

SSRI oder SSNRI

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: V24-05D

Version: 1.0

Stand: 27.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1944

DOI: 10.60584/V24-05D

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

SSRI oder SSNRI – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

16.05.2024

Interne Projektnummer

V24-05D

DOI-URL

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

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. SSRI oder SSNRI; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/V24-05D>.

Schlagwörter

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Klimakterium, Systematische Übersicht

Keywords

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors, Climacteric, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Gerrit Stassen
- Claudia Mischke
- Kevin Rudolf
- Corinna Schaefer
- Wiebke Sieben
- Dorothea Sow
- Andrea Tasar

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	x
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	7
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
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	47
5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Angst	52
5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen	55
5.4.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse	58
5.4.6 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	62
5.4.7 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Palpitationen	68
6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen	71
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	71
6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen	73
7 Literatur	76
8 Studienlisten	83
8.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten	83
8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen.....	83
8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen.....	87

Anhang A	Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	88
Anhang B	Suchstrategien	94
B.1	Bibliografische Datenbanken	94
B.2	Studienregister.....	97
B.3	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
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	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den berücksichtigten Studien.....	14
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Teilnehmerinnen in den berücksichtigten Studien..	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	34
Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	40
Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (stetige Daten)	42
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt depressive Symptome (stetige Daten)	47
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Angst (stetige Daten)	52
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten)	55
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (binäre Daten).....	58
Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten)	62
Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Palpitationen (binäre Daten).....	68
Tabelle 16: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	88
Tabelle 17: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt depressive Symptome.....	89
Tabelle 18: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Angst	89
Tabelle 19: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen	90
Tabelle 20: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse	91

Tabelle 21: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	92
Tabelle 22: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Palpitationen.....	93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	8
Abbildung 2: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung, früher Zeitpunkt (Interventionsdauer: 1,5–3 Monate) – Effektmaß: Hedges' g	45
Abbildung 3: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, später Zeitpunkt (Interventionsende: 9– 12 Monate) – Effektmaß: Hedges' g	46
Abbildung 4: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome – Studienpool: keine Mindestschwere depressiver Symptome, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsdauer: 1,5–3 Monate) – Effektmaß: Hedges' g	50
Abbildung 5: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome – Studienpool: keine Mindestschwere depressiver Symptome, SSRI vs. Placebo, später Zeitpunkt (Interventionsende: 9 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	50
Abbildung 6: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome – Studienpool: Mindestschwere depressiver Symptome, SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung, früher Zeitpunkt (Interventionsende: 2 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	51
Abbildung 7: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt Angst – Studienpool: keine Mindestschwere depressiver Symptome, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsende: 1,5–2 Monate) – Effektmaß: Hedges' g	54
Abbildung 8: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsende: 1,5–2 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	57
Abbildung 9: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung (Beobachtungsdauer: 1,5–12 Monate) – Effektmaß: Odds Ratio.....	60
Abbildung 10: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SSRI oder SSNRI vs. Placebo (Beobachtungsdauer: 1–12 Monate) – Effektmaß: Odds Ratio	61
Abbildung 11: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl Hitzewallungen pro Tag, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsdauer: 1–3 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz	65
Abbildung 12: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl moderat–schwerer Hitzewallungen pro Tag, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsdauer: 2–4 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	66

Abbildung 13: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl moderat–schwerer Hitzewallungen pro Tag, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, später Zeitpunkt (Interventionsdauer: 5,5–6 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz.....	67
Abbildung 14: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt Palpitationen, SSRI oder SSNRI vs. Placebo (Beobachtungsdauer: 2–12 Monate) – Effektmaß: Odds Ratio	70

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
HRT	Hormonersatztherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SSNRI	selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
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 einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) 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.govmit 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 selektivem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ^a oder selektivem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) ^a Relevante Wirkstoffe sind: ▪ SSRI: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin ▪ SSNRI: Desvenlafaxin, Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin
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) Burn-out-Syndrom Bei mehr als 7 Endpunkten sind kritische Endpunkte den wichtigen Endpunkten vorzuziehen.
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^b
a. Grundlage für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist in der Regel die in Deutschland bestehende Arzneimittelzulassung bzw., dass das jeweilige Medizinprodukt innerhalb der jeweiligen Zweckbestimmung zertifiziert ist. Es wird daher geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus bzw. der für Deutschland gültigen Zertifizierung erfolgte. Voraussetzung für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist zudem die Marktverfügbarkeit in Deutschland. SSRI und SSNRI sind in Deutschland nicht zur Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden zugelassen. Die Evidenzdarstellung erfolgt auf expliziten Wunsch der Leitliniengruppe aufgrund der klinischen Relevanz der Wirkstoffe. b. 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; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	

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 12.06.2024) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 19.07.2024) 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.

