzten Monats vor Studienbeginn ▪ Einnahme von Antibiotika in den letzten 2 Monaten ▪ regelmäßiger Alkoholkonsum
Evans 2011 ^a	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit ≥ 3 Monaten und Serum-FSH-Wert > 35 IE/ml bei natürlicher Menopause - oder ▫ > 42 Tage nach Eingriff bei chirurgisch induzierter Menopause ▪ Alter: 40–65 Jahre ▪ ≥ 40 Hitzewallungen pro Woche	▪ abnormale klinische Befunde oder Laborbefunde ▪ Behandlung mit konventioneller HRT oder SERM innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Allergie oder Überempfindlichkeit gegen: ▫ Soja ▫ Erdnüsse ▫ pure Isoflavone ▫ Genistein ▫ Laktose ▫ Kuhmilch ▪ Konsum von Sojaprodukten innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Eigenauskunft über unvorhersehbare vaginale Blutungen (z. B. Leiomyome oder Endometriumpolypen), Uterusmyome oder Endometriose, die behandlungsbedürftig sind ▪ unbehandeltes PCOS ▪ Vorgeschichte mit abnormalem Pap-Test ▪ Behandlung mit Gondadotropin-Agonisten innerhalb von 24 Wochen vor Studienbeginn ▪ Glukokortikoide oder dauerhaft hochdosiertes ($> 7,5$ mg/Tag) Prednison oder Äquivalent in den letzten 12 Wochen

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Han 2002	▪ Postmenopause: ▫ Menopause seit ≥ 12 Monaten und Serum-FSH-Wert > 25 IE/l und Östradiol-Spiegel < 20 pg/ml ▪ Alter: 45–55 Jahre ▪ gesunde Gebärmutter ▪ Auftreten von Hitzewallungen	▪ Vorgeschichte mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall oder TIA ▪ Krebsdiagnose innerhalb der letzten 5 Jahre ▪ HRT innerhalb der letzten 12 Monate ▪ Einnahme von: ▫ lipidsenkenden Medikamenten ▫ Antidiabetika ▫ Sojaprodukten ▫ pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln
Jassi 2010	▪ Postmenopause: ▫ 1–10 Jahre seit der letzten Regelblutung und FSH-Wert ≥ 30 mIE/ml oder ▫ Hysterektomie mit bilateraler Salpingoophorektomie aufgrund einer gutartigen Erkrankung der Gebärmutter und Adnexe und FSH-Wert ≥ 30 mIE/ml ▪ Alter: 40–60 Jahre ▪ vasomotorische oder urogenitale Beschwerden	▪ Vorgeschichte mit schwerwiegenden medizinischen Erkrankungen, wie z. B.: ▫ Herzinfarkt ▫ Schlaganfall ▫ Herzinsuffizienz ▫ Hepatitis ▫ malignem Brustkrebs ▫ bekannten oder vermuteten östrogenabhängigen malignen Tumoren ▫ Myome ▫ Endometriumkarzinom ▪ aktuelle Behandlung von Symptomen des Klimakteriums ▪ hoher Triglycerid-Spiegel ≥ 500 mg/dl ▪ Einnahme von Anti-Hyperlipidämie-Medikamenten
Kotsopoulos 2000	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit ≥ 12 Monaten und Serum-FSH-Wert > 20 IE/l ▪ Alter: 50–75 Jahre	▪ vegetarische Ernährungsweise ▪ Rauchen ▪ HRT in den letzten 12 Monaten ▪ Einnahme von: ▫ Phytoöstrogenen ▫ Produkten auf Sojabasis ▫ Antibiotika (letzte 3 Monate)

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Lee 2017	▪ Postmenopause: ▫ letzte Regelblutung vor > 12 Monaten und Serum-FSH-Wert > 40 IE/ml ▪ Alter: 45–60 Jahre ▪ BMI 19–30 kg/m² ▪ leichte Klimakteriumsbeschwerden ▫ Score von 20–40 im Kupperman Index ▫ Hitzewallungen seit ≥ 3 Monaten	▪ Behandlung mit HRT oder SERM innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn ▪ Vorgeschichte mit bösartigen Brust- oder Genitaltrakterkrankungen ▪ Vorgeschichte mit Gefäßerkrankungen ▪ abnormale Untersuchungsbefunde beim Ultraschall des Beckens und des Abdomens oder beim Röntgen der Brust, wie z. B.: ▫ Endometriumproliferation ▫ Endometriumkarzinom ▫ Gebärmutterhalskrebs ▫ Erkrankungen im Zusammenhang mit Brustkrebs ▪ kardiovaskuläre Erkrankungen ▪ Nierenerkrankungen ▪ Schilddrüsenerkrankungen ▪ unkontrollierter Bluthochdruck (≥ 170/100 mmHg) ▪ Diabetes mellitus (Blutglukose ≥ 180 mg/dl) ▪ Depressionen ▪ Schizophrenie ▪ Alkohol- oder Drogenmissbrauch
Lipovac 2010	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit > 12 Monaten ▪ Alter: ≥ 40 Jahre ▪ moderate bis schwere Klimakteriumsbeschwerden (Score ≥ 15 im Kupperman Index)	▪ aktuelle Behandlung mit HRT ▪ bekannte Überempfindlichkeit gegen Isoflavone
Llaneza 2010	▪ Postmenopause: ▫ letzte Regelblutung vor > 12 Monaten ▪ Alter: 50–64 Jahre ▪ gesunde Gebärmutter und Eierstöcke ▪ sexuell aktiv	▪ aktuelle Behandlung mit HRT
Llaneza 2012	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit ≥ 1 Jahr ▪ Alter: 50–64 Jahre ▪ gesunde Gebärmutter und Eierstöcke ▪ sexuell aktiv	▪ aktuelle Behandlung mit HRT

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Nahas 2004	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit ≥ 12 Monaten und Serum-FSH-Wert > 40 mIE/ml ▪ Alter: k. A. ▪ Symptome eines Östrogenmangels (Hitzewallungen) ▪ Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber einer konventionellen HRT	▪ vegetarische und makrobiotische Ernährung ▪ Asiatinnen ▪ Rauchen ▪ Alkoholmissbrauch ▪ Vorgeschichte mit chronischen gastrointestinalen Erkrankungen ▪ Behandlung mit HRT, Tamoxifen oder Antibiotika in den letzten 6 Monaten ▪ Schilddrüsenfunktionsstörungen, die die Symptome beeinflussen könnten
Nahas 2007	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit ≥ 12 Monaten und Serum-FSH-Wert > 40 mIE/ml ▪ Alter: ≥ 45 Jahre ▪ guter allgemeiner Gesundheitszustand ▪ ≥ 5 vasomotorische Symptome pro Tag	▪ strenge vegetarische, ballaststoffreiche oder sojareiche Ernährung ▪ Vorgeschichte mit: ▫ Brustkrebs ▫ Endometriumkrebs ▫ kardiovaskulären Erkrankungen ▫ thromboembolischen Erkrankungen ▫ undiagnostizierten vaginalen Blutungen ▫ chronischem Alkoholismus ▫ chronischen gastrointestinalen Erkrankungen ▪ Schilddrüsenfunktionsstörungen, die die Symptome beeinflussen könnten
Radhakrishnan 2009	▪ Postmenopause: ▫ letzte Regelblutung vor ≥ 12 Monaten und FSH-Wert > 40 mIE/ml oder ▫ ≥ 6 Wochen nach einer bilateralen Oophorektomie und FSH-Wert > 40 mIE/ml ▪ Alter: k. A. ▪ keine Bereitschaft oder Unverträglichkeit zur Einnahme von HRT	▪ unklare vaginale Blutungen ▪ arterielle Hypertonie ▪ Diabetes mellitus ▪ Leberfunktionsstörungen ▪ Nieren- oder Herzerkrankungen ▪ aktive thromboembolische Erkrankungen ▪ tiefe Beinvenenthrombose ▪ KHK ▪ Schlaganfall oder thromboembolische Erkrankungen in Verbindung mit Östrogeneinnahme in der Vorgeschichte ▪ östrogenabhängige bösartige Erkrankungen wie Brust- oder Endometriumkarzinom (bestehend oder in der Vorgeschichte) ▪ Erdnuss- / Hülsenfruchtallergie ▪ Einnahme von: ▫ lipidsenkenden Medikamenten ▫ Antidiabetika ▫ pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Secreto 2004 ^a	▪ Postmenopause: ▫ letzte Regelblutung ≥ 6 Monate vor Studienbeginn ▪ Alter: ≥ 35 Jahre ▪ jeder Gesundheitszustand, für den eine klassische HRT nicht empfohlen wird	▪ Brustkrebstherapie (Hormon- oder Chemotherapie) ▪ HRT innerhalb der letzten 3 Monate ▪ Endokrinopathie, wie z. B.: ▫ Diabetes mellitus ▫ Schilddrüsenüberfunktion ▪ Unverträglichkeit gegenüber Soja
Squadrito 2013	▪ Postmenopause: ▫ postmenopausal seit ≥ 12 Monaten und Serum-FSH-Wert ≥ 50 IE/l und Serum-Östradiol-Spiegel ≤ 100 pmol/l (≤ 27 pg/ml) ▪ keine chirurgisch induzierte Menopause ▪ Alter: 49–67 Jahre	▪ klinische Befunde oder Laborbefunde, die auf systemische Erkrankungen hindeuten (z. B. chronische Nieren- oder Leberinsuffizienz oder chronisch-entzündliche Erkrankungen) ▪ Brusterkrankungen (bestehend oder in der Familienanamnese) ▪ kardiovaskuläre Erkrankungen: ▫ Herzinfarkt ▫ KHK ▫ koronarer Bypass ▫ koronare Angioplastie ▫ zerebrale Thromboembolie ▫ periphere Amputationen ▫ Minnesota-Codes 1-1-3, 4-1-4, 5-1-3 bei einem Standard-EKG in den letzten 12 Monaten ▪ Koagulopathie ▪ andere schwerwiegende Erkrankungen ▪ Einnahme von: ▫ oralen oder transdermalen Östrogenen ▫ Gestagenen ▫ Androgenen ▫ SERM oder anderen Steroiden ▪ Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren oder NSAR in den letzten 6 Monaten ▪ Rauchen von > 2 Zigaretten pro Tag ▪ Vorgeschichte mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch ▪ nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen Genistein oder ähnliche Medikamente

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ye 2012	▪ Postmenopause: ▫ letzter Menstruationszyklus vor 1–5 Jahren und Serum-FSH-Wert > 30 IE/l ▪ Alter: 45–60 Jahre ▪ chinesische Abstammung ▪ BMI < 30 kg/m² ▪ Score > 15 im Kupperman Index	▪ chronische Nieren-, Leber-, Herz- oder Hormonsystemerkrankungen ▪ Krebserkrankungen ▪ Diabetes mellitus ▪ Einnahme von Medikamenten (letzte 8 Wochen), die die Knochengesundheit oder den Fettstoffwechsel beeinflussen, wie z. B.: ▫ Östrogenen ▫ Kortikosteroiden ▫ Thiaziddiuretika

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Peri- / Postmenopause		
Albertazzi 1998	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ letzte Regelblutung vor ≥ 6 Monaten und Serum-FSH-Wert > 50 IE/l und Serum-Östradiol-Spiegel < 35 pg/ml oder ▫ ≥ 6 Wochen nach einer bilateralen Oophorektomie und Serum-FSH-Wert > 50 IE/l und Serum-Östradiol-Spiegel < 35 pg/ml ▪ Alter: k. A. ▪ ≥ 7 moderate bis schwere Hitzewallungen (einschließlich nächtlicher Schweißausbrüche) pro 24 Stunden innerhalb der letzten 2 Wochen	▪ HRT in den letzten 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ Medikamente zur Behandlung von Klimakteriumsbeschwerden, wie z. B.: ▫ Vitamin E ▫ Clonidin ▫ Veraliprid
Baber 1999	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ k. A. ▪ Alter: 45–65 Jahre ▪ > 3 Hitzewallungen pro Tag	▪ gleichzeitig auftretende medizinische Probleme ▪ HRT oder Antibiotika in den letzten 3 Monaten ▪ FSH-Wert < 30 mIE/ml ▪ Regelblutung in den letzten 6 Monaten ▪ Hysterektomie ▪ vegetarische Ernährungsweise (> 10 g Hülsenfrüchte/Tag)
Chi 2013	▪ Peri- /Postmenopause: ▫ Frauen in der Perimenopause oder in der frühen Postmenopause seit ≤ 5 Jahren ▪ Alter: 45–55 Jahre ▪ negativer Pap-Test ▪ Score im Kupperman Index bei etwa 20	▪ vorhergehender chirurgischer Eingriff zur Behandlung von Genital- oder Brustdrüsenneoplasien ▪ laufende oder abgesetzte HRT innerhalb der letzten 6 Monate ▪ arterielle Hypertonie und / oder kardiovaskuläre Erkrankungen ▪ endokrinologische Erkrankungen ▪ Allergien ▪ Adipositas ▪ Alkohol- oder Drogenmissbrauch

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Faure 2002	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ letzte Regelblutung vor ≥ 6 Monaten und Serum-FSH-Wert > 40 IE/l und Serum-Östradiol-Spiegel < 35 pg/ml ▪ Alter: k. A. ▪ ≥ 7 moderate bis schwere Hitzewallungen (einschließlich nächtlicher Schweißausbrüche) pro 24 Stunden in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn	▪ HRT in den letzten 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ Medikamente zur Behandlung von Klimakteriumsbeschwerden, wie z. B.: ▫ Vitamin E ▫ Clonidin
Ferrari 2009	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ letzte Regelblutung vor ≥ 6 Monaten und Serum-FSH-Wert > 30 IE/l und Serum-Östradiol-Spiegel < 40 pg/ml oder ▫ ≥ 6 Wochen nach einer bilateralen Oophorektomie und Serum-FSH-Wert > 30 IE/l und Serum-Östradiol-Spiegel < 40 pg/ml ▪ Alter: 40–65 Jahre ▪ ≥ 5 moderate bis schwere Hitzewallungen pro Tag in der letzten Woche der Run-in Phase	▪ HRT in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn ▪ Einnahme von (letzter Monat): ▫ Megestrolacetat ▫ Clonidin ▫ Vitamin E ▫ Phenobarbital ▫ Ergotamin ▫ Antidepressiva ▪ vermuteter oder bestätigter Knoten in der Brust ▪ schwere Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ▪ Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ▪ Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II–IV) ▪ schwere neurologische Erkrankungen ▪ Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte ▪ bekannte Überempfindlichkeit gegen Soja oder Sojaderivate

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ICE-Studie	■ Peri- / Postmenopause: ▫ Amenorrhö seit ≥ 2 Monaten vor Studienbeginn und ≥ 6 Monate Amenorrhö im vorherigen Jahr und Serum-FSH-Wert > 30 mIE/ml oder ▫ bilaterale Oophorektomie und Serum-FSH-Wert > 30 mIE/ml ■ Alter: 45–60 Jahre ■ ≥ 35 Hitzewallungen pro Woche	■ vegetarische Ernährungsweise ■ Konsum von Sojaprodukten > 1 Portion pro Woche ■ Einnahme von (letzte 3 Monate): ▫ Medikamente, die die Absorption von Isoflavonen beeinflussen (z. B. Antibiotika, Antazida) ▫ Hormonpräparate ■ schwerwiegende gastrointestinale Erkrankungen ■ Konsum von > 2 alkoholischen Getränke pro Tag ■ Allergie gegen Rotklee ■ regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln, die Isoflavone enthalten
Imhof 2018	■ Peri- / Postmenopause: ▫ k. A. ■ Alter: 45–69 Jahre ■ kaukasische Abstammung ■ ≥ 7 Hitzewallungen pro Tag oder ≥ 49 Hitzewallungen pro Woche	■ Einnahme von (letzte 6 Monate): ▫ HRT ▫ Soja-, Rotklee- oder Traubensilberkerzen-Präparaten ■ Einnahme von (letzte 3 Monate): ▫ hormonellen Verhütungsmitteln ▫ Medikamenten, die Hitzewallungen verursachen oder beeinflussen, wie z. B.: - Clonidin - SSRI / SSNRI ▫ Antibiotika ■ zusätzliche Einnahme von Vitamin- oder Mineralstoffpräparaten ■ Konsum von Sojaprodukten ≥ 1 Portion pro Woche ■ vegetarische Ernährungsweise ■ Allergie gegen Soja

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Khaodhiar 2008	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ letzte Regelblutung vor ≥ 6 Monaten ▪ Alter: 38–60 Jahre ▪ 4–15 Hitzewallungen pro Tag	▪ HRT oder andere Medikamente zur Behandlung von Hitzewallungen (Clonidin, SSRI) innerhalb der letzten 6 Wochen ▪ BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ ▪ Vorgeschichte mit: ▫ Brust-, Endometrium- oder Gebärmutterhalskrebs ▫ undiagnostizierten abnormalen vaginalen Blutungen ▫ thromboembolischen Erkrankungen ▫ kardiovaskulären Erkrankungen ▫ Leber- oder Nierenerkrankungen ▫ Diabetes mellitus ▫ anderen schwerwiegenden Erkrankungen ▪ Rauchen von > 1 Packung Zigaretten pro Tag ▪ Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (letzte 6 Wochen), die Soja-Isoflavone, Vitamin E, Leinsamen oder Rotklee enthalten

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Malik 2016	■ Peri- / Postmenopause: ▫ Frauen mit Hysterektomie, bei denen 1 oder beide Eierstöcke erhalten sind und Serum-FSH-Wert > 40 IE/l und Serum-Östradiol-Spiegel < 20 pg/ml ▫ Frauen mit bilateraler Oophorektomie ▫ Frauen mit vorzeitiger Menopause aufgrund einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz ■ Alter: ≤ 70 Jahre	■ Tabak- oder Alkoholmissbrauch ■ Vorgeschichte mit: ▫ bösartigen Erkrankungen ▫ hormonabhängigen Tumoren ▫ Thrombophlebitis ▫ östrogenbedingter Thrombose oder Thromboembolie ▫ Schlaganfall ▫ bekanntem oder vermutetem östrogenabhängigem Tumor ▫ undiagnostizierten vaginalen Blutungen ▫ Migräne ▫ Gebärmuttererkrankungen ▫ Brusterkrankungen ▫ Gallenblasenerkrankungen ▫ arterieller Thrombose ▫ Hypercholesterinämie ■ abnormale Mammografie innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn ■ chronische Erkrankungen, wie: ▫ unkontrollierte arterielle Hypertonie ▫ Diabetes mellitus ▫ Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionsstörungen ■ Langzeittherapie mit Antiepileptika oder Diuretika ■ Einnahme von hormonellen Medikamenten (letzte 3 Monate) ■ BMI > 36 kg/m² ■ bekannte Überempfindlichkeit gegen verwendete Komponenten in der Studie
Nikander 2003	■ Peri- / Postmenopause: ▫ FSH-Wert > 30 IE/l ■ Alter: k. A. ■ Fehlen einer bösartigen Rezidiverkrankung ■ beeinträchtigende Klimakteriumsbeschwerden wie Hitzewallungen, nächtliche Schweißausbrüche und Schlaflosigkeit	■ Einnahme von: ▫ Sexualsteroiden (einschließlich Tamoxifen) ▫ Naturprodukten mit möglicher östrogenen Aktivität ▫ Medikamenten, die möglicherweise Klimakteriumsbeschwerden, den Stoffwechsel oder die Absorption von Phytoöstrogenen (z. B. Antibiotika in den letzten 3 Monaten) beeinflussen ■ Vorgeschichte mit thromboembolischen oder hepatischen Ereignissen