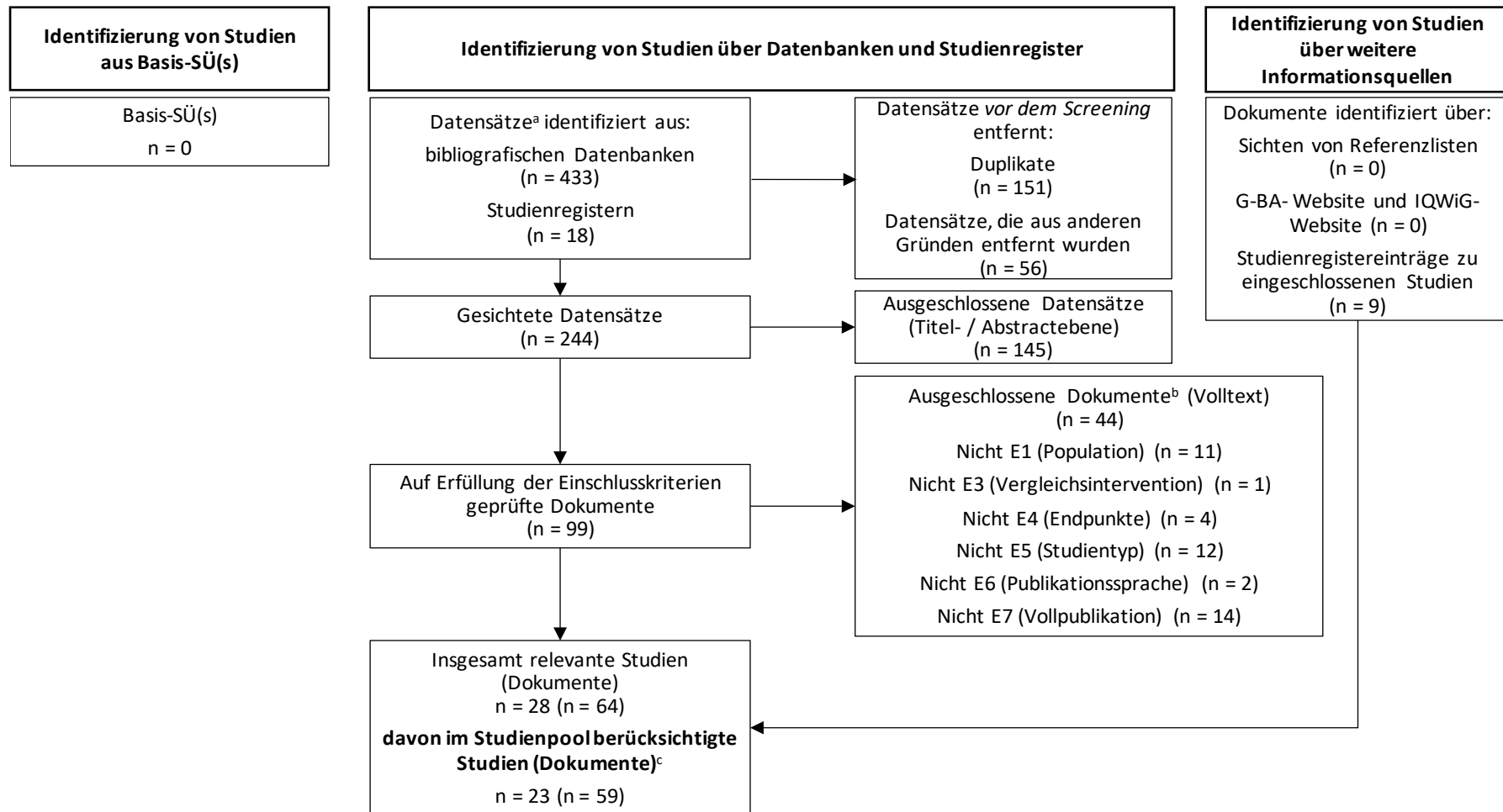
Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchstrategien für die Suche von systematischen Übersichten (SÜ, letzte Suche am 17.05.2024) sind in Anhang B dargestellt.