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Penotti 2003	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ postmenopausal seit ≥ 6 Monaten und Serum-FSH-Wert und Östradiol-Spiegel im postmenopausalen Bereich ▪ Alter: 45–60 Jahre ▪ LDL-Cholesterin-Spiegel < 160 mg/dl ▪ ≥ 7 Hitzewallungen pro Tag in den 15 Tagen vor Studienbeginn ▪ Knochendichte an der Lendenwirbelsäule mit einem T-Score $> -2,5$ SD	▪ schwerwiegende Erkrankungen, wie: ▫ arterielle Hypertonie ▫ Herzerkrankungen ▫ Diabetes mellitus ▫ Nierenerkrankungen ▫ periphere Gefäßerkrankungen
a. aufgrund der Charakterisierung der Studienpopulation dieser Phase des Klimakteriums zugeordnet (siehe Tabelle 7) BMI: Body-Mass-Index; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EKG: Elektrokardiogramm; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; HRT: Hormonersatztherapie; IE: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; KHK: koronare Herzkrankheit; LDL: Lipoprotein geringer Dichte; mIE: Milli-Internationale-Einheit; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; NYHA: New York Heart Association; PCOS: polyzystisches Ovarialsyndrom; SD: Standardabweichung; SERM: selektiver Estrogenrezeptormodulator; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; TIA: transitorische ischämische Attacke		

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Kreberkrankung ^b n (%)
Perimenopause						
St. Germain 2001						
80 mg Isoflavone	24	50 (42; 62) ^{c,d}	0,3 (0; 1,5) ^{c,d}	11 (16) ^{c,e}	0 (0)	k. A.
Placebo	21				0 (0)	
Zhang 2020 (I)						
60 mg Isoflavone	40	51 (3)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	40	51 (3)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Zhang 2020 (II)						
60 mg Isoflavone + Kalzium	40	52 (4)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Kalzium	40	51 (3)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Postmenopause						
Amato 2013						
80 mg Isoflavone	135	55 (4)	6,4 (5,2)	k. A.	0 (0)	0 (0)
120 mg Isoflavone	136	55 (4)	6,9 (6,5)	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	135	55 (4)	6,7 (5,3)	k. A.	0 (0)	0 (0)
D'Anna 2007						
54 mg Isoflavone	135	53 (2)	3,4 (1,8)	8 (6)	0 (0)	k. A.
Placebo	130	53 (2)	3,4 (1,6)	6 (5)	0 (0)	k. A.
De Sousa-Munoz 2009						
120 mg Isoflavone	42	53 (4) ^f	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	42		k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Evans 2011						
30 mg Isoflavone	42	53 (5)	40 (95) ^g	26 (63)	0 (0)	k. A.
Placebo	42	54 (4)	41 (98) ^g	29 (69)	0 (0)	k. A.
Han 2002						
100 mg Isoflavone	41	49 (1) ^h	2 (0,3) ^h	41 (100)	0 (0)	0 (0)
Placebo	41	48 (1) ^h	1,8 (0,2) ^h	41 (100)	0 (0)	0 (0)
Jassi 2010						
60 mg Isoflavone (Pulver)	25	51 (1) ^h	2,2 (0,2) ^h	k. A.	0 (0)	0 (0)
60 mg Isoflavone (Tablette)	25	51 (1) ^h	2,9 (0,3) ^h	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	25	51 (2) ^h	2,5 (0,3) ^h	k. A.	0 (0)	0 (0)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebserkrankung ^b n (%)
Kotsopoulos 2000						
118 mg Isoflavone	44	59 (1) ^h	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	50	60 (1) ^h	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Lee 2017						
70 mg Isoflavone	43	54 (3)	3,6 (2,3)	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	44	54 (4)	3,5 (2,3)	k. A.	0 (0)	0 (0)
Lipovac 2010						
80 mg Isoflavone	53	55 (6)	k. A.	18 ⁱ	0 (0)	k. A.
Placebo	60	54 (8)	k. A.	14 ⁱ	0 (0)	k. A.
Llaneza 2010						
40 mg Isoflavone	58	57 (4)	k. A.	58 (100)	0 (0)	k. A.
Placebo	58	56 (3)	k. A.	58 (100)	0 (0)	k. A.
Llaneza 2012						
80 mg Isoflavone	40	57 (4) ^f	6,5 (3,1)	40 (100)	0 (0)	k. A.
Placebo	40			40 (100)	0 (0)	k. A.
Nahas 2004						
60 mg Isoflavone	25	54 (5)	48 (3) ^j	k. A.	0 (0)	24 (48) ^f
Placebo	25	53 (5)	48 (3) ^j	k. A.	0 (0)	
Nahas 2007						
100 mg Isoflavone	40	55 (6)	6,6 (4,8)	40 (100)	0 (0)	0 (0)
Placebo	40	56 (8)	7,1 (4,2)	40 (100)	0 (0)	0 (0)
Radhakrishnan 2009						
75 mg Isoflavone	44 ^j	48 (5)	4,0 (3,9)	25 (57)	0 (0)	0 (0)
Placebo	41 ^j	50 (7)	6,3 (5,7)	23 (56)	0 (0)	0 (0)
Secreto 2004 (I)						
80 mg Isoflavone	59 ^k	52 (49; 54) ^l	2,9 (1,7; 5,8) ^l	52 (88)	0 (0)	6 (10)
Placebo	58 ^k	52 (50; 55) ^l	2,5 (1,3; 5,3) ^l	51 (88)	0 (0)	5 (9)
Secreto 2004 (II)						
80 mg Isoflavone + 3 mg Melatonin	61 ^k	53 (50; 57) ^l	2,9 (1,4; 8,3) ^l	52 (85)	0 (0)	8 (13)
Placebo + 3 mg Melatonin	54 ^k	52 (50; 57) ^l	3,3 (1,6; 8,0) ^l	45 (83)	0 (0)	5 (9)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebserkrankung ^b n (%)
Squadrito 2013						
54 mg Isoflavone	60	56 (5)	5,5 (3,3)	60 (100)	0 (0)	k. A.
Placebo	60	55 (5)	5,4 (3,4)	60 (100)	0 (0)	k. A.
Ye 2012						
84 mg Isoflavone	30	53 (3)	2,6 (1,4)	30 (100)	0 (0)	0 (0)
126 mg Isoflavone	30	52 (3)	2,3 (1,5)	30 (100)	0 (0)	0 (0)
Placebo	30	53 (4)	2,9 (1,6)	30 (100)	0 (0)	0 (0)
Peri- / Postmenopause						
Albertazzi 1998						
76 mg Isoflavone	51	53 (0) ^h	3,9 (0,6) ^h	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	53	52 (0) ^h	3,9 (0,5) ^h	k. A.	0 (0)	k. A.
Baber 1999						
40 mg Isoflavone	25	54 (4) ^{f,h}	50 (4) ^{f,h,j}	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	26			k. A.	0 (0)	k. A.
Chi 2013						
90 mg Isoflavone	40	49 (3)	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	40	49 (3)	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Faure 2002						
70 mg Isoflavone	39	53 (6)	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	36	54 (4)	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Ferrari 2009						
80 mg Isoflavone	85	53 (4)	4,6 (4,6)	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	95	55 (5)	6,0 (5,8)	k. A.	0 (0)	k. A.
ICE-Studie						
57 mg Isoflavone	83	52 (3)	3,9 (5,1)	79 (95)	0 (0)	k. A.
82 mg Isoflavone	84	52 (3)	3,3 (4,3)	78 (93)	0 (0)	k. A.
Placebo	85	52 (3)	2,8 (4,1)	79 (93)	0 (0)	k. A.
Imhof 2018						
100 mg Isoflavone	54 ^k	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	82 ^k	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Khaodhiar 2008 ^c						
40 mg Isoflavone	48	52 (5)	4,0 (4,9)	k. A.	0 (0)	0 (0)
60 mg Isoflavone	49	53 (6)	5,8 (6,1)	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	45	54 (5)	5,6 (5,9)	k. A.	0 (0)	0 (0)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebserkrankung ^b n (%)
Malik 2016						
60 mg Isoflavone	50	49 (7)	k. A.	27 (60)	0 (0)	0 (0)
Placebo	50	48 (9)	k. A.	24 (51)	0 (0)	0 (0)
Nikander 2003						
114 mg Isoflavone	28 ^k	56 (6)	49 (4) ^j	9 (32) ^m	0 (0)	32 (100)
Placebo	28 ^k	54 (6)	48 (4) ^j	5 (18) ^m	0 (0)	30 (100)
Penotti 2003						
72 mg Isoflavone	28	53 (3)	2,4 (1,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	34	53 (2)	2,4 (1,5)	k. A.	k. A.	k. A.
a. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (> 10 %). b. Mamma- oder Endometriumkarzinom c. Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe der Studie, in die zusätzlich ein für diesen Bericht irrelevanter Studienarm (n = 24) eingeht. d. Median (Minimum; Maximum) e. Frauen mit partieller Hysterektomie; n (%) f. Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe, da keine Angaben für die einzelnen Studienarme vorlagen. g. Anzahl an Frauen, deren Menopause ≥ 1 Jahr zurückliegt; n (%) h. MW (Standardfehler) i. Anteil an Frauen mit Hysterektomie; % j. Alter zum Zeitpunkt der Menopause; MW (SD) k. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten, sondern auf die analysierten Personen. l. Median (Interquartilsabstand) m. Frauen mit Hysterektomie oder Ovariectomie; n (%) HRT: Hormonersatztherapie; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Personen; n: Anzahl an Personen mit Merkmal; SD: Standardabweichung						

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 30 Studien wurden Daten zu kritischen und wichtigen Endpunkten extrahiert. Die Tabelle 8 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von den Leitlinienkoordinierenden definierten Endpunkten aus den berücksichtigten Studien. Zum wichtigen Endpunkt Palpitationen wurden in keiner Studie Daten berichtet. Zu den wichtigen Endpunkten Arthralgie, Blutungsstörung und urogenitales Syndrom der Menopause (GSM; z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz) wurden keine Daten für den Evidenzbericht herangezogen oder keine verwertbaren Daten in den Studien berichtet.

Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Kritische Endpunkte					Wichtige Endpunkte					
	gesundheitsbezogene Lebensqualität	depressive Symptome	Angst	Schlafstörungen	unerwünschte Ereignisse	vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	Palpitationen	Fatigue	Arthralgie	Blutungsstörung	GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz)
Perimenopause											
St. Germain 2001	–	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–
Zhang 2020 (I) ^a	–	•	•	–	–	–	–	•	–	–	–
Zhang 2020 (II) ^a	–	•	•	–	–	–	–	•	–	–	–
Postmenopause											
Amato 2013 ^b	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–	–
D'Anna 2007	–	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–
De Sousa-Munoz 2009	–	•	–	–	•	–	–	–	–	–	–
Evans 2011	–	–	–	–	•	•	–	–	–	–	–
Han 2002	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Jassi 2010 ^b	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Kotsopoulos 2000	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–	–
Lee 2017	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Lipovac 2010 ^c	•	–	–	•	–	•	–	–	–	–	–
Llaneza 2010	•	–	–	–	•	–	–	–	–	–	–
Llaneza 2012	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Nahas 2004	•	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Nahas 2007	–	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–
Radhakrishnan 2009	•	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–
Secreto 2004 (I) ^a	•	–	–	–	•	–	–	–	–	–	–
Secreto 2004 (II) ^a	•	–	–	–	•	–	–	–	–	–	–
Squadrito 2013	–	–	–	–	•	•	–	–	–	–	–
Ye 2012 ^b	•	–	–	–	–	•	–	–	–	–	–

Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte (mehrseitige Tabelle)

Phase Studie	Kritische Endpunkte					Wichtige Endpunkte						
	gesundheitsbezogene Lebensqualität	depressive Symptome	Angst	Schlafstörungen	unerwünschte Ereignisse	vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	Palpitationen	Fatigue	Arthralgie	Blutungsstörung	GSM (z. B. vaginale Trockenheit, Dyspareunie, Juckreiz)	
Peri- / Postmenopause												
Albertazzi 1998	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–	
Baber 1999 ^c	●	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–	
Chi 2013	●	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Faure 2002	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–	
Ferrari 2009	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–	
ICE-Studie ^b	–	–	–	–	●	●	–	–	–	–	–	
Imhof 2018	–	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–	
Khaodhiar 2008 ^b	–	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–	
Malik 2016	●	–	–	–	●	●	–	–	–	–	–	
Nikander 2003	●	–	–	–	●	–	–	–	–	–	–	
Penotti 2003	–	–	–	–	●	●	–	–	–	–	–	
●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. –: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet. a. Die Studie stellt mehrere relevante Vergleiche dar. b. Die Studie enthält mehrere relevante Studienarme. c. Es werden nur die Daten der 1. Studienphase (Phase vor dem Cross-over) berücksichtigt, da keine adäquate Berücksichtigung des Cross-over-Designs in der Auswertung der 2. Studienphase erfolgte. GSM: urogenitales Syndrom der Menopause												

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauens- würdigkeit der Evidenz ^a
Studien- design; N	Studien- limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Postmenopause									
Menopausebezogene Lebensqualität^c – 3 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 2)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 10 [16,17,19 ,23- 26,28,29, 33]	schwer- wiegend ^d	schwer- wiegend ^e	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	518; 458	– ^f	–0,67 [–1,15; –0,18]	moderat
KMI [Skalenbereich 0–51] – 24 Monate nach Behandlungsbeginn [später Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 3)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [24,25]	sehr schwer- wiegend ^g	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	79; 76	–2,53 [–4,51; –0,55]	– ^h	niedrig
Alle Phasen									
Menopausebezogene Lebensqualität^c – 3 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 2)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 14 [16,17,19 ,21- 26,28,29, 33,36,37, 43,45-49]	schwer- wiegend ⁱ	schwer- wiegend ^j	nicht schwer- wiegend	anzunehmen ^k	nicht schwer- wiegend	681; 620	– ^f	–0,55 [–0,92; –0,18]	sehr niedrig

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauens- würdigkeit der Evidenz ^a
Studien- design; N	Studien- limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Die verwendeten Daten stammen aus KMI und Greene Climacteric Scale. d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 4 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 9 Studien unklar. 3 Studien waren nicht verblindet, das ITT-Prinzip war in 5 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. e. Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 89,1 \%$, die jedoch nicht in die Gesamtbewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz einfließt, da alle Studien bis auf eine einen Vorteil für die Intervention berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehen dieses Vorteils bezieht. f. Nicht dargestellt, da eine MWD aufgrund von unterschiedlichen Messinstrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist. g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Beide Studien waren nicht verblindet, das ITT-Prinzip war in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt. h. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. i. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 5 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 13 Studien unklar. 4 Studien waren nicht verblindet, das ITT-Prinzip war in 7 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. j. Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 87,3 \%$. Zudem zeigt sich der statistisch signifikante Unterschied nicht in der qualitativen Zusammenfassung: weniger als 50 % des Gewichts der Studienergebnisse, die in eine Richtung zeigen, basiert auf statistisch signifikanten Ergebnissen. k. Der Anteil an potenziell fehlenden Ergebnissen aus 2 Registereinträgen ohne veröffentlichte Ergebnisse liegt bei 18,3 % (siehe Tabelle 3). C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KMI: Kupperman Index; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität, früher Zeitpunkt

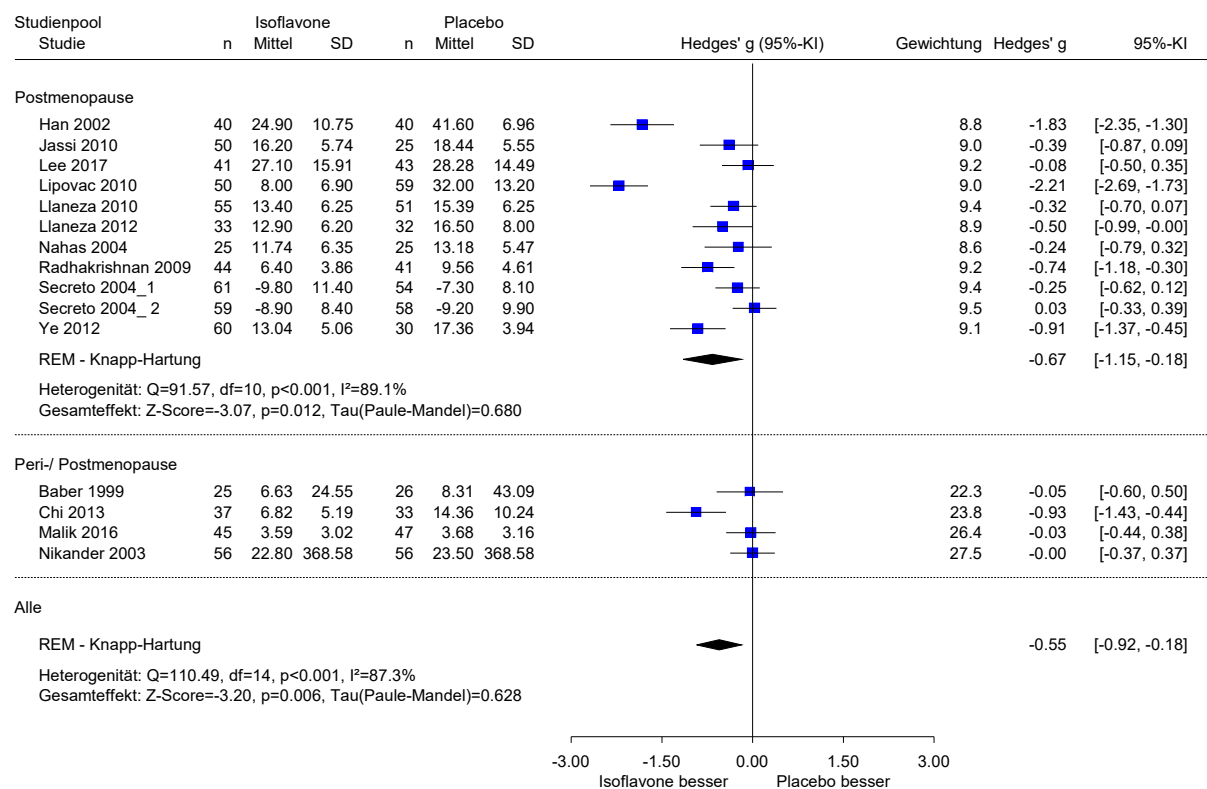


Abbildung 2: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (3–6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Hedges'g

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität, später Zeitpunkt

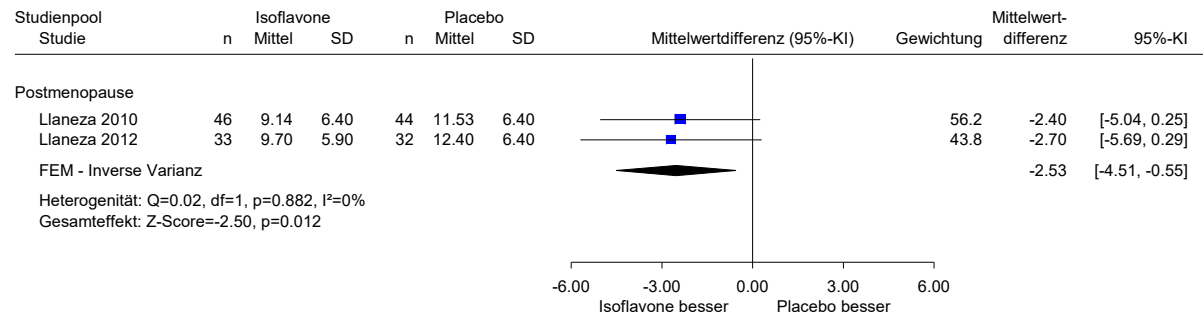


Abbildung 3: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, Isoflavone vs. Placebo, später Zeitpunkt (24 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt depressive Symptome (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauens- würdigkeit der Evidenz ^a
Studien- design; N	Studien- limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Perimenopause									
PHQ-9 – Veränderung des Gesamtscores [Skalenbereich 0–27] – 6 Monate nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 4)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [9]	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend ^c	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	75; 75	–0,77 [–0,94; –0,61]	– ^d	hoch
Postmenopause									
CES-D – Gesamtscore [Skalenbereich 0–60] – 4 Monate nach Behandlungsbeginn									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [14]	schwer- wiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	schwer- wiegend ^f	40; 39	–1,20 [–2,97; 0,57]	–0,30 [–0,74; 0,14]	niedrig
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Aus der Studie werden 2 Vergleiche herangezogen. d. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verblindung waren unklar. f. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt –0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. C: Vergleichsgruppe; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Depressive Symptome, früher Zeitpunkt

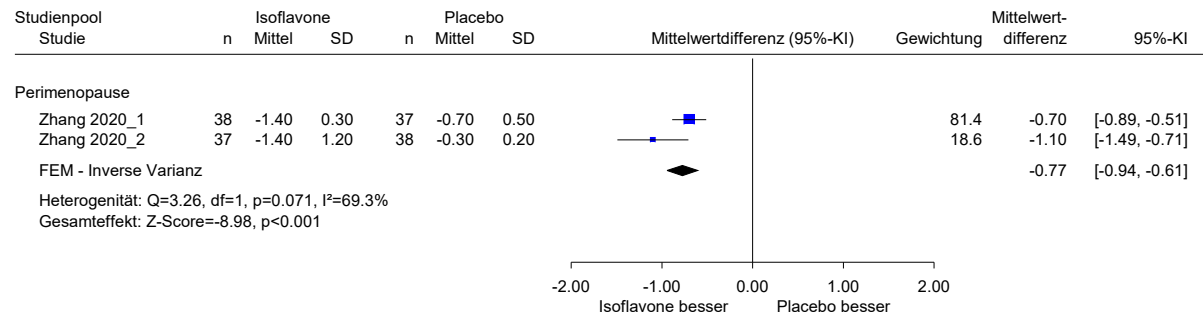


Abbildung 4: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Angst

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt Angst (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauens- würdigkeit der Evidenz ^a
Studien- design; N	Studien- limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Perimenopause									
GAD-7 – Veränderung des Gesamtscores [Skalenbereich 0–21] – 6 Monate nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 5)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [9]	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend ^c	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	75; 75	–0,79 [–0,94; –0,64]	– ^d	hoch
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Aus der Studie werden 2 Vergleiche herangezogen. d. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. C: Vergleichsgruppe; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Angst, früher Zeitpunkt

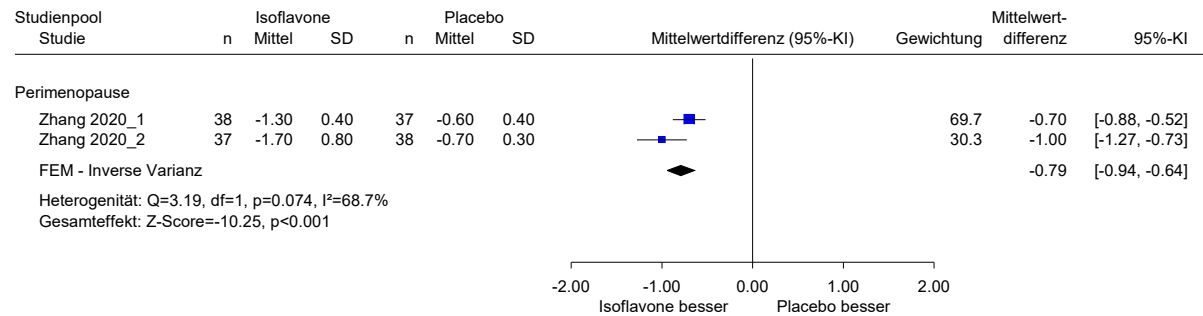


Abbildung 5: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt Angst, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauens- würdigkeit der Evidenz ^a
Studien- design; N	Studien- limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Postmenopause									
Schlafstörungen –prozentuale Verbesserung des VAS-Wertes [Skalenbereich 0–100] – 3 Monate nach Behandlungsbeginn									
Interpretation der Effektschätzung: Eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [21-23]	schwer- wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	50; 59	63,70 [52,94; 74,46]	— ^d	moderat
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. d. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala									

5.4.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Postmenopause											
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 6)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 6 [14,15,18,24,29-31]	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	11 / 375	12 / 385	2	0,94 [0,55; 1,60]	0 [-1; 1]	moderat
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 7)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 2 [11,15]	schwerwiegend ^e	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^f	2 / 309	0 / 176	0	— ^g	1 [-1; 2]	niedrig
Alle Phasen											
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse – 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 6)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 14 [14,15,18,24,29-31,34,35,38-40,42,43,45-50]	schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ⁱ	31 / 953	25 / 831	2	1,22 [0,66; 2,25]	1 [-1; 3]	niedrig

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen mit Ereignis / Anzahl der Personen		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – 3–24 Monate nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 7)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 4 [11,15,42,43]	schwerwiegend ^j	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	schwerwiegend ^f	2 / 456	0 / 271	0	— ^g	1 [–2; 3]	niedrig
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigten Studien (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Personen negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken) b. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. c. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 3 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 4 Studien unklar. 1 Studie war nicht verblindet und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig. e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in beiden Studien unklar. f. Relativer Effekt kann nicht berechnet werden und die absolute Effektschätzung ist nicht statistisch signifikant. g. Berechnung aufgrund weniger Ereignisse nicht sinnvoll h. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 6 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 10 Studien unklar. 2 Studien waren nicht verblindet und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. i. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. j. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 3 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. 1 Studie war nicht verblindet. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz											

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Abbruch wegen UE, alle Zeitpunkte

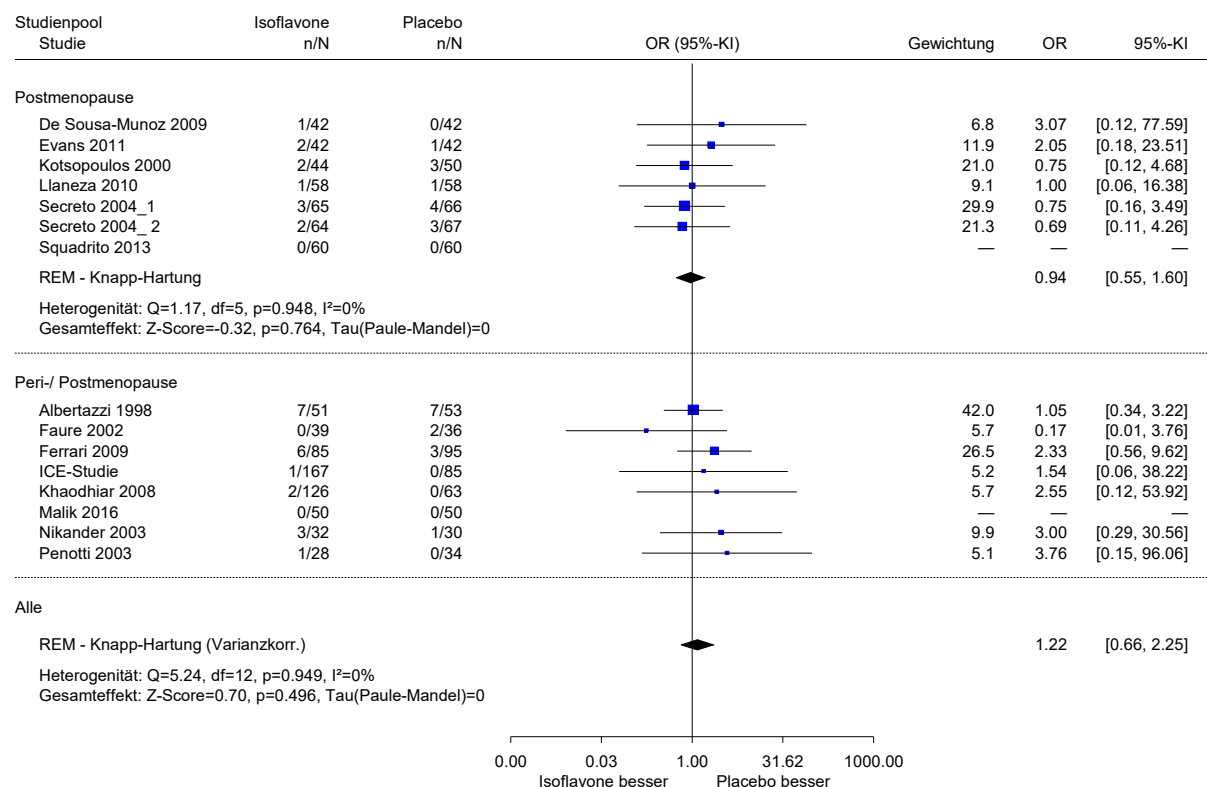


Abbildung 6: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, Isoflavone vs. Placebo, alle Zeitpunkte (3–24 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Odds Ratio

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo
SUE, alle Zeitpunkte

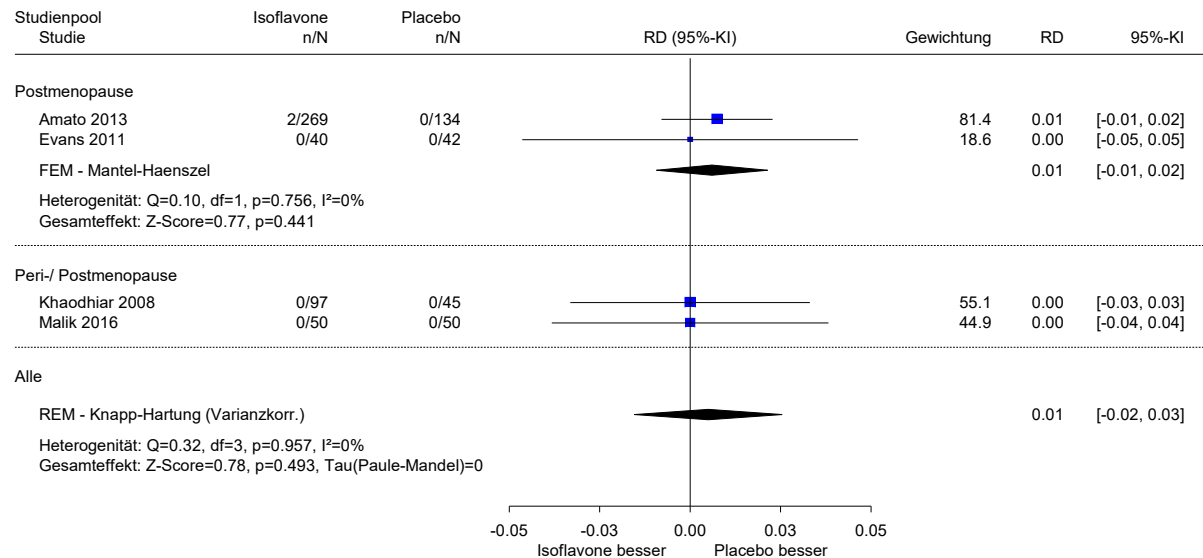


Abbildung 7: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, Isoflavone vs. Placebo, alle Zeitpunkte (3–24 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: absolute Risikodifferenz

5.4.6 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauens- würdigkeit der Evidenz ^a
Studiendesign; N	Studien- limitationen ^b	Inkonsis- tenz	Indirekt- heit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Perimenopause									
Anzahl der Hitzewallungen pro Tag – 6 Monate nach Behandlungsbeginn [früher Zeitpunkt] (Forest Plot: Abbildung 8)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT, 1 [8]	sehr schwer- wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	schwer- wiegend ^d	24; 21	0,24 [-0,16; 0,64]	0,35 [-0,24; 0,94]	sehr niedrig
Postmenopause									
Anzahl der Hitzewallungen pro Tag – 3–6 Monate nach Behandlungsbeginn [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 8)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT, 7 [12,13,15,21- 23,27,28,30,31, 33]	schwer- wiegend ^e	schwer- wiegend ^f	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	395; 373	-2,57 [-4,51; -0,63]	— ^g	moderat
Anzahl der Hitzewallungen pro Tag – 12–24 Monate nach Behandlungsbeginn [später Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 9)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT, 2 [12,13,30,31]	schwer- wiegend ^h	schwer- wiegend ⁱ	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	169; 166	-3,22 [-3,69; -2,76]	— ^g	moderat
Schwere der Hitzewallungen [Skalenbereich 0–3] – 3–6 Monate nach Behandlungsbeginn [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 10)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT, 3 [12,13,15,27]	schwer- wiegend ^j	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	191; 194	-0,47 [-0,59; -0,34]	— ^g	moderat

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studiendesign; N	Studienlimitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Schwere der Hitzewallungen [Skalenbereich 0–3] 24 Monate nach Behandlungsbeginn [später Zeitpunkt]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT, 1 [12,13]	schwerwiegend ^k	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	119; 117	–0,91 [–1,08; –0,74]	– ^g	moderat
Alle Phasen									
Anzahl der Hitzewallungen pro Tag – 3–6 Monate nach Behandlungsbeginn [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 8)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT, 13 [8,12,13,15,21-23,27,28,30,31,33,36,40,41,43,50]	schwerwiegend ^l	schwerwiegend ^m	nicht schwerwiegend	anzunehmen ⁿ	nicht schwerwiegend	732; 661	–1,66 [–2,88; –0,44]	– ^g	sehr niedrig
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung war unklar und die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials (retrospektive Endpunkterhebung). d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt 0 und 0,5. Somit können weder Effekte zugunsten der Prüfintervention noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 6 Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 4 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig. f. Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 91,9 \%$, die jedoch nicht in die Gesamtbewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz einfließt, da alle Studien einen Vorteil für die Intervention berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehen dieses Vorteils bezieht. g. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. h. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in beiden Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig.									

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studiendesign; N	Studienlimitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
i. Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 96,4 \%$, die jedoch nicht in die Gesamtbewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz einfließt, da alle Studien einen Vorteil für die Interventionsgruppe berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehen dieses Vorteils bezieht.									
j. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 1 Studie unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 2 Studien unklar. Die Verblindung war in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig.									
k. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung waren unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.									
l. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 6 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 11 Studien unklar. Die Verblindung war in 4 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 5 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 4 Studien nicht ergebnisunabhängig. Es gab sonstige Aspekte des Verzerrungspotenzials in St. Germain 2001 (retrospektive Endpunkterhebung).									
m. Bedeutsame Heterogenität: $p < 0,001$; $I^2 = 91,7 \%$. Zudem zeigt sich der statistisch signifikante Unterschied nicht in der qualitativen Zusammenfassung: das Gesamtgewicht der Studienergebnisse, die in eine Richtung zeigen, ist geringer als 80 %.									
n. Der Anteil an potenziell fehlenden Ergebnissen aus 1 Registereintrag ohne veröffentlichte Ergebnisse liegt bei 13,1 % (siehe Tabelle 3).									
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Anzahl der Hitzewallungen pro Tag, früher Zeitpunkt

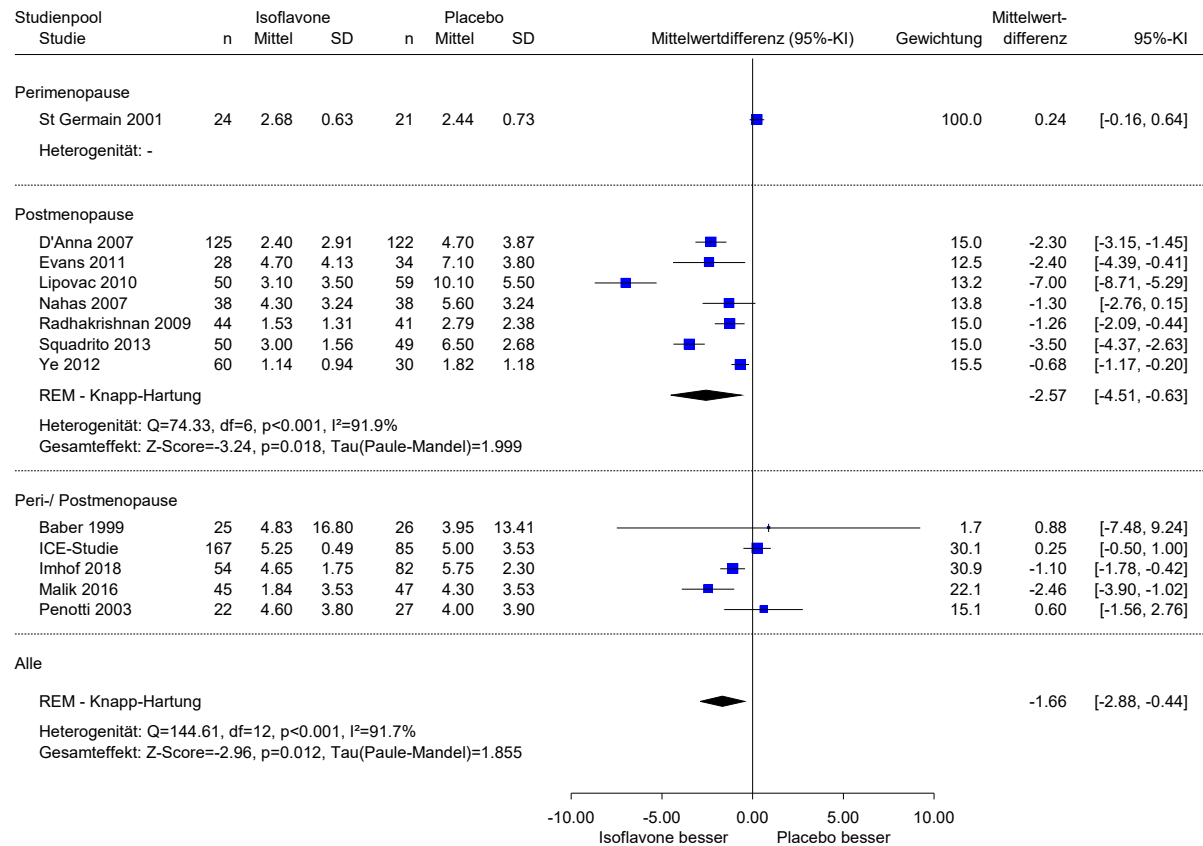


Abbildung 8: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (3–6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Anzahl der Hitzewallungen pro Tag, später Zeitpunkt

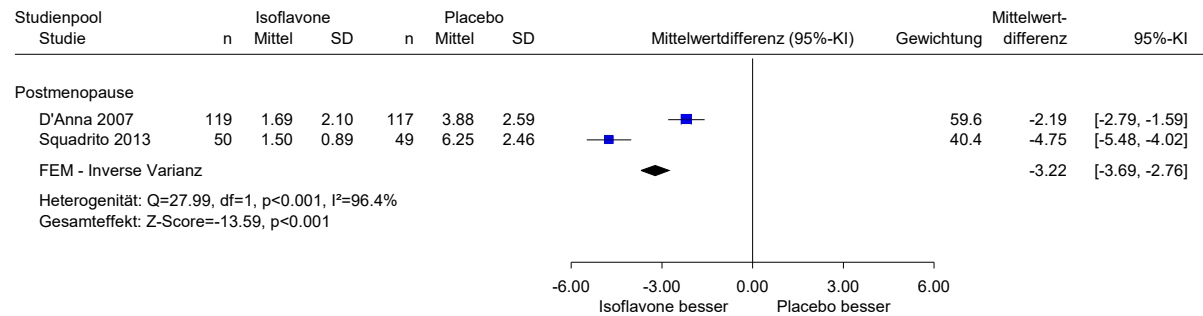


Abbildung 9: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden, Isoflavone vs. Placebo, später Zeitpunkt (12–24 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Schwere der Hitzewallungen, früher Zeitpunkt

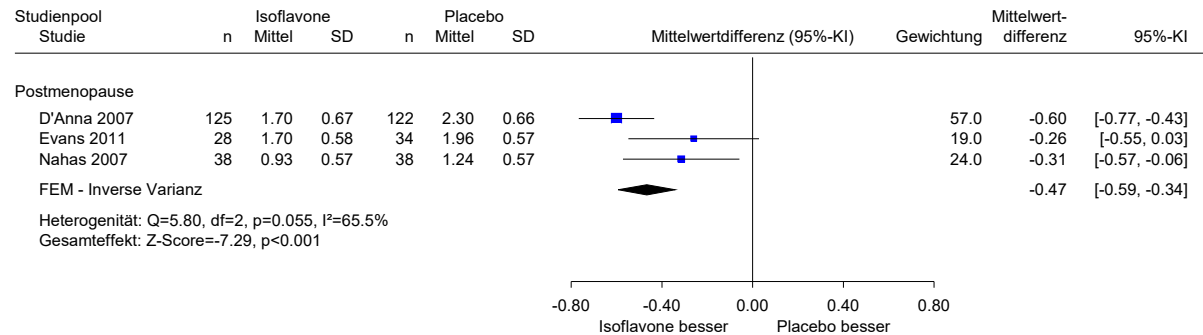


Abbildung 10: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (3–6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.7 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Fatigue

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich Isoflavone vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den wichtigen Endpunkt Fatigue (stetige Daten)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauens- würdigkeit der Evidenz ^a
Studien- design; N	Studien- limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirekt- heit	Publikations- bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Perimenopause									
FS-14 – Veränderung des Gesamtscores [Skalenbereich 0–14] – 6 Monate nach Behandlungsbeginn (Metaanalyse: Abbildung 11)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [9]	nicht schwer- wiegend	nicht schwer- wiegend ^c	nicht schwer- wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer- wiegend	75; 75	–1,45 [–1,71; –1,18]	– ^d	hoch
a. Unter Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Vertrauenswürdigkeit der Evidenz verstanden. b. Die Kriterien des Verzerrungspotenzials pro Studie pro Endpunkt sind Anhang A zu entnehmen. c. Aus der Studie werden 2 Vergleiche herangezogen. d. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. C: Vergleichsgruppe; FS-14: Fatigue Rating Scale; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie									

Isoflavone

06.02.2025

Isoflavone vs. Placebo/Keine zusätzliche Behandlung
Fatigue, früher Zeitpunkt

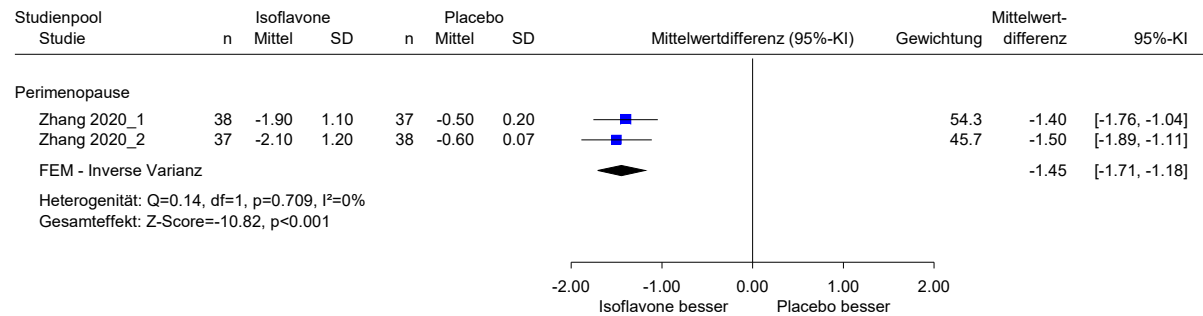


Abbildung 11: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt Fatigue, Isoflavone vs. Placebo, früher Zeitpunkt (6 Monate nach Behandlungsbeginn) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die untersuchte Fragestellung bezüglich der Effekte einer Behandlung mit Isoflavonen im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen wurden insgesamt 52 Studien identifiziert. 22 Studien wurden nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 8.3). In der Folge wurden aus 30 Studien verwertbare Daten zu 5 kritischen und 2 wichtigen Endpunkten für diesen Evidenzbericht herangezogen. Für den wichtigen Endpunkt Palpitationen lagen keine verwertbaren Daten vor. Es erfolgte keine Darstellung der weiteren wichtigen Endpunkte Arthralgie, Blutungsstörung und GSM.

Für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden 14 RCTs identifiziert. Bezogen auf die subjektive Beeinträchtigung im täglichen Leben durch typische Symptome des Klimakteriums zeigte sich bei moderater bis sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung mit Placebo 3 bis 6 Monate (Postmenopause: 10 RCTs; alle Phasen: 14 RCTs) und 24 Monate (Postmenopause: 2 RCTs) nach Behandlungsbeginn.

Für den kritischen Endpunkt depressive Symptome wurden 2 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Depression zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung mit Placebo 6 Monate nach Behandlungsbeginn bei Frauen in der Perimenopause (1 RCT). Für Frauen in der Postmenopause (1 RCT) zeigte sich 4 Monate nach Behandlungsbeginn bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Für den kritischen Endpunkt Angst wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Angstzustände zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Perimenopause ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung in der Vergleichsgruppe 6 Monate nach Behandlungsbeginn.

Für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Schlafstörungen zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Postmenopause ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung mit Placebo 3 Monate nach Behandlungsbeginn.

Für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden 15 RCTs identifiziert. Bezogen auf Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich 3 bis 24 Monate nach Behandlungsbeginn bei moderater bis niedriger

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz sowohl bei Frauen in der Postmenopause als auch bei Frauen in der Peri- / Postmenopause keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) wurden 13 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Anzahl der Hitzewallungen pro Tag und die Schwere der Hitzewallungen zeigten sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung mit Placebo 3 bis 6 Monate (7 RCTs; 3 RCTs) und 12–24 Monate (2 RCTs; 1 RCT) nach Behandlungsbeginn bei Frauen in der Postmenopause. Über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg zeigte sich bezogen auf die Anzahl der Hitzewallungen pro Tag bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung mit Placebo 3 bis 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Für Frauen in der Perimenopause (1 RCT) zeigte sich bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Für den wichtigen Endpunkt Fatigue wurde 1 RCT identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Fatigue zeigte sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Frauen in der Perimenopause ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Isoflavonen gegenüber der Behandlung in der Vergleichsgruppe 6 Monate nach Behandlungsbeginn.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Die berücksichtigten Studien stammen aus verschiedenen Ländern und Kulturkreisen weltweit. Kulturelle Unterschiede könnten bei der Erfassung der Endpunkte (z. B. depressive Symptome) einen Einfluss haben. Zudem unterscheidet sich zwischen den Ländern die übliche Ernährungsweise, die je nach Region unterschiedliche Nährstoffe (z. B. auch höhere Isoflavonmengen) enthalten kann, die wiederum einen Einfluss auf die Endpunktausprägung haben könnten. Dies ist beim Vergleich von Studien aus unterschiedlichen Regionen und bei der Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu berücksichtigen.

In 9 Studien (Amato 2013, D'Anna 2007, Kotsopoulos 2000, Llana 2010, Llana 2012, Malik 2016, Radhakrishnan 2009, Secreto 2004, Squadrito 2013) war das Vorliegen von Symptomen des Klimakteriums kein Einschlusskriterium, allerdings konnte über die vorliegenden Daten zu Baseline abgeleitet werden, dass die eingeschlossenen Frauen symptomatisch waren.

In 3 Studien (Nahas 2004, Nikander 2003, Secreto 2004) wurden Frauen mit vorheriger Krebserkrankungen eingeschlossen.

Zur Zuteilung der Studien für die getrennte Darstellung von Ergebnissen zu den verschiedenen Phasen des Klimakteriums wurde als Orientierung die STRAW-Klassifikation [6,7] herangezogen. Deren Kriterien sind nicht überschneidungsfrei: Das Stadium +1a umfasst die ersten 12 Monate nach Eintritt der Menopause und wird sowohl der Peri- als auch der

Postmenopause zugeordnet. Im vorliegenden Bericht wurde für die Zuordnung zur Postmenopause die Grenze bei > 12 Monaten Amenorrhö gesetzt, um eine klare Trennung der Ergebnisse zu ermöglichen. Studien, die Frauen einschlossen, deren letzte Regelblutung zu Studienbeginn ≤ 12 Monate zurücklag, und bei denen weder aus den Einschlusskriterien noch aus den Charakteristika der Studienpopulationen hervorgeht, wie groß dieser Anteil an Frauen war, wurden der Phase Peri- / Postmenopause zugeordnet. 3 Studien (D'Anna 2007, Evans 2011, Secreto 2013) wurden aufgrund der Charakterisierungen der jeweiligen Studienpopulationen der Postmenopause zugeordnet: Für Evans 2011 lagen Angaben vor, bei wie vielen Frauen die Menopause ≥ 1 Jahr zurücklag, in den anderen Studien konnte über die Angaben zu der Zeit seit letzter Blutung geschätzt werden, dass bei mehr als 80 % der Stichprobe die letzte Regelblutung > 12 Monate zurücklag.

Zwischen den eingesetzten Prüfinerventionen gibt es Unterschiede bezüglich der Herkunft (z. B. Soja oder Rotklee), Darreichungsform, täglichen Dosis sowie der Anwendungsdauer der Isoflavone.

13 Studien (Albertazzi 1998, Baber 1999, Evans 2011, Faure 2002, ICE-Studie, Imhof 2018, Khaodhjar 2008, Lipovac 2010, Malik 2016, Nahas 2007, Radhakrishnan 2009, Ye 2012, Zhang 2020) wurden von Herstellern von Sojaprodukten bzw. Nahrungsergänzungsmitteln finanziert. In 4 weiteren Studien (Lee 2017, Nahas 2004, Squadrito 2013, St. Germain 2001) erfolgte laut Angabe in den Publikationen keine finanzielle Unterstützung durch Hersteller von Sojaprodukten bzw. Nahrungsergänzungsmitteln, jedoch wurden von solchen Herstellern kostenfreie Präparate für die Studien zur Verfügung gestellt.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen; angemeldetes Leitlinienvorhaben [online]. 2020 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-062>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Evidenzberichte mit Fragestellungen zu Interventionen, generische Projektskizze [online]. 2024 [Zugriff: 20.03.2024]. URL: https://www.iqwig.de/printprodukte/generische-projektskizze-fuer-evidenzberichte-mit-fragestellungen-zu-interventionen_v1-0.pdf.
4. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
5. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
6. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10; addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Fertil Steril 2012; 97(4): 843-851. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.128>.
7. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary; stages of reproductive aging workshop (STRAW). Fertil Steril 2001; 76(5): 874-878. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02909-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02909-0).
8. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. Menopause 2001; 8(1): 17-26. <https://doi.org/10.1097/00042192-200101000-00005>.
9. Zhang X, Liu Y, Xu Q et al. The effect of soy isoflavone combined with calcium on bone mineral density in perimenopausal Chinese women: a 6-month randomised double-blind placebo-controlled study. Int J Food Sci Nutr 2020; 71(4): 473-481. <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1673703>.
10. Chinese P. L. A. General Hospital. Effect of Soybean Isoflavones Combined with Calcium on the Improvement of Bone Loss or Osteoporosis in Female Perimenopausal Syndrome [online]. 2017 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=20265>.

11. Amato P, Young RL, Steinberg FM et al. Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. *Menopause* 2013; 20(4): 443-447.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318275025e>.
12. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2007; 14(4): 648-655.
<https://doi.org/10.1097/01.gme.0000248708.60698.98>.
13. D'Anna R, Cannata ML, Marini H 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.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318186d7e2>.
14. de Sousa-Munoz RL, Filizola RG. Efficacy of soy isoflavones for depressive symptoms of the climacteric syndrome. *Maturitas* 2009; 63(1): 89-93.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.02.008>.
15. Evans M, Elliott JG, Sharma P et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2011; 68(2): 189-196.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.11.012>.
16. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3): 389-394.
[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01744-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01744-6).
17. Jassi HK, Jain A, Arora S, Chitra R. Effect of soy proteins Vs soy isoflavones on lipid profile in postmenopausal women. *Indian J Clin Biochem* 2010; 25(2): 201-207.
<https://doi.org/10.1007/s12291-010-0036-8>.
18. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL et al. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000; 3(3): 161-167. <https://doi.org/10.1080/13697130008500108>.
19. Lee H, Choue R, Lim H. Effect of soy isoflavones supplement on climacteric symptoms, bone biomarkers, and quality of life in Korean postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Nutr Res Pract* 2017; 11(3): 223-231.
<https://doi.org/10.4162/nrp.2017.11.3.223>.
20. Dr.Chung's Food. A 12 week, randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial to assess the efficacy and safety of soy isoflavone in postmenopausal women [online]. 2011 [Zugriff: 29.10.2024]. URL:
http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=5623.

21. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C et al. Effect of Red Clover Isoflavones over Skin, Appendages, and Mucosal Status in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2011: 949302. <https://doi.org/10.1155/2011/949302>.
22. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(3): 203-207. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.593671>.
23. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas* 2010; 65(3): 258-261. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.10.014>.
24. Llana P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J et al. Soy isoflavones, Mediterranean diet, and physical exercise in postmenopausal women with insulin resistance. *Menopause* 2010; 17(2): 372-378. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ba56fa>.
25. Llana P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J et al. Soy isoflavones improve insulin sensitivity without changing serum leptin among postmenopausal women. *Climacteric* 2012; 15(6): 611-620. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.631062>.
26. Nahas EP, Nahas Neto J, De Luca L et al. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48(4): 372-380. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.026>.
27. Nahas EAP, Nahas-Neto J, Orsatti FL et al. 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. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.08.012>.
28. Radhakrishnan G, Rashmi, Agarwal N, Vaid NB. Evaluation of isoflavone rich soy protein supplementation for postmenopausal therapy. *Pakistan journal of nutrition* 2009; 8(7): 1009-1017.
29. Secreto G, Chiechi LM, Amadori A et al. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas* 2004; 47(1): 11-20. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(03\)00219-6](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(03)00219-6).
30. Bitto A, Arcoraci V, Alibrandi A et al. Visfatin correlates with hot flashes in postmenopausal women with metabolic syndrome: effects of genistein. *Endocrine* 2017; 55(3): 899-906. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0968-8>.
31. Squadrito F, Marini H, Bitto A et al. Genistein in the metabolic syndrome: results of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3366-3374. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1180>.
32. University of Messina. Effect of Genistein in Women With Metabolic Syndrome [online]. 2012 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00541710>.

33. Ye YB, Wang ZL, Zhuo SY et al. Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 2012; 19(7): 791-798.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31823dbeda>.
34. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91(1): 6-11. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00597-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00597-8).
35. Vigna GB, Pansini F, Bonaccorsi G et al. Plasma lipoproteins in soy-treated postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10(6): 315-322.
36. Baber RJ, Templeman C, Morton T et al. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2(2): 85-92.
<https://doi.org/10.3109/13697139909025571>.
37. Chi XX, Zhang T. The effects of soy isoflavone on bone density in north region of climacteric Chinese women. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 53(2): 102-107.
<https://doi.org/10.3164/jcbrn.13-37>.
38. 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(5): 329-334. <https://doi.org/10.1097/00042192-200209000-00005>.
39. Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35(6): 1083-1090. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01058.x>.
40. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K et al. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(2): 207-214. <https://doi.org/10.1001/jama.290.2.207>.
41. Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr* 2018; 72(7): 961-970.
<https://doi.org/10.1038/s41430-018-0173-3>.
42. Khaodhiar L, Ricciotti HA, Li L et al. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause* 2008; 15(1): 125-132.
43. Malik S, Pannu D, Prateek S et al. Comparison of the symptomatic response in Indian menopausal women with different estrogen preparations for the treatment of menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(6): 1325-1333.
<https://doi.org/10.1007/s00404-016-4034-9>.

44. Walter Bushnell. A study to compare the symptomatic response in Indian menopausal women with different Estrogen preparations for treatment of vasomotor symptoms/vaginal atrophy [online]. [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3546>.
45. Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkila M et al. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101(6): 1213-1220. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00232-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00232-1).
46. Nikander E, Metsa-Heikkila M, Tiitinen A, Ylikorkala O. Evidence of a lack of effect of a phytoestrogen regimen on the levels of C-reactive protein, E-selectin, and nitrate in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5180-5185. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030362>.
47. Nikander E, Metsa-Heikkila M, Ylikorkala O, Tiitinen A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1207-1212. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031166>.
48. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P et al. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83(1): 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.09.003>.
49. Nikander E, Tiitinen A, Laitinen K et al. Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and ghrelin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3567-3572. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032229>.
50. Penotti M, Fabio E, Modena AB et al. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1112-1117. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00158-4](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00158-4).
51. Beth Israel Deaconess Medical Center. Effects of Soy Isoflavones on Menopausal Hot Flashes [online]. 2017 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00179556>.
52. Medipol University. Effect of Red Clover on Menopause Symptoms and Lipid Profile [online]. 2024 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06209697>.
53. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
54. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv64-final-200224>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Kanadys W, Baranska A, Blaszczyk A et al. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Extract to Relieve Hot Flushes and Menopausal Symptoms in Peri- and Post-Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2021; 13(4). <https://doi.org/10.3390/nu13041258>.
2. Kang I, Rim CH, Yang HS et al. Effect of isoflavone supplementation on menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Res Pract* 2022; 16(Suppl 1): S147-S159. <https://doi.org/10.4162/nrp.2022.16.S1.S147>.
3. Li J, Li H, Yan P et al. Efficacy and safety of phytoestrogens in the treatment of perimenopausal and postmenopausal depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2021; 75(10): e14360. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14360>.
4. Peng CC, Liu CY, Kuo NR, Tung TH. Effects of Phytoestrogen Supplement on Quality of Life of Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine: eCAM* 2019; 2019: 3261280. <https://doi.org/10.1155/2019/3261280>.
5. Shahmohammadi A, Ramezanzpour N, Mahdavi Siuki M et al. The efficacy of herbal medicines on anxiety and depression in peri- and postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Post reproductive health* 2019; 25(3): 131-141. <https://doi.org/10.1177/2053369119841166>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E1

1. Adami S, Bufalino L, Cervetti R et al. Ipriflavone prevents radial bone loss in postmenopausal women with low bone mass over 2 years. *Osteoporos Int* 1997; 7(2): 119-125. <https://doi.org/10.1007/bf01623686>.
2. Agnusdei D, Adami S, Cervetti R et al. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1992; 19 Suppl 1: S43-48. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(92\)90865-b](https://doi.org/10.1016/0169-6009(92)90865-b).
3. Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G et al. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1997; 61(2): 142-147. <https://doi.org/10.1007/s002239900312>.
4. Agnusdei D, Gennari C, Bufalino L. Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated estrogens and the non-hormonal, bone-active drug ipriflavone. *Osteoporos Int* 1995; 5(6): 462-466. <https://doi.org/10.1007/bf01626609>.

5. Agnusdei D, Zacchei F, Bigazzi S et al. Metabolic and clinical effects of ipriflavone in established post-menopausal osteoporosis. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15(2): 97-104.
6. Alekel DL, Genschel U, Koehler KJ et al. Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss Study: effects of a 3-year trial on hormones, adverse events, and endometrial thickness in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22(2): 185-197.
<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000280>.
7. Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(1): 218-230. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28306>.
8. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(11): 1482-1488. <https://doi.org/10.1001/jama.285.11.1482>.
9. Allen JK, Becker DM, Kwiterovich PO et al. Effect of soy protein-containing isoflavones on lipoproteins in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(1): 106-114.
<https://doi.org/10.1097/01.gme.0000229572.21635.49>.
10. Amaral AL, Mendonca AM, Giolo JS et al. The effects of isoflavone supplementation plus combined exercise on salivary markers of oxidative stress in postmenopausal women. *J Clin Biochem Nutr* 2020; 66(1): 43-48. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.19-44>.
11. Arcoraci V, Atteritano M, Squadrito F et al. Antiosteoporotic Activity of Genistein Aglycone in Postmenopausal Women: Evidence from a Post-Hoc Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2017; 9(2). <https://doi.org/10.3390/nu9020179>.
12. Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ et al. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 1048-1054. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020849>.
13. Arjmandi BH, Lucas EA, Khalil DA et al. One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. *Nutr J* 2005; 4: 8. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-4-8>.
14. Atkinson C, Compston JE, Day NE et al. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(2): 326-333. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.326>.
15. Atkinson C, Oosthuizen W, Scollen S et al. Modest protective effects of isoflavones from a red clover-derived dietary supplement on cardiovascular disease risk factors in perimenopausal women, and evidence of an interaction with ApoE genotype in 49-65 year-old women. *J Nutr* 2004; 134(7): 1759-1764. <https://doi.org/10.1093/jn/134.7.1759>.

16. Atkinson C, Warren RM, Sala E et al. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Res* 2004; 6(3): R170-179. <https://doi.org/10.1186/bcr773>.
17. Atteritano M, Marini H, Minutoli L et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3068-3075. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2295>.
18. Atteritano M, Mazzaferro S, Bitto A et al. Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, controlled study. *Osteoporos Int* 2014; 25(3): 1123-1129. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2512-5>.
19. Atteritano M, Mazzaferro S, Frisina A et al. Genistein effects on quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009; 20(11): 1947-1954. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0883-4>.
20. Atteritano M, Pernice F, Mazzaferro S et al. Effects of phytoestrogen genistein on cytogenetic biomarkers in postmenopausal women: 1 year randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pharmacol* 2008; 589(1-3): 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.04.049>.
21. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Khalil A, Dionne IJ. Effect of 6 months of exercise and isoflavone supplementation on clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized, double-blind study. *Menopause* 2007; 14(4): 624-629. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31802e426b>.
22. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Khalil A, Dionne IJ. Six months of isoflavone supplement increases fat-free mass in obese-sarcopenic postmenopausal women: a randomized double-blind controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61(12): 1442-1444. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602695>.
23. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Khalil A, Dionne IJ. Isoflavones and clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Womens Health* 2008; 17(8): 1363-1369. <https://doi.org/10.1089/jwh.2008.0836>.
24. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y et al. Dietary soya intake alters plasma antioxidant status and lipid peroxidation in postmenopausal women with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2007; 98(4): 807-813. <https://doi.org/10.1017/s0007114507746871>.
25. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(5): 1685-1690. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.5.7745019>.

26. Barbosa CD, Costa JG, Giolo JS et al. Isoflavone supplementation plus combined aerobic and resistance exercise do not change phase angle values in postmenopausal women: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Exp Gerontol* 2019; 117: 31-37.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.08.007>.
27. Barrasa GRR, Gonzalez Canete N, Boasi LEV. Age of Postmenopause Women: Effect of Soy Isoflavone in Lipoprotein and Inflammation Markers. *Journal of menopausal medicine* 2018; 24(3): 176-182. <https://doi.org/10.6118/jmm.2018.24.3.176>.
28. Barsalani R, Riesco E, Lavoie JM, Dionne IJ. Effect of exercise training and isoflavones on hepatic steatosis in overweight postmenopausal women. *Climacteric* 2013; 16(1): 88-95.
<https://doi.org/10.3109/13697137.2012.662251>.
29. Basaria S, Wisniewski A, Dupree K et al. Effect of high-dose isoflavones on cognition, quality of life, androgens, and lipoprotein in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(2): 150-155. <https://doi.org/10.1007/bf03345705>.
30. Baum JA, Teng H, Erdman JJ et al. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(3): 545-551.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/68.3.545>.
31. Beavers KM, Serra MC, Beavers DP et al. Soymilk supplementation does not alter plasma markers of inflammation and oxidative stress in postmenopausal women. *Nutr Res* 2009; 29(9): 616-622. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.09.002>.
32. Beavers KM, Serra MC, Beavers DP et al. Soy and the exercise-induced inflammatory response in postmenopausal women. *Applied Physiology, Nutrition, & Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme* 2010; 35(3): 261-269.
<https://doi.org/10.1139/h10-015>.
33. Beavers KM, Serra MC, Beavers DP et al. The lipid-lowering effects of 4 weeks of daily soymilk or dairy milk ingestion in a postmenopausal female population. *J Med Food* 2010; 13(3): 650-656. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.0171>.
34. Blum A, Lang N, Peleg A et al. Effects of oral soy protein on markers of inflammation in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2003; 145(2): e7.
<https://doi.org/10.1067/mhj.2003.115>.
35. Blum A, Lang N, Vigder F et al. Effects of soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. *Clinical & Investigative Medicine - Medecine Clinique et Experimentale* 2003; 26(1): 20-26.

36. Braxas H, Rafrat M, Karimi Hasanabad S, Asghari Jafarabadi M. Effectiveness of Genistein Supplementation on Metabolic Factors and Antioxidant Status in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes Mellitus. *Canadian Journal of Diabetes* 2019; 43(7): 490-497. <https://doi.org/10.1016/j.jcid.2019.04.007>.
37. Brink E, Coxam V, Robins S et al. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(3): 761-770. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.761>.
38. Bruce B, Messina M, Spiller GA. Isoflavone supplements do not affect thyroid function in iodine-replete postmenopausal women. *J Med Food* 2003; 6(4): 309-316. <https://doi.org/10.1089/109662003772519859>.
39. Bumbu A, Bianca P, Tit DM et al. The effects of soy isoflavones and hormonal replacing therapy on the incidence and evolution of postmenopausal female urinary incontinence. *Farmacia* 2016; 64(3): 419-422.
40. Campbell MJ, Woodside JV, Honour JW et al. Effect of red clover-derived isoflavone supplementation on insulin-like growth factor, lipid and antioxidant status in healthy female volunteers: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(1): 173-179. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601764>.
41. Campbell SC, Khalil DA, Payton ME, Arjmandi BH. One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17(3): 587-593. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181cb85d3>.
42. Casini ML, Marelli G, Papaleo E et al. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2006; 85(4): 972-978. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.048>.
43. Charles C, Yuskavage J, Carlson O et al. Effects of high-dose isoflavones on metabolic and inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(2): 395-400. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181857979>.
44. Chen YM, Ho SC, Lam SS et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4740-4747. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030290>.
45. Chen YM, Ho SC, Lam SS et al. Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2004; 11(3): 246-254. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000094394.59028.46>.

46. Cheng WC, Lo SC, Tsai KS et al. Effects of high-dose phytoestrogens on circulating cellular microparticles and coagulation function in postmenopausal women. *J Formos Med Assoc* 2015; 114(8): 710-716. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2013.11.001>.
47. Cheong JM, Martin BR, Jackson GS et al. Soy isoflavones do not affect bone resorption in postmenopausal women: a dose-response study using a novel approach with ⁴¹Ca. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 577-582. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0369>.
48. Chilibeck PD, Vatanparast H, Pierson R et al. Effect of exercise training combined with isoflavone supplementation on bone and lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28(4): 780-793. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1815>.
49. Choquette S, Dion T, Brochu M, Dionne IJ. Soy isoflavones and exercise to improve physical capacity in postmenopausal women. *Climacteric* 2013; 16(1): 70-77. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.643515>.
50. Choquette S, Riesco E, Cormier E et al. Effects of soya isoflavones and exercise on body composition and clinical risk factors of cardiovascular diseases in overweight postmenopausal women: a 6-month double-blind controlled trial. *Br J Nutr* 2011; 105(8): 1199-1209. <https://doi.org/10.1017/s0007114510004897>.
51. Christie DR, Grant J, Darnell BE et al. Metabolic effects of soy supplementation in postmenopausal Caucasian and African American women: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 153.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.02.058>.
52. Colacurci N, Chiantera A, Fornaro F et al. Effects of soy isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2005; 12(3): 299-307. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000147017.23173.5b>.
53. Crisafulli A, Altavilla D, Marini H et al. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2005; 12(2): 186-192. <https://doi.org/10.1097/00042192-200512020-00013>.
54. Cuevas AM, Irribarra VL, Castillo OA et al. Isolated soy protein improves endothelial function in postmenopausal hypercholesterolemic women. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(8): 889-894. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601622>.
55. D'Anna R, Altavilla D, Corrado F et al. The effect of phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women (abstract). *Climacteric* 2002; 5(Suppl 1): 104.

56. D'Anna R, Baviera G, Corrado F et al. The effect of the phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein level in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(5): 474-477. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00661.x>.
57. Dalais FS, Ebeling PR, Kotsopoulos D et al. The effects of soy protein containing isoflavones on lipids and indices of bone resorption in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(6): 704-709. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01771.x>.
58. De Gregorio C, Marini H, Alibrandi A et al. Genistein Supplementation and Cardiac Function in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome: Results from a Pilot Strain-Echo Study. *Nutrients* 2017; 9(6). <https://doi.org/10.3390/nu9060584>.
59. Dechichi JGC, Mariano IM, Giolo JS et al. Isoflavone Supplementation Does Not Potentiate the Effect of Combined Exercise Training on Resting and Ambulatory Blood Pressure in Non-Obese Postmenopausal Women: A Randomized Double-Blind Controlled Trial-A Pilot Study. *Nutrients* 2020; 12(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113495>.
60. Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1): 118-121. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8155>.
61. DiSilvestro RA, Goodman J, Dy E, Lavalle G. Soy isoflavone supplementation elevates erythrocyte superoxide dismutase, but not plasma ceruloplasmin in postmenopausal breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 89(3): 251-255. <https://doi.org/10.1007/s10549-004-2227-6>.
62. Engelbert AK, Soukup ST, Roth A et al. Isoflavone supplementation in postmenopausal women does not affect leukocyte LDL receptor and scavenger receptor CD36 expression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60(9): 2008-2019. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600019>.
63. Evans EM, Racette SB, Van Pelt RE et al. Effects of soy protein isolate and moderate exercise on bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(3 Pt 1): 481-488. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000243570.78570.f7>.
64. Evans M, Njike VY, Hoxley M et al. Effect of soy isoflavone protein and soy lecithin on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(1): 141-149. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000227404.83686.1b>.
65. File SE, Hartley DE, Elsabagh S et al. Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in postmenopausal women is limited to frontal lobe function. *Menopause* 2005; 12(2): 193-201. <https://doi.org/10.1097/00042192-200512020-00014>.

66. Fontvieille A, Dionne IJ, Riesco E. Long-term exercise training and soy isoflavones to improve quality of life and climacteric symptoms. *Climacteric* 2017; 20(3): 233-239.
<https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1294153>.
67. Fournier LR, Ryan Borchers TA, Robison LM et al. The effects of soy milk and isoflavone supplements on cognitive performance in healthy, postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 2007; 11(2): 155-164.
68. Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause* 2004; 11(3): 290-298.
<https://doi.org/10.1097/01.gme.0000097845.95550.71>.
69. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B et al. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 28(1): 75-81.
[https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(97\)00059-5](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(97)00059-5).
70. Gambacciani M, Spinetti A, Cappagli B et al. Effects of ipriflavone administration on bone mass and metabolism in ovariectomized women. *J Endocrinol Invest* 1993; 16(5): 333-337.
<https://doi.org/10.1007/bf03348848>.
71. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, Haskell WL. The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(4): 728-735.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/73.4.728>.
72. Garrido A, De la Maza MP, Hirsch S, Valladares L. Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women. *Maturitas* 2006; 54(3): 270-276. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.12.002>.
73. Gennari C, Adami S, Agnusdei D et al. Effect of chronic treatment with ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1997; 61 Suppl 1: S19-22.
<https://doi.org/10.1007/s002239900380>.
74. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G et al. Effect of ipriflavone; a synthetic derivative of natural isoflavones on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998; 5(1): 9-15.
75. Gertz ER, Silverman NE, Wise KS et al. Contribution of serum inflammatory markers to changes in bone mineral content and density in postmenopausal women: a 1-year investigation. *J Clin Densitom* 2010; 13(3): 277-282.
<https://doi.org/10.1016/j.jocd.2010.04.003>.
76. Ghafarzadeh M, Namdari M. Effect of soybean diet on serum lipids and lipoproteins of postmenopausal women. *Pakistan journal of medical sciences* 2010; 26(2): 407-410.

77. Giolo JS, Costa JG, da Cunha-Junior JP et al. The Effects of Isoflavone Supplementation Plus Combined Exercise on Lipid Levels, and Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Postmenopausal Women. *Nutrients* 2018; 10(4). <https://doi.org/10.3390/nu10040424>.
78. Greany KA, Nettleton JA, Wangen KE et al. Probiotic consumption does not enhance the cholesterol-lowering effect of soy in postmenopausal women. *J Nutr* 2004; 134(12): 3277-3283. <https://doi.org/10.1093/jn/134.12.3277>.
79. Greany KA, Nettleton JA, Wangen KE et al. Consumption of isoflavone-rich soy protein does not alter homocysteine or markers of inflammation in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(12): 1419-1425. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602885>.
80. Gui JC, Brasic JR, Liu XD et al. Bone mineral density in postmenopausal Chinese women treated with calcium fortification in soymilk and cow's milk. *Osteoporos Int* 2012; 23(5): 1563-1570. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1895-z>.
81. Hale G, Paul-Labrador M, Dwyer JH, Merz CN. Isoflavone supplementation and endothelial function in menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(6): 693-701. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01533.x>.
82. Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J et al. Soy-isoflavone-enriched foods and inflammatory biomarkers of cardiovascular disease risk in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(6): 1260-1268; quiz 1365-1266. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.6.1260>.
83. Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J et al. Soy-isoflavone-enriched foods and markers of lipid and glucose metabolism in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(3): 592-600. <https://doi.org/10.1093/ajcn.83.3.592>.
84. Hallund J, Bugel S, Tholstrup T et al. Soya isoflavone-enriched cereal bars affect markers of endothelial function in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2006; 95(6): 1120-1126. <https://doi.org/10.1079/bjn20061734>.
85. Harkness LS, Fiedler K, Sehgal AR et al. Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. *J Womens Health* 2004; 13(9): 1000-1007. <https://doi.org/10.1089/jwh.2004.13.1000>.
86. Henderson VW, St John JA, Hodis HN et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 78(23): 1841-1848. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258f822>.
87. Herwana E, Setiabudy R, Soegondo S et al. Soy isoflavone supplementation reduces RANKL/OPG ratio on postmenopausal women with osteopenia. *International journal of pharmaceutical research* 2020; 12(4): 1820-1827. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.260>.

88. Hilpert KF, Kris-Etherton PM, West SG. Lipid response to a low-fat diet with or without soy is modified by C-reactive protein status in moderately hypercholesterolemic adults. *J Nutr* 2005; 135(5): 1075-1079. <https://doi.org/10.1093/jn/135.5.1075>.
89. Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M et al. Low-dose isoflavone aglycone alleviates psychological symptoms of menopause in Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(3): 609-615. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3849-0>.
90. Ho SC, Chan AS, Ho YP et al. Effects of soy isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007; 14(3 Pt 1): 489-499. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802c4f4f>.
91. Ho SC, Chen YM, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavone supplementation and fasting serum glucose and lipid profile among postmenopausal Chinese women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2007; 14(5): 905-912. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e318032b2d3>.
92. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ et al. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *J Nutr* 1998; 128(4): 728-732. <https://doi.org/10.1093/jn/128.4.728>.
93. Hodis HN, Mack WJ, Kono N et al. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Stroke* 2011; 42(11): 3168-3175. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.620831>.
94. Howes JB, Bray K, Lorenz L et al. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on cognitive function in postmenopausal women. *Climacteric* 2004; 7(1): 70-77. <https://doi.org/10.1080/13697130310001651490>.
95. Howes JB, Sullivan D, Lai N et al. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 152(1): 143-147. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00437-2](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00437-2).
96. Howes JB, Tran D, Brillante D, Howes LG. Effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on ambulatory blood pressure and endothelial function in postmenopausal type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(5): 325-332. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00282.x>.
97. Huang HY, Yang HP, Yang HT et al. One-year soy isoflavone supplementation prevents early postmenopausal bone loss but without a dose-dependent effect. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2006; 17(8): 509-517. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.01.003>.

98. Hutchins AM, McIver IE, Johnston CS. Soy isoflavone and ascorbic acid supplementation alone or in combination minimally affect plasma lipid peroxides in healthy postmenopausal women. *J Am Diet Assoc* 2005; 105(7): 1134-1137.
<https://doi.org/10.1016/j.jada.2005.04.028>.
99. Irace C, Marini H, Bitto A et al. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(10): 1025-1031.
<https://doi.org/10.1111/eci.12139>.
100. Ishimi Y. Dietary equol and bone metabolism in postmenopausal Japanese women and osteoporotic mice. *J Nutr* 2010; 140(7): 1373S-1376S.
<https://doi.org/10.3945/jn.110.124842>.
101. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1709-1714. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1709>.
102. Katase K, Kato T, Hirai Y et al. Effects of ipriflavone on bone loss following a bilateral ovariectomy and menopause: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(2): 73-77. <https://doi.org/10.1007/s00223-001-0017-2>.
103. Katz DL, Evans MA, Njike VY et al. Raloxifene, soy phytoestrogens and endothelial function in postmenopausal women. *Climacteric* 2007; 10(6): 500-507.
<https://doi.org/10.1080/13697130701750123>.
104. Kaygusuz I, Turhan NO, Duvan CI et al. Effect of genistein therapy on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2010; 94(2): 764-766.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.057>.
105. Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH et al. Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(1): 234-242. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27600>.
106. Khan SA, Chatterton RT, Michel N et al. Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: a randomized phase II trial. *Cancer Prevention Research* 2012; 5(2): 309-319. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.Capr-11-0251>.
107. Kim J, Lee H, Lee O et al. Isoflavone supplementation influenced levels of triglyceride and luteinizing hormone in Korean postmenopausal women. *Arch Pharm Res* 2013; 36(3): 306-313. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0059-9>.
108. Kirichenko TV, Myasoedova VA, Ravani AL et al. Carotid Atherosclerosis Progression in Postmenopausal Women Receiving a Mixed Phytoestrogen Regimen: Plausible Parallels with Kronos Early Estrogen Replacement Study. *Biology* 2020; 9(3).
<https://doi.org/10.3390/biology9030048>.

109. Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE et al. Soy isoflavones, body composition, and physical performance. *Maturitas* 2005; 52(2): 102-110. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.01.003>.
110. Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE et al. 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. <https://doi.org/10.1097/00042192-200512010-00011>.
111. Kok L, Kreijkamp-Kaspers S, Grobbee DE, van der Schouw YT. Design and baseline characteristics of a trial on health effects of soy protein with isoflavones in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 47(1): 21-29. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(03\)00243-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(03)00243-3).
112. Kovacs AB. Efficacy of ipriflavone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Agents Actions* 1994; 41(1-2): 86-87. <https://doi.org/10.1007/bf01986400>.
113. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML et al. Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1): 189-195. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.189>.
114. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(1): 65-74. <https://doi.org/10.1001/jama.292.1.65>.
115. Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause* 2003; 10(3): 196-202. <https://doi.org/10.1097/00042192-200310030-00004>.
116. Lebon J, Riesco E, Tessier D, Dionne IJ. Additive effects of isoflavones and exercise training on inflammatory cytokines and body composition in overweight and obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014; 21(8): 869-875. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000177>.
117. 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. *Contemp Clin Trials* 2010; 31(4): 293-302. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2010.03.007>.
118. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171(15): 1363-1369. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.330>.

119. Lissin LW, Oka R, Lakshmi S, Cooke JP. Isoflavones improve vascular reactivity in postmenopausal women with hypercholesterolemia. *Vasc Med* 2004; 9(1): 26-30.
<https://doi.org/10.1191/1358863x04vm531oa>.
120. Liu ZM, Chen B, Li S et al. Effect of whole soy and isoflavones daidzein on bone turnover and inflammatory markers: a 6-month double-blind, randomized controlled trial in Chinese postmenopausal women who are equol producers. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020; 11: 2042018820920555. <https://doi.org/10.1177/2042018820920555>.
121. Liu ZM, Chen YM, Ho SC et al. Effects of soy protein and isoflavones on glycemic control and insulin sensitivity: a 6-mo double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal Chinese women with prediabetes or untreated early diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5): 1394-1401. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28813>.
122. Liu ZM, Ho CS, Chen YM, Woo J. Can soy intake affect serum uric acid level? Pooled analysis from two 6-month randomized controlled trials among Chinese postmenopausal women with prediabetes or prehypertension. *Eur J Nutr* 2015; 54(1): 51-58.
<https://doi.org/10.1007/s00394-014-0684-1>.
123. Liu ZM, Ho SC, Chen YM et al. Whole soy, but not purified daidzein, had a favorable effect on improvement of cardiovascular risks: a 6-month randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in equol-producing postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(4): 709-717. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300499>.
124. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Ho YP. A mild favorable effect of soy protein with isoflavones on body composition--a 6-month double-blind randomized placebo-controlled trial among Chinese postmenopausal women. *Int J Obes* 2010; 34(2): 309-318.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2009.236>.
125. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Ho YP. The effects of isoflavones combined with soy protein on lipid profiles, C-reactive protein and cardiovascular risk among postmenopausal Chinese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22(9): 712-719.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.11.002>.
126. Liu ZM, Ho SC, Chen YM et al. Effect of whole soy and purified isoflavone daidzein on renal function--a 6-month randomized controlled trial in equol-producing postmenopausal women with prehypertension. *Clin Biochem* 2014; 47(13-14): 1250-1256.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.05.054>.
127. Liu ZM, Ho SC, Chen YM et al. Effect of whole soy and purified daidzein on ambulatory blood pressure and endothelial function--a 6-month double-blind, randomized controlled trial among Chinese postmenopausal women with prehypertension. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69(10): 1161-1168. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.24>.

128. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Woo J. A six-month randomized controlled trial of whole soy and isoflavones daidzein on body composition in equol-producing postmenopausal women with prehypertension. *J Obes* 2013; 2013: 359763. <https://doi.org/10.1155/2013/359763>.
129. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Woo J. Effect of soy protein and isoflavones on blood pressure and endothelial cytokines: a 6-month randomized controlled trial among postmenopausal women. *J Hypertens* 2013; 31(2): 384-392. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835c0905>.
130. Liu ZM, Ho SC, Woo J et al. Randomized controlled trial of whole soy and isoflavone daidzein on menopausal symptoms in equol-producing Chinese postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21(6): 653-660. <https://doi.org/10.1097/gme.000000000000102>.
131. Liu ZM, Li G, Zhang D et al. Effect of whole soy and purified daidzein on androgenic hormones in chinese equol-producing post-menopausal women: a six-month randomised, double-blinded and Placebo-Controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* 2020; 71(5): 644-652. <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1712682>.
132. Liu ZM, Zhang D, Li G et al. The 6-month effect of whole soy and purified isoflavones daidzein on thyroid function-A double-blind, randomized, placebo controlled trial among Chinese equol-producing postmenopausal women. *Phytother Res* 2021; 35(10): 5838-5846. <https://doi.org/10.1002/ptr.7244>.
133. Llana P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J et al. Soy isoflavones, diet and physical exercise modify serum cytokines in healthy obese postmenopausal women. *Phytomedicine* 2011; 18(4): 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.07.011>.
134. Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen JE, Setchell KD, Holm-Jensen T. Soymilk or progesterone for prevention of bone loss--a 2 year randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2004; 43(4): 246-257. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0497-8>.
135. Maesta N, Nahas EA, Nahas-Neto J et al. Effects of soy protein and resistance exercise on body composition and blood lipids in postmenopausal women. *Maturitas* 2007; 56(4): 350-358. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.10.001>.
136. Mangano KM, Hutchins-Wiese HL, Kenny AM et al. Soy proteins and isoflavones reduce interleukin-6 but not serum lipids in older women: a randomized controlled trial. *Nutr Res* 2013; 33(12): 1026-1033. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.08.009>.
137. Mariano IM, de Freitas VH, Dechichi JGC et al. Isoflavone does not promote additional effects on heart rate variability of postmenopausal women performing combined exercise training: a clinical, controlled, randomized, double-blind study. *Applied Physiology, Nutrition, & Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme* 2020; 45(4): 362-367. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0409>.

138. Marini H, Bitto A, Altavilla D et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12): 4787-4796. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1087>.
139. Marini H, Bitto A, Altavilla D et al. Efficacy of genistein aglycone on some cardiovascular risk factors and homocysteine levels: A follow-up study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(5): 332-340. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.04.012>.
140. Marini H, Minutoli L, Polito F et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 839-847. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00005>.
141. Marini H, Minutoli L, Polito F et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration. *J Bone Miner Res* 2008; 23(5): 715-720. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080201>.
142. Maskarinec G, Verheus M, Steinberg FM et al. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *J Nutr* 2009; 139(5): 981-986. <https://doi.org/10.3945/jn.108.102913>.
143. Matvienko OA, Alekel DL, Bhupathiraju SN et al. Androidal fat dominates in predicting cardiometabolic risk in postmenopausal women. *Cardiol Res Pract* 2010; 2011: 904878. <https://doi.org/10.4061/2011/904878>.
144. Matvienko OA, Alekel DL, Genschel U et al. Appetitive hormones, but not isoflavone tablets, influence overall and central adiposity in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17(3): 594-601. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c92134>.
145. Melis GB, Paoletti AM, Bartolini R et al. Ipriflavone and low doses of estrogens in the prevention of bone mineral loss in climacterium. *Bone Miner* 1992; 19 Suppl 1: S49-56. [https://doi.org/10.1016/0169-6009\(92\)90866-c](https://doi.org/10.1016/0169-6009(92)90866-c).
146. Melis GB, Paoletti AM, Cagnacci A et al. Lack of any estrogenic effect of ipriflavone in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1992; 15(10): 755-761. <https://doi.org/10.1007/bf03347647>.
147. Mori M, Sagara M, Ikeda K et al. Soy isoflavones improve bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31 Suppl 2: S44-46. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2004.04118.x>.
148. Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA et al. Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. *Menopause* 2003; 10(5): 456-464. <https://doi.org/10.1097/01.Gme.0000063567.84134.D1>.
149. Nasca MM, Zhou JR, Welty FK. Effect of soy nuts on adhesion molecules and markers of inflammation in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2008; 102(1): 84-86. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.100>.

150. Nestel P, Cehun M, Chronopoulos A et al. A biochanin-enriched isoflavone from red clover lowers LDL cholesterol in men. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(3): 403-408. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601796>.
151. Nettleton JA, Greany KA, Thomas W et al. Plasma phytoestrogens are not altered by probiotic consumption in postmenopausal women with and without a history of breast cancer. *J Nutr* 2004; 134(8): 1998-2003. <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.1998>.
152. Nettleton JA, Greany KA, Thomas W et al. The effect of soy consumption on the urinary 2:16-hydroxyestrone ratio in postmenopausal women depends on equol production status but is not influenced by probiotic consumption. *J Nutr* 2005; 135(3): 603-608. <https://doi.org/10.1093/jn/135.3.603>.
153. Nettleton JA, Greany KA, Thomas W et al. Short-term soy and probiotic supplementation does not markedly affect concentrations of reproductive hormones in postmenopausal women with and without histories of breast cancer. *J Altern Complement Med* 2005; 11(6): 1067-1074. <https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.1067>.
154. Nozaki M, Hashimoto K, Inoue Y et al. Treatment of bone loss in oophorectomized women with a combination of ipriflavone and conjugated equine estrogen. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 62(1): 69-75. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(98\)00068-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(98)00068-x).
155. Okamura S, Sawada Y, Satoh T et al. Pueraria mirifica phytoestrogens improve dyslipidemia in postmenopausal women probably by activating estrogen receptor subtypes. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216(4): 341-351. <https://doi.org/10.1620/tjem.216.341>.
156. Orsatti FL, Maesta N, de Oliveira EP et al. Adding Soy Protein to Milk Enhances the Effect of Resistance Training on Muscle Strength in Postmenopausal Women. *J Diet Suppl* 2018; 15(2): 140-152. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1330794>.
157. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J et al. Effects of resistance training and soy isoflavone on body composition in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 156037. <https://doi.org/10.1155/2010/156037>.
158. Oxfeldt M, Dalgaard LB, Risikesan J et al. Influence of Fermented Red Clover Extract on Skeletal Muscle in Early Postmenopausal Women: A Double-Blinded Cross-Over Study. *Nutrients* 2020; 12(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113587>.
159. Ozturk Turhan N, Iltemir Duvan C, Bolkan F, Onaran Y. Effect of isoflavone on plasma nitrite/nitrate, homocysteine, and lipid levels in Turkish women in the early postmenopausal period; a randomized controlled trial. *Turkish journal of medical sciences* 2009; 39(3): 367-375. <https://doi.org/10.3906/sag-0803-39>.

160. Perez-Alonso M, Briongos LS, Ruiz-Mambrilla M et al. The Effect of Genistein Supplementation on Vitamin D Levels and Bone Turnover Markers during the Summer in Healthy Postmenopausal Women: Role of Genotypes of Isoflavone Metabolism. *Journal of Nutrigenetics & Nutrigenomics* 2017; 10(5-6): 139-145. <https://doi.org/10.1159/000484480>.
161. Perez-Alonso M, Calero-Paniagua I, Usategui-Martin R et al. Genistein supplementation has no effects on vitamin D levels in healthy Spanish postmenopausal women. *Int J Vitam Nutr Res* 2024; 94(3-4): 171-176. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000781>.
162. Persky VW, Turyk ME, Wang L et al. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(1): 145-153. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.1.145>.
163. Pop EA, Fischer LM, Coan AD et al. Effects of a high daily dose of soy isoflavones on DNA damage, apoptosis, and estrogenic outcomes in healthy postmenopausal women: a phase I clinical trial. *Menopause* 2008; 15(4 Pt 1): 684-692. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318167b8f2>.
164. Potter SM, Baum JA, Teng H et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(6 Suppl): 1375S-1379S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.6.1375S>.
165. Powles TJ, Howell A, Evans DG et al. Red clover isoflavones are safe and well tolerated in women with a family history of breast cancer. *Menopause International* 2008; 14(1): 6-12. <https://doi.org/10.1258/mi.2007.007033>.
166. Pusparini, Dharma R, Suyatna FD et al. Effect of soy isoflavone supplementation on vascular endothelial function and oxidative stress in postmenopausal women: a community randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22(3): 357-364. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2013.22.3.13>.
167. Pusparini, Yenny, Hidayat A. Effect of soy isoflavone supplementation on endothelial dysfunction and oxidative stress in equol-producing postmenopausal women. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2015; 15(1): 71-79. <https://doi.org/10.2174/1871530314666141202123309>.
168. Quaas AM, Kono N, Mack WJ et al. Effect of isoflavone soy protein supplementation on endometrial thickness, hyperplasia, and endometrial cancer risk in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20(8): 840-844. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182804353>.
169. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18(5): 1068-1074. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.5.1068>.

170. Rajaram N, Yap B, Eriksson M et al. A Randomized Controlled Trial of Soy Isoflavone Intake on Mammographic Density among Malaysian Women. *Nutrients* 2023; 15(2). <https://doi.org/10.3390/nu15020299>.
171. Reginster JY, Bufalino L, Christiansen C et al. Design for an ipriflavone multicenter European fracture study. *Calcif Tissue Int* 1997; 61 Suppl 1: S28-32. <https://doi.org/10.1007/s002239900382>.
172. Reimann M, Dierkes J, Carlsohn A et al. Consumption of soy isoflavones does not affect plasma total homocysteine or asymmetric dimethylarginine concentrations in healthy postmenopausal women. *J Nutr* 2006; 136(1): 100-105. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.100>.
173. Riesco E, Choquette S, Audet M et al. Effect of exercise training combined with phytoestrogens on adipokines and C-reactive protein in postmenopausal women: a randomized trial. *Metabolism* 2012; 61(2): 273-280. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.06.025>.
174. Riesco E, Choquette S, Audet M et al. Effect of exercise combined with phytoestrogens on quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2011; 14(5): 573-580. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.566652>.
175. Rizzo J, Min M, Adnan S et al. Soy Protein Containing Isoflavones Improves Facial Signs of Photoaging and Skin Hydration in Postmenopausal Women: Results of a Prospective Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Nutrients* 2023; 15(19). <https://doi.org/10.3390/nu15194113>.
176. Roughead ZK, Hunt JR, Johnson LK et al. Controlled substitution of soy protein for meat protein: effects on calcium retention, bone, and cardiovascular health indices in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 181-189. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0393>.
177. Ryan-Borchers TA, Park JS, Chew BP et al. Soy isoflavones modulate immune function in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(5): 1118-1125. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.5.1118>.
178. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS et al. Soy Reduces Bone Turnover Markers in Women During Early Menopause: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2017; 32(1): 157-164. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2927>.
179. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS et al. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28(7): 691-697. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.007>.

180. Sathyapalan T, Kohrle J, Rijntjes E et al. The Effect of High Dose Isoflavone Supplementation on Serum Reverse T3 in Euthyroid Men With Type 2 Diabetes and Postmenopausal Women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 698. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00698>.
181. Serra MC, Beavers KM, Beavers DP, Willoughby DS. Effects of 28 days of dairy or soy ingestion on skeletal markers of inflammation and proteolysis in post-menopausal women. *Nutr Health* 2012; 21(2): 117-130. <https://doi.org/10.1177/0260106012467243>.
182. Shedd-Wise KM, Alekel DL, Hofmann H et al. The soy isoflavones for reducing bone loss study: 3-yr effects on pQCT bone mineral density and strength measures in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2011; 14(1): 47-57. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2010.11.003>.
183. Shenoy S, Bedi R, Sandhu JS. Effect of soy isolate protein and resistance exercises on muscle performance and bone health of osteopenic/osteoporotic post-menopausal women. *J Women Aging* 2013; 25(2): 183-198. <https://doi.org/10.1080/08952841.2013.764252>.
184. Shidfar F, Eshramphosh E, Heydari I et al. Effects of soy bean on serum paraoxonase 1 activity and lipoproteins in hyperlipidemic postmenopausal women. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60(3): 195-205. <https://doi.org/10.1080/09637480701669463>.
185. Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Celermajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000; 85(11): 1297-1301. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)00759-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00759-1).
186. Sites CK, Cooper BC, Toth MJ et al. Effect of a daily supplement of soy protein on body composition and insulin secretion in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 88(6): 1609-1617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.061>.
187. Soung do Y, Patade A, Khalil DA et al. Soy protein supplementation does not cause lymphocytopenia in postmenopausal women. *Nutr J* 2006; 5: 12. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-5-12>.
188. Spence LA, Lipscomb ER, Cadogan J et al. The effect of soy protein and soy isoflavones on calcium metabolism in postmenopausal women: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(4): 916-922. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.4.916>.
189. Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A et al. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med* 2003; 114(6): 470-476. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00059-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00059-7).
190. Squadrito F, Altavilla D, Morabito N et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2002; 163(2): 339-347. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(02\)00013-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(02)00013-8).

191. St John JA, Henderson VW, Hodis HN et al. Associations between urine excretion of isoflavonoids and cognition in postmenopausal women in the Women's Isoflavone Soy Health clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(4): 629-635.
<https://doi.org/10.1111/jgs.12752>.
192. Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC et al. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(1): 123-130.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/78.1.123>.
193. Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD et al. Clinical outcomes of a 2-y soy isoflavone supplementation in menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(2): 356-367.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.110.008359>.
194. Swart AC, Johannes ID, Sathyapalan T, Atkin SL. The Effect of Soy Isoflavones on Steroid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 229.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00229>.
195. Tai TY, Tsai KS, Tu ST et al. The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23(5): 1571-1580.
<https://doi.org/10.1007/s00198-011-1750-7>.
196. Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D et al. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3053-3060.
<https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7645>.
197. Teede HJ, Dalais FS, McGrath BP. Dietary soy containing phytoestrogens does not have detectable estrogenic effects on hepatic protein synthesis in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3): 396-401. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.396>.
198. Teede HJ, Giannopoulos D, Dalais FS et al. Randomised, controlled, cross-over trial of soy protein with isoflavones on blood pressure and arterial function in hypertensive subjects. *J Am Coll Nutr* 2006; 25(6): 533-540.
<https://doi.org/10.1080/07315724.2006.10719569>.
199. Terzic M, Micic J, Dotlic J et al. Impact of Phytoestrogens on Serum Lipids in Postmenopausal Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2012; 72(6): 527-531.
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1298624>.
200. Terzic MM, Dotlic J, Maricic S et al. Influence of red clover-derived isoflavones on serum lipid profile in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35(6): 1091-1095.
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.001059.x>.

201. Thirunavukkarasu D, Kirubamani NH, Naidu MB. The effect of soy flour intake on systemic blood pressure and glycemic control in post-menopausal women with pre-diabetes and prehypertension. *Indian journal of pharmaceutical education and research* 2017; 51(2): 349-354. <https://doi.org/10.5530/ijper.51.2.42>.
202. Tormala R, Appt S, Clarkson TB et al. Equol production capability is associated with favorable vascular function in postmenopausal women using tibolone; no effect with soy supplementation. *Atherosclerosis* 2008; 198(1): 174-178. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.010>.
203. Tormala RM, Appt S, Clarkson TB et al. Individual differences in equol production capability modulate blood pressure in tibolone-treated postmenopausal women: lack of effect of soy supplementation. *Climacteric* 2007; 10(6): 471-479. <https://doi.org/10.1080/13697130701624971>.
204. Trevisan MC, Souza JM, Marucci Mde F. Influence of soy protein intake and weight training on the resting energy expenditure of postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(5): 572-578. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000500020>.
205. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(2): 97-102. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719200>.
206. Uesugi T, Toda T, Okuhira T, Chen JT. Evidence of estrogenic effect by the three-month-intervention of isoflavone on vaginal maturation and bone metabolism in early postmenopausal women. *Endocr J* 2003; 50(5): 613-619. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.613>.
207. Unfer V, Casini ML, Costabile L et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82(1): 145-148, quiz 265. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>.
208. Usategui-Martin R, Perez-Alonso M, Socorro-Briongos L et al. Estrogen receptor genes polymorphisms determine serum lipid profile in healthy postmenopausal women treated with calcium, vitamin D, and genistein. *J Cell Biochem* 2019; 120(8): 13115-13120. <https://doi.org/10.1002/jcb.28584>.
209. Ushiroyama T, Okamura S, Ikeda A, Ueki M. Efficacy of ipriflavone and 1 alpha vitamin D therapy for the cessation of vertebral bone loss. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48(3): 283-288. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(94\)02280-c](https://doi.org/10.1016/0020-7292(94)02280-c).

210. Vafeiadou K, Hall WL, Williams CM. Does genotype and equol-production status affect response to isoflavones? Data from a pan-European study on the effects of isoflavones on cardiovascular risk markers in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006; 65(1): 106-115. <https://doi.org/10.1079/pns2005483>.
211. Valente M, Bufalino L, Castiglione GN et al. Effects of 1-year treatment with ipriflavone on bone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1994; 54(5): 377-380. <https://doi.org/10.1007/bf00305522>.
212. van der Velpen V, Geelen A, Hollman PC et al. Isoflavone supplement composition and equol producer status affect gene expression in adipose tissue: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(5): 1269-1277. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.088484>.
213. van der Velpen V, Geelen A, Schouten EG et al. Estrogen receptor-mediated effects of isoflavone supplementation were not observed in whole-genome gene expression profiles of peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal, equol-producing women. *J Nutr* 2013; 143(6): 774-780. <https://doi.org/10.3945/jn.113.174037>.
214. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1449-1455. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.20.6.1449>.
215. Verheus M, van Gils CH, Kreijkamp-Kaspers S et al. Soy protein containing isoflavones and mammographic density in a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10): 2632-2638. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-08-0344>.
216. Vrieling A, Rookus MA, Kampman E et al. No effect of red clover-derived isoflavone intervention on the insulin-like growth factor system in women at increased risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10): 2585-2593. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-08-0329>.
217. Vupadhyayula PM, Gallagher JC, Templin T et al. Effects of soy protein isolate on bone mineral density and physical performance indices in postmenopausal women--a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2009; 16(2): 320-328. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181844893>.
218. Weickert MO, Reimann M, Otto B et al. Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women. *J Negat Results Biomed* 2006; 5: 11. <https://doi.org/10.1186/1477-5751-5-11>.

219. Wickham KA, Norregaard LB, Oxfeldt M et al. Short-Term Supplementation With Fermented Red Clover Extract Reduces Vascular Inflammation in Early Post-menopausal Women. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022; 9: 826959. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.826959>.
220. Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM et al. Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(5): 1433-1439. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28001>.
221. Wong WW, Taylor AA, Smith EO et al. Effect of soy isoflavone supplementation on nitric oxide metabolism and blood pressure in menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2012; 95(6): 1487-1494. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.032045>.
222. Woo J, Lau E, Ho SC et al. Comparison of Pueraria lobata with hormone replacement therapy in treating the adverse health consequences of menopause. *Menopause* 2003; 10(4): 352-361. <https://doi.org/10.1097/01.Gme.0000054764.94658.33>.
223. Wu AH, Stanczyk FZ, Martinez C et al. A controlled 2-mo dietary fat reduction and soy food supplementation study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(5): 1133-1141. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1133>.
224. Wu J, Oka J, Ezaki J et al. Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007; 14(5): 866-874. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180305299>.
225. Wu J, Oka J, Higuchi M et al. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism* 2006; 55(4): 423-433. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.10.002>.
226. Wu J, Oka J, Tabata I et al. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21(5): 780-789. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060208>.
227. Yamori Y, Moriguchi EH, Teramoto T et al. Soybean isoflavones reduce postmenopausal bone resorption in female Japanese immigrants in Brazil: a ten-week study. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(6): 560-563. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719255>.
228. Yildiz MF, Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S. Effects of raloxifene, hormone therapy, and soy isoflavone on serum high-sensitive C-reactive protein in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90(2): 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.05.005>.
229. Zhang T, Chi XX. The effect of genistein on lipid levels and LDLR, LXRalpha and ABCG1 expression in postmenopausal women with hyperlipidemia. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11: 111. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0507-x>.

230. Zhang X, Li SW, Wu JF et al. Effects of ipriflavone on postmenopausal syndrome and osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26(2): 76-80.
<https://doi.org/10.3109/09513590903184159>.

Nicht E2

1. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R et al. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)* 1997; 4(2): 89-94.

2. Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S et al. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.11.002>.

3. Carranza-Lira S, Barahona OF, Ramos D et al. Changes in symptoms, lipid and hormone levels after the administration of a cream with phytoestrogens in the Climacteric--preliminary report. *Int J Fertil Womens Med* 2001; 46(6): 296-299.

4. del Giorno C, Fonseca AM, Bagnoli VR et al. Effects of *Trifolium pratense* on the climacteric and sexual symptoms in postmenopause women. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(5): 558-562.
<https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000500017>.

5. Khayatan J, Irvani M, Moghimipour E et al. Effect of red clover vaginal cream on dyspareunia and sexual satisfaction in postmenopausal women; a triple-blinded clinical trial. *International journal of pharmaceutical and phytopharmacological research* 2019; 9(4): 23-29.

6. Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS et al. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas* 2014; 78(3): 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.007>.

7. Lima SM, Yamada SS, Reis BF et al. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas* 2013; 74(3): 252-258.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.11.012>.

8. Mainini G, Passaro M, Sgambato R et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms; efficacy of soybean isoflavones supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to hot flushes frequency. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 2017; 44(4): 521-523. <https://doi.org/10.12891/ceog4095.2017>.

9. Manonai J, Chittacharoen A, Udomsubpayakul U et al. Effects and safety of *Pueraria mirifica* on lipid profiles and biochemical markers of bone turnover rates in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15(3): 530-535.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31815c5fd8>.

10. Padmapriya S, Latheef F. Effects of soya milk on menopausal symptoms among women residing in selected rural community, Bengaluru, India. *International journal of research in ayurveda and pharmacy* 2016; 7(6): 115-118. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.076252>.
11. Padmapriya S, Sasi Kumar S. Quality of life of postmenopausal women receiving plant-based phytoestrogens. *International journal of pharmaceutical sciences and research* 2020; 11(10): 4998-5003. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.11\(10\).4998-03](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.11(10).4998-03).
12. Purzand B, Rokhgireh S, Shabani Zanjani M et al. The comparison of the effect of soybean and fish oil on supplementation on menopausal symptoms in postmenopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract* 2020; 41: 101239. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101239>.
13. Russo R, Corosu R. The clinical use of a preparation based on phyto-oestrogens in the treatment of menopausal disorders. *Acta Bio-Medica de l Ateneo Parmense* 2003; 74(3): 137-143.
14. Scuderi G, Contestabile MT, Gagliano C et al. Effects of phytoestrogen supplementation in postmenopausal women with dry eye syndrome: a randomized clinical trial. *Can J Ophthalmol* 2012; 47(6): 489-492. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2012.08.019>.
15. Shah D, Agrawal S. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy of a Phytoestrogen Formulation on Indian Women with Menopausal Symptoms. *Bombay Hospital journal* 2006; 48(3): 449-454.
16. Shakeri F, Taavoni S, Goushegir A, Haghani H. Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric* 2015; 18(4): 568-573. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.999660>.
17. Villadsen AB, Holm-Jacobsen JN, Prabhala BK et al. Use of Fermented Red Clover Isoflavones in the Treatment of Overactive Bladder in Postmenopausal Women: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2023; 15(19). <https://doi.org/10.3390/nu15194165>.
18. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6(1): 7-13.

Nicht E3

1. Agnusdei D, Camporeale A, Zacchei F et al. Effects of ipriflavone on bone mass and bone remodeling in patients with established postmenopausal osteoporosis. *Current therapeutic research clinical and experimental* 1992; 51(1): 82-91.
2. Balk JL, Whiteside DA, Naus G et al. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9(4): 238-242.

3. Cheng G, Wilczek B, Warner M et al. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007; 14(3 Pt 1): 468-473.
<https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7d0>.
4. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1(2): 124-129.
<https://doi.org/10.3109/13697139809085527>.
5. Husain D, Khanna K, Puri S, Haghighizadeh M. Supplementation of soy isoflavones improved sex hormones, blood pressure, and postmenopausal symptoms. *J Am Coll Nutr* 2015; 34(1): 42-48. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.875434>.
6. Jou HJ, Ling PY, Wu SC. Comparison of 70 mg and 35 mg isoflavone soya supplement for menopause symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90(2): 159-160.
<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.03.011>.
7. Jou HJ, Wu SC, Chang FW et al. Effect of intestinal production of equol on menopausal symptoms in women treated with soy isoflavones. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 102(1): 44-49.
<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2008.01.028>.
8. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU et al. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause* 2006; 13(4): 631-642. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000191882.59799.67>.
9. Mainini G, Torella M, Di Donna MC et al. Nonhormonal management of postmenopausal women: effects of a red clover based isoflavones supplementation on climacteric syndrome and cardiovascular risk serum profile. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40(3): 337-341.
10. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ et al. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21(3): 189-195.
[https://doi.org/10.1016/0378-5122\(95\)00899-v](https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00899-v).
11. Tranche S, Brotons C, Pascual de la Pisa B et al. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(6): 477-482. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1132305>.

Nicht E4

1. Acharjee S, Zhou JR, Elajami TK, Welty FK. Effect of soy nuts and equol status on blood pressure, lipids and inflammation in postmenopausal women stratified by metabolic syndrome status. *Metabolism* 2015; 64(2): 236-243.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.005>.
2. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M et al. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2): 229-231. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(99\)00275-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00275-6).

3. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT et al. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3): 844-852. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.844>.
4. Alipour S, Afshar S, Moini A et al. Clinical and ultrasonographic changes of the breast after use of soy isoflavones. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp* 2012; 13(12): 6093-6095. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.12.6093>.
5. Appt SE, Tormala R, Franke AA et al. Soy-tibolone combination - effect on lipids in postmenopausal monkeys and women. *Maturitas* 2008; 60(3-4): 216-222. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.06.003>.
6. Badeau R, Jauhiainen M, Metso J et al. Effect of isolated isoflavone supplementation on ABCA1-dependent cholesterol efflux potential in postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(2): 293-299. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000236935.51325.4d>.
7. Bitto A, Polito F, Atteritano M et al. Genistein aglycone does not affect thyroid function: results from a three-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(6): 3067-3072. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2779>.
8. Brandao LC, Hachul H, Bittencourt LR et al. Effects of isoflavone on oxidative stress parameters and homocysteine in postmenopausal women complaining of insomnia. *Biol Res* 2009; 42(3): 281-287. <https://doi.org/S0716-97602009000300002>.
9. Brooks JD, Ward WE, Lewis JE et al. Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(2): 318-325. <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.2.318>.
10. Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G et al. Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin system in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 188-192. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030891>.
11. Delmanto A, Nahas-Neto J, Traiman P et al. Effects of soy isoflavones on mammographic density and breast parenchyma in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Menopause* 2013; 20(10): 1049-1054. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182850270>.
12. Dent SB, Peterson CT, Brace LD et al. Soy protein intake by perimenopausal women does not affect circulating lipids and lipoproteins or coagulation and fibrinolytic factors. *J Nutr* 2001; 131(9): 2280-2287. <https://doi.org/10.1093/jn/131.9.2280>.
13. Hale GE, Hughes CL, Robboy SJ et al. A double-blind randomized study on the effects of red clover isoflavones on the endometrium. *Menopause* 2001; 8(5): 338-346. <https://doi.org/10.1097/00042192-200109000-00008>.

14. Imhof M, Gocan A, Reithmayr F et al. Effects of a red clover extract (MF11RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 55(1): 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.01.006>.
15. Lima S, Honorato JV, Silva M. Glycine Max (L.) Merr isoflavone gel improves vaginal vascularization in postmenopausal women. *Climacteric* 2020; 23(5): 505-510. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1752172>.
16. Moeller LE, Peterson CT, Hanson KB et al. Isoflavone-rich soy protein prevents loss of hip lean mass but does not prevent the shift in regional fat distribution in perimenopausal women. *Menopause* 2003; 10(4): 322-331. <https://doi.org/10.1097/01.Gme.0000054763.94658.Fd>.
17. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology* 1997; 17(12): 3392-3398. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.12.3392>.
18. Ozturk Turhan N, Bolkan F, Iltemir Duvan C, Ardicoglu Y. The effect of isoflavones on bone mass and bone remodelling markers in postmenopausal women. *Turkish journal of medical sciences* 2008; 38(2): 145-152.
19. Rios DR, Rodrigues ET, Cardoso AP et al. Effects of isoflavones on the coagulation and fibrinolytic system of postmenopausal women. *Nutrition* 2008; 24(2): 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.10.009>.
20. Ryan Borchers T, Chew B, Park JS et al. Effects of dietary and supplemental forms of isoflavones on thyroid function in healthy postmenopausal women. *Top Clin Nutr* 2008; 23(1): 13-22. <https://doi.org/10.1097/01.Tin.0000312076.38329.55>.
21. Santos-Galduroz RF, Galduroz JC, Facco RL et al. Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43(11): 1123-1126. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500104>.
22. Schult TM, Ensrud KE, Blackwell T et al. Effect of isoflavones on lipids and bone turnover markers in menopausal women. *Maturitas* 2004; 48(3): 209-218. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.09.027>.
23. Swain JH, Alekel DL, Dent SB et al. Iron indexes and total antioxidant status in response to soy protein intake in perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 165-171. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.1.165>.
24. Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D et al. Dietary soy containing phytoestrogens does not activate the hemostatic system in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 1936-1941. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1428>.

25. Thorup AC, Lambert MN, Kahr HS et al. Intake of Novel Red Clover Supplementation for 12 Weeks Improves Bone Status in Healthy Menopausal Women. Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine: eCAM 2015; 2015: 689138. <https://doi.org/10.1155/2015/689138>.
26. Tormala R, Appt S, Clarkson TB et al. Impact of soy supplementation on sex steroids and vascular inflammation markers in postmenopausal women using tibolone: role of equol production capability. Climacteric 2008; 11(5): 409-415. <https://doi.org/10.1080/13697130802251344>.
27. Tormala RM, Nikander E, Tiitinen A et al. Serum cholesterol efflux potential in postmenopausal women treated with isolated isoflavones. Menopause 2006; 13(1): 96-101. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000191210.13115.90>.
28. Villa P, Costantini B, Suriano R et al. The differential effect of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women: relationship with the metabolic status. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(2): 552-558. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0735>.
29. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Zhou JR. Effect of soy nuts on blood pressure and lipid levels in hypertensive, prehypertensive, and normotensive postmenopausal women. Arch Intern Med 2007; 167(10): 1060-1067. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.1060>.
30. Ye YB, Tang XY, Verbruggen MA, Su YX. Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women : a single-blind randomized, placebo-controlled trial. Eur J Nutr 2006; 45(6): 327-334. <https://doi.org/10.1007/s00394-006-0602-2>.

Nicht E5

1. Isoflavone supplements no better than placebo for reducing hot flushes. Pharm J 2003; 271(7258): 76.
2. Healthier thanks to soy products? Praxis 2004; 93(20): 887.
3. Phytoestrogens and endometrial hyperplasia. Prescrire Int 2006; 15(82): 62-63.
4. Asha S, Mary DS, Evancy AR. Effectiveness of Soya Beans Versus Diaphragmatic Breathing Exercise on Level of Menopausal Symptoms among Postmenopausal Women. International journal of nursing education 2020; 12(3): 42-45.
5. Brown DJ. Flaxseed modulates estrogen metabolism in postmenopausal women - comparison with soy; Clinical update. HerbalGram 2005; (67): 34-35.
6. Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A et al. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. Minerva Ginecol 2004; 56(5): 407-412.
7. Gordon A. Red clover extracts not effective for hot flushes. J Fam Pract 2003; 52(11): 846-848.

8. Hudson T. Latest study shows red clover relieves hot flashes. *Alternative and complementary therapies* 2003; 9(3): 137.
9. Kreijkamp Kaspers S, Kok L, Grobbee DE et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women; a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60(1): 41-43.
<https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000143793.77889.ab>.
10. Lewiecki EM. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women; a randomized trial. *Journal* 2008; 101(1): 2.
11. Riesco E, Aubertin-Leheudre M, Maltais ML et al. Synergic effect of phytoestrogens and exercise training on cardiovascular risk profile in exercise-responder postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2010; 17(5): 1035-1039.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181da7915>.
12. Rios DR, Rodrigues ET, Cardoso AP et al. Lack of effects of isoflavones on the lipid profile of Brazilian postmenopausal women. *Nutrition* 2008; 24(11-12): 1153-1158.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.06.030>.
13. Robb Nicholson C. By the way, Doctor. I've seen advertisements for red clover as a treatment for menopausal symptoms; Is it an effective alternative to hormone replacement therapy (HRT)? *Harv Womens Health Watch* 2001; 9(5): 7.
14. Rygwelski JM, Smith MA. Dietary soy and hot flushes. *J Fam Pract* 1998; 46(4): 276-277.
15. Swift M, West J. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)* 2001; 8(1): 76-77.
16. Vahid Dastjerdi M, Eslami B, Alsadat Sharifi M et al. Effect of Soy Isoflavone on Hot Flushes, Endometrial Thickness, and Breast Clinical as well as Sonographic Features. *Iran J Public Health* 2018; 47(3): 382-389.

Nicht E6

1. Han KK, Kati LM, Haidar MA et al. Effect of isoflavone on symptoms of climacteric syndrome / Efeito de isoflavona sobre os sintomas da síndrome de climaterio. *Documentos embrapa soja* 2001; (169): 28.
2. Lee J, Kim E, Chae J et al. The effect of isoflavone supplement on plasma lipids & antioxidant status in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Korean journal of nutrition* 2003; 36(6): 603.
3. Sekhavat L, Firouzabadi RD. Effect of soya protein on symptoms of hot flash in menopausal women in Yazd, Iran. *Iranian journal of obstetrics, gynecology and infertility* 2012; 15(6): 10-15.

4. Sung C, Yun M, Lee J et al. Effects of soy isoflavone supplementation and exercise on bone mineral density and urinary deoxypyridinoline in postmenopausal women. Korean journal of nutrition 2004; 37(4): 291.

Nicht E7

1. Acharjee S, Zhou JR, Welty F. Soy Nuts are More Effective in Lowering Blood Pressure, Triglycerides and Inflammation in Postmenopausal Women Who are Equol Producers, Regardless of Metabolic Syndrome Status. Circulation 2008; 118: S1122.

2. Adriana P, Pedro AO, Carmignani LO et al. The effect of a soy-based dietary supplement compared to low-dose hormone therapy on the postmenopausal quality of life; a randomized, double-blind, controlled clinical trial. Climacteric 2011; 14(Suppl. 1): 169-170.

3. Alekel DLGUKKJHHVLMDBBSHLNPCTK. Soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study; effect of a three year trial on hormones, adverse events, and endometrial thickness in postmenopausal women. Menopause (New York, NY) 2014; 21(12): 1328-1329.

4. Aubertin Leheudre M, Lord C, Khalil A, Dionne IJ. Phytoestrogens supplementation and conical cardiovascular risk factors; a placebo controlled study in overweight postmenopausal women. Maturitas 2006; 54(Suppl. 1): s49-s50.

5. Carmignani LO, O. PA, S. CPL, M. PNA. A randomized, double-blind, controlled clinical trial on the effects of a soy-based dietary supplement compared to low-dose hormone therapy on quality of life in postmenopausal women. Menopause (New York, NY) 2014; 21(12): 1345.

6. Corrado F, Altavilla D, D'Anna R et al. Effects of the phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on bone mineral density and metabolism in early post-menopausal women; a randomised double blind placebo-controlled study (abstract). Climacteric 2002; 5(Suppl 1): 173.

7. Cuevas A, Yañez M, Castillo O et al. Endothelial function in hypercholesterolemic postmenopausal women; Effect of supplementation with soy protein. Rev Chil Cardiol 2000; 19(3): 163.

8. Eleonor R, Choquette S, Audet M et al. Effect of exercise combined with phytoestrogens on some non-traditional cardiovascular risk factors in postmenopausal women. Climacteric 2011; 14(Suppl. 1): 178.

9. File SE, Duffy R, Wiseman H. Improved memory and frontal lobe function in post-menopausal women after 3 months' treatment with soya supplements. Eur Neuropsychopharmacol 2002; 12(Suppl 3): S405.

10. Furukawa M, Inagaki K, Yoshinari N, Ishihara Yet a. Calcium and isoflavone supplements suppress periodontal disease in postmenopausal women; Kongressabstract. J Periodontol 2002; 74(11).

11. Han CH, Kim JH, Jo HH, Kim JH. Effects of isoflavone on surgically menopausal women. *Maturitas* 2006; 54(Suppl. 1): s72.
12. Hernandez K. Efficacy of soy isoflavones in the Kupperman Index in postmenopausal women; a randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Climacteric* 2008; 11(Suppl. 2): 114-115.
13. Imhof M, Chedraui P, Gruenhut C et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Climacteric* 2011; 14(Suppl. 1): 19.
14. Jeri A, Rossi P. Effects of isoflavone phytoestrogens on lipid profile in postmenopausal peruvian women (abstract). *Climacteric* 2002; 5(Suppl. 1): 106.
15. Kaari C, Soares J Jr, Nunes M et al. The effects of isoflavone on the postmenopausal symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83(Suppl. 3): 86.
16. Khan S, Michel N, Bryk M et al. A Phase IIb Trial of Soy Isoflavone Supplementation To Decrease Breast Cell Proliferation in High Risk Women. 2010; 69(24 Suppl.): 1049.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.Sabcs-09-1049>.
17. Kutynec CL, Olivotto IA, Prior JC et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial of a soy beverage in the treatment of hot flushes in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(1): 50.
18. Lee D, Sung C. Effect of soy isoflavone supplementation on bone metabolism marker and urinary mineral excretion in postmenopausal women. *Korean journal of nutrition* 2003; 36(5): 476.
19. Mainini G, Scaffa C. The postmenopausal oral supplementation with red clover based isoflavones improves climacteric syndrome but not affects cardiovascular risk serum profile. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131(Suppl 5): E165.
20. Martinez O, Darnell BE, Knee AB, Sites CK. Effect of soy supplementation on dietary macronutrients and trace elements in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2010; 94(Suppl. 1): S92.
21. Mucowski SJ, Shoupe D, Dang H et al. The effect of soy isoflavones on menopausal vasomotor flushing. *Fertil Steril* 2013; 99(Suppl. 1): S35.
22. Nahas E, Nahas Neto J, DeLuca L et al. Benefits of soy germ isoflavone in postmenopausal women with contraindication of conventional hormone replacement therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83(Suppl. 3): 98.
23. Nassef A, Mostafa M, Khattar N, Gemee E. Role of phytoestrogens in managing menopausal symptoms among Egyptian women (abstract). *Climacteric* 2002; 5(Suppl. 1): 105.

24. Nikander E, Kilkkinen A, Metsa Heikkila M et al. Effects of a phytoestrogen regimen on menopausal symptoms and on the levels of phytoestrogens, C-reactive protein, E-selectin and notrate. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83(Suppl. 3): 88.
25. O'Connell MJ. Phase III placebo-controlled study of soy phytoestrogens in the management of hot flashes in women with a history of breast cancer. *PDQ* 1998: 97.
26. Palomares MR, Richardson Lander A, Gralow JR. The effect of phytoestrogens on normal breast tissue in postmenopausal breast cancer survivors. University of washington 2002.
27. Pedro AO, Carmignani LO, Costa Paiva LS, Pinto Neto AM. Hormone therapy or soy isoflavones for a better quality of life after menopause; is there a best option? *Menopause (New York, NY)* 2015; 22(12): 1382.
28. Penotti M, Fabio E, Rinaldi M et al. Effects of soy-derived isoflavones on hot flushes and vascular reactivity (abstract). *Climacteric* 2002; 5(Suppl. 1): 104.
29. Quaas AM, Kono N, Mack WJ et al. The effect of isoflavone Soy protein (ISP) supplementation on endometrial thickness, hyperplasia and endometrial cancer risk in postmenopausalwomen; a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2012; 97(Suppl. 1): S6.
30. Quella SK, Loprinzi CL, Barton D et al. Evaluation of soy phytoestrogens for treatment of hot flashes in breast cancer survivors; an NCCTG trial; Abstract 2285. *Proceedings of the american society of clinical oncology* 1999; 18: 591a.
31. Rios DR, Franceschini SA, Montes MBA et al. Isoflavones; effects on haemostasis and lipid profile in postmenopausal women. *Maturitus* 2006; 54(Suppl. 1): s79.
32. Rolim Lima SMR, Bernardo BFA, De Biazzi Andreotti JD et al. Vaginal health and menopause; isoflavones derived from Glycine max (L.) Merr versus placebo. *Menopause (New York, NY)* 2014; 21(12): 1361.
33. Romana Alves Rios D, Torqueti Toloï M, Boneti Agostinho Montes M et al. Isoflavones; Effects on the Coagulation and Fibrinolytic System and Lipid Profile in Postmenopausal Women. *Haematologica, the hematology journal: abstract book* 2007; 92(Suppl. 1): 410.
34. Shidfar F, Ehramposh E, Haydari I et al. The effects of soy bean on serum homocysteine, Lp(a) and lipoproteins in hyperlipidemic postmenopausal women. *Iranian journal of endocrinology & metabolism* 2008; 10(4): 415.
35. Sites CK, Knee AB. Effect of soy supplementation onregional leanand fat mass and resting metabolic rate in caucasian and african american postmenopausal women; Abstract no. O-151. *Fertil Steril* 2010; 94(Suppl. 1): S44.
36. Stojanovska L. The role of isoflavones in menopausal bone loss. *Climacteric* 2014; 17(Suppl. 1): 23.

37. Valente M. Phytoestrogens; a real alternative to HRT in menopause? (abstract). *Gynecol Endocrinol* 2000; 14(Suppl. 2): 121.
38. Verhoeven MO, Teerlink T, Kenemans P et al. Effects of isoflavones combined with *Actaea racemosa* L. on coronary heart disease risk markers; a randomised, placebo-controlled, study in menopausal women. *Maturitas* 2006; 54(Suppl. 1): s47-s48.
39. Zeisel S. Phase I randomized chemoprevention study of genistein in healthy postmenopausal women. PDQ 2004.

8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen

Keine verwertbaren Daten zu ausgewählten Operationalisierungen, Beobachtungszeitpunkten und / oder Auswertungen verfügbar

1. Burke GL, Legault C, Anthony M et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003; 10(2): 147-153. <https://doi.org/10.1097/00042192-200310020-00006>.
2. Crawford SL, Jackson EA, Churchill L et al. Impact of dose, frequency of administration, and equol production on efficacy of isoflavones for menopausal hot flashes: a pilot randomized trial. *Menopause* 2013; 20(9): 936-945. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182829413>.
3. Crisafulli A, Marini H, Bitto A et al. Effects of genistein on hot flashes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11(4): 400-404. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000109314.11228.e5>.
4. Ehsanpour S, Salehi K, Zolfaghari B, Bakhtiari S. The effects of red clover on quality of life in post-menopausal women. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2012; 17(1): 34-40.
5. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(10): 1904-1912. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.10.1904>.
6. National Heart L, and Blood Institute,. Soy Estrogen Alternative Study (SEA) [online]. 2016 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00000612>.
7. Nourozi M, Haghollahi F, Ramezanzadeh F, Hanachi P. Effect of Soy Milk Consumption on Quality of Life in Iranian Postmenopausal Women. *Journal of Family & Reproductive Health* 2015; 9(2): 93-100.
8. Vitolins MZ, Case LD, Morgan TM et al. Soy use and vasomotor symptoms; soy estrogen alternative follow-up study. *International journal of women's health* 2010; 2(1): 381-386. <https://doi.org/10.2147/ijwh.S12863>.

Anteil von mehr als 30 % der in die Auswertung einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt

1. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L et al. Erratum: vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women; a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause (New York, NY) 2000; 7(6): 422.
<https://doi.org/10.1097/00042192-200011000-00012>.

2. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause 2000; 7(4): 236-242. <https://doi.org/10.1097/00042192-200007040-00005>.

Stichprobengröße N < 50

1. Beth Israel Deaconess Medical Center. Soy Nuts and Cardiovascular Risk in Postmenopausal Women [online]. 2017 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01740076>.

2. Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. Maturitas 2010; 67(3): 262-269.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.007>.

3. Carmignani LO, Pedro AO, da Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of soy dietary supplement and low dose of hormone therapy on main cardiovascular health biomarkers: a randomized controlled trial. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia 2014; 36(6): 251-258. <https://doi.org/10.1590/s0100-720320140004976>.

4. Carmignani LO, Pedro AO, Montemor EB et al. Effects of a soy-based dietary supplement compared with low-dose hormone therapy on the urogenital system: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. Menopause 2015; 22(7): 741-749.
<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000380>.

5. Costa JG, Giolo JS, Mariano IM et al. Combined exercise training reduces climacteric symptoms without the additive effects of isoflavone supplementation: A clinical, controlled, randomised, double-blind study. Nutr Health 2017; 23(4): 271-279.
<https://doi.org/10.1177/0260106017727359>.

6. Duffy R, Wiseman H, File SE. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. Pharmacol Biochem Behav 2003; 75(3): 721-729. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(03\)00116-3](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(03)00116-3).

7. Federal University of Uberlandia. Effect of Isoflavone Supplementation Associated With Physical Exercise in the Health Parameters of Postmenopausal Women [online]. 2019 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03008785>.

8. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16(6): 1156-1166. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ace49b>.
9. Hachul H, Brandao LC, D'Almeida V et al. Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. *Menopause* 2011; 18(2): 178-184. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9>.
10. Jeri A. The use of an isoflavone supplement to relieve hot flushes. *The Female patient* 2002; 27(8): 35-37.
11. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999; 2(2): 79-84. <https://doi.org/10.3109/13697139909025570>.
12. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001; 4(1): 13-18.
13. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D et al. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16(6): 1167-1177. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ace484>.
14. Mittal N, Hota D, Dutta P et al. Evaluation of effect of isoflavone on thyroid economy & autoimmunity in oophorectomised women: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Med Res* 2011; 133: 633-640.
15. National Center for Complementary Integrative Health. Use of Black Cohosh and Red Clover for the Relief of Menopausal Symptoms [online]. 2007 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00066144>.
16. Scambia G, Mango D, Signorile PG et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7(2): 105-111. <https://doi.org/10.1097/00042192-200007020-00006>.
17. Unicamp. The use of Phytoestrogens, low dose hormone therapy and placebo to treat psychological, somatic and urogenital symptoms in climacteric women: randomized, controlled, double-blind, clinical trial [online]. [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-76mm75>.
18. University of Illinois at Chicago. Research Investigation of Soy and Estrogen (RISE) [online]. 2020 [Zugriff: 13.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00997893>.
19. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002; 42(3): 187-193. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(02\)00080-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(02)00080-4).

20. Welty FK, Lee KS, Lew NS et al. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. J Womens Health 2007; 16(3): 361-369.
<https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0207>.

Keine Anwendung geeigneter statistischer Verfahren für verbundene Stichproben bzw. Cross-over-Studien

1. Albertazzi P, Steel SA, Bottazzi M. Effect of pure genistein on bone markers and hot flushes. Climacteric 2005; 8(4): 371-379. <https://doi.org/10.1080/13697130500345257>.
2. Chedraui P, Hidalgo L, San Miguel G et al. Red clover extract (MF11RCE) supplementation and postmenopausal vaginal and sexual health. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95(3): 296-297. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.08.013>.
3. Chedraui P, San Miguel G, Hidalgo L et al. Effect of Trifolium pratense-derived isoflavones on the lipid profile of postmenopausal women with increased body mass index. Gynecol Endocrinol 2008; 24(11): 620-624. <https://doi.org/10.1080/09513590802288283>.
4. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Gynecol Endocrinol 2005; 21(5): 257-264. <https://doi.org/10.1080/09513590500361192>.
5. Uesugi S, Watanabe S, Ishiwata N et al. Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women. Biofactors 2004; 22(1-4): 221-228. <https://doi.org/10.1002/biof.5520220145>.

Anhang A Kriterien des Verzerrungspotenzials

Tabelle 16: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt
gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Baber 1999	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Chi 2013	ja	unklar	ja	nein	unklar	ja
Han 2002	ja	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Jassi 2010 ^a	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
Lee 2017	ja	unklar	unklar	ja	nein	ja
Lipovac 2010	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Llaneza 2010 ^b	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja
Llaneza 2012 ^b	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja
Malik 2016	ja	unklar	nein	ja	ja	ja
Nahas 2004	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Nikander 2003	ja	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Radhakrishnan 2009	ja	unklar	ja	nein	nein	ja
Secreto 2004 ^a	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Ye 2012 ^a	ja	unklar	ja	nein	unklar	ja
a. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche b. identische Bewertung für alle berücksichtigten Beobachtungszeitpunkte ITT: Intention to treat						

Tabelle 17: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt depressive Symptome

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
De Sousa-Munoz 2009	unklar	ja	unklar	ja	unklar	ja
Zhang 2020 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche ITT: Intention to treat						

Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Angst

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Zhang 2020 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche ITT: Intention to treat						

Tabelle 19: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Lipovac 2010	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
ITT: Intention to treat						

Tabelle 20: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Albertazzi 1998	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Amato 2013 ^a	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
De Sousa-Munoz 2009	unklar	ja	unklar	ja	unklar	ja
Evans 2011 ^b	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Faure 2002	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Ferrari 2009	ja	unklar	unklar	ja	unklar	ja
ICE-Studie ^a	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Khaodhiar 2008 ^{a,b}	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja
Kotsopoulos 2000	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Llaneza 2010	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Malik 2016 ^b	ja	unklar	nein	ja	ja	ja
Nikander 2003	ja	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Penotti 2003	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Secreto 2004 ^a	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Squadrito 2013	ja	unklar	ja	ja	nein	ja
a. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche b. identische Bewertung für alle berücksichtigten Operationalisierungen ITT: Intention to treat						

Tabelle 21: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Baber 1999	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
D'Anna 2007 ^{a,b}	ja	unklar	unklar	ja / nein ^c	unklar	ja
Evans 2011 ^a	unklar	unklar	ja	nein	unklar	ja
ICE-Studie ^d	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Imhof 2018	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Lipovac 2010	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Malik 2016	ja	unklar	unklar	ja	ja	ja
Nahas 2007 ^a	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Penotti 2003	unklar	unklar	ja	nein	unklar	ja
Radhakrishnan 2009	ja	unklar	ja	nein	nein	ja
Squadrito 2013 ^b	ja	unklar	ja	nein	nein	ja
St. Germain 2001	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	nein ^e
Ye 2012 ^d	ja	unklar	ja	nein	unklar	ja
a. identische Bewertung für alle berücksichtigten Operationalisierungen b. identische Bewertung für alle relevanten Beobachtungszeitpunkte, Ausnahme kenntlich gemacht c. Zum Nachbeobachtungszeitpunkt 24 Monate nach Baseline war das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. d. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche e. Ungenaue Erhebung: der Endpunkt wurde retrospektiv für den Zeitraum von 6 Wochen erhoben. ITT: Intention to treat						

Tabelle 22: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Fatigue

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Zhang 2020 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche ITT: Intention to treat						

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 10, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [53] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	exp Climacteric/
2	Hot Flashes/
3	(menopaus* or postmenopaus* or climacteri*).ti,ab.
4	(hot adj1 fl?sh*).ti,ab.
5	or/1-4
6	Phytoestrogens/
7	exp Isoflavones/
8	isoflavone*.ti,ab.
9	phytoestrogen*.ti,ab.
10	(genist?in* or daidz?in* or soy* or clover*).ti,ab.
11	or/6-10
12	Cochrane database of systematic reviews.jn.
13	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
14	(meta analysis or systematic review).pt.
15	or/12-14
16	15 not (exp animals/ not humans.sh.)
17	and/5,11,16
18	17 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
19	..l/ 18 yr=2019-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Climacteric"[mhe]
2	"Hot Flashes"[mh]
3	(menopaus* OR postmenopaus* OR climacteri*)[Title] OR (menopaus* OR postmenopaus* OR climacteri*)[abs]
4	(hot AND (flash* OR flush*)) [Title] OR (hot AND (flash* OR flush*)) [abs]
5	#4 OR #3 OR #2 OR #1
6	"Phytoestrogens"[mh]
7	"Isoflavones"[mhe]
8	isoflavone*[Title] OR isoflavone*[abs]
9	phytoestrogen*[Title] OR phytoestrogen*[abs]
10	(genistin* OR genistein* OR daidzin* OR daidzein* OR soy* OR clover*) [Title] OR (genistin* OR genistein* OR daidzin* OR daidzein* OR soy* OR clover*) [abs]
11	#10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6
12	#11 AND #5
13	(*) FROM 2019 TO 2024
14	#13 AND #12

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 19, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [54] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	Searches
1	exp Climacteric/
2	Hot Flashes/
3	(menopaus* or postmenopaus* or climacteri*).ti,ab.
4	(hot adj1 fl?sh*).ti,ab.
5	or/1-4
6	Phytoestrogens/
7	exp Isoflavones/

#	Searches
8	isoflavone*.ti,ab.
9	phytoestrogen*.ti,ab.
10	(genist?in* or daidz?in* or soy* or clover*).ti,ab.
11	or/6-10
12	exp Randomized controlled Trial/
13	controlled clinical trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly).ab.
15	clinical trials as topic.sh.
16	trial.ti.
17	or/12-16
18	exp animals/ not humans.sh.
19	17 not 18
20	and/5,11,19
21	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
22	hi.fs. or case report.mp.
23	or/21-22
24	20 not 23
25	24 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
26	remove duplicates from 25

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2024

#	Searches
#1	[mh Climacteric]
#2	[mh ^"Hot Flashes"]
#3	(menopaus* OR postmenopaus* OR climacteri*):ti,ab
#4	(hot:ti,ab NEAR/1 fl?sh*:ti,ab)
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	[mh ^Phytoestrogens]
#7	[mh Isoflavones]
#8	isoflavone*:ti,ab
#9	phytoestrogen*:ti,ab
#10	(genist?in* OR daidz?in* OR soy* OR clover*):ti,ab
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
#12	#5 AND #11

#	Searches
#13	#12 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#14	#13 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#15	in Trials

B.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(menopause OR postmenopause OR menopausal OR postmenopausal OR climacteric OR hot flashes OR hot flushes) [Condition/disease] AND (isoflavones OR phytoestrogen OR soy OR genistein OR daidzein OR clover) [Intervention/treatment] with results

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(menopaus* OR postmenopaus* OR climacteric OR hot flashes OR hot flushes) AND (isoflavones OR phytoestrogen OR soy* OR genistein OR daidzein OR clover) with results

B.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

G-BA-Website und IQWiG-Website

G-BA

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

Suchbegriffe
Menopause

IQWiG

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

Suchbegriffe
Menopause