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

Von den 2 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. 5 Studien (5 Dokumente) erfüllen zwar die Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen.

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

5 der 28 eingeschlossenen Studien (5 Dokumente) 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
Postmenopause		
Aedo 2011	ja [8]	nein
Barton 2017	ja [9]	ja [10] / nein
Bouchard 2012	ja [11]	ja [12] / nein
Kalay 2007	ja [13]	nein
Simon 2013 (12W)	ja [14-16]	ja [17] / ja [17]
Simon 2013 (24W)	ja [14-16]	ja [18] / ja [18]
Soares 2008	ja [19]	ja [20] / nein
Stearns 2003	ja [21,22]	nein
Suvanto-Luukkonen 2005	ja [23]	nein
Peri- / Postmenopause		
Archer 2009 (12W)	ja [24,25]	ja [26] / nein
Archer 2009 (26W)	ja [27]	ja [28] / nein
Capriglione 2016	ja [29]	nein
Clayton 2013 ^a	ja [30-32]	ja [33] / ja [33]
Davari-Tanha 2016	ja [34]	ja [35] / nein
Gordon 2006	ja [22,36,37]	nein
Grady 2007	ja [22,38]	ja [39] / nein
Kornstein 2010 ^a	ja [32,40]	ja [41] / ja [41]
Liu 2004	ja [42]	nein
MsFLASH 01 ^a	ja [43-52]	ja [53] / ja [53]
MsFLASH 03 ^a	ja [48-52,54-57]	ja [58] / ja [58]
NCT00786188	nein	ja [59] / ja [59]
Pinkerton 2013	ja [60-62]	ja [63] / ja [63]
Speroff 2008	ja [64,65]	ja [66] / nein
a. Die Studie berichtet Subgruppenergebnisse für verschiedene Phasen des Klimakteriums (siehe Tabelle 8). 12W: 12 Wochen Interventionsdauer; 24W: 24 Wochen Interventionsdauer, 26W: 26 Wochen Interventionsdauer		

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)
NCT03149419	Studienregistereintrag [67]	RCT, 140	▪ Schlafstörungen	abgeschlossen 03/2018
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 9 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Frauen in der Postmenopause und 14 RCTs mit Studienpopulationen, die nicht eindeutig 1 der beiden Phasen des Klimakteriums zuzuordnen waren berücksichtigt. 4 RCTs berichteten auch Subgruppenergebnisse zu verschiedenen Phasen des Klimakteriums und somit zu Frauen in der Perimenopause.

In den berücksichtigten RCTs wurden sowohl SSRIs als auch SSNRIs eingesetzt. Nicht eingesetzt wurden: Duloxetin, Fluvoxamin und Milnacipran.

In Barton 2017, Kalay 2007 und Liu 2004 war der Vergleich nicht auf SSRI oder SSNRI vs. Placebo beschränkt. In Kalay 2007 erfolgte die Gruppenteilung aufgetrennt nach Personen, die nicht in der Lage oder nicht gewillt waren, eine HRT zu erhalten (Vergleich: SSRI vs. Placebo), und Personen, bei denen nach einer 8-wöchigen HRT unverändert vasomotorische Beschwerden auftraten (SSRI + HRT vs. Placebo + HRT).

Bei Clayton 2013, Kornstein 2010 und Liu 2004 wurde als Einschlusskriterium ein Fragebogen-Cut-off-Wert hinsichtlich einer Mindestschwere depressiver Symptome festgelegt, wobei keine weiteren Angaben hinsichtlich vasomotorischer Beschwerden als Einschlusskriterium genannt wurden.

Bis auf 5 RCTs betrachteten die berücksichtigten RCTs (19 von 24) Interventionsdauern von ≤ 16 Wochen. In 13 von 23 RCTs lagen die Interventionsdauern bei ≤ 8 Wochen.

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

Phase Studie	Studien-design	Personen-zahl N	Prüfintervention (Wirkstoff, Dosierung, [Abkürzung für Metaanalysen])	Vergleichs-intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions-dauer
Postmenopause						
Aedo 2011	RCT	I: 23 C: 21	SSRI (Sertralin 50 mg [S50])	Placebo	Chile; 2008	90 Tage
Barton 2017 (I) ^a	RCT	I: 15 C: 22	SSNRI (Venlafaxin 75 mg [V75]) + Hypnose	Placebo + Hypnose	USA; 2010 bis 2012	7 Wochen
Barton 2017 (II) ^a	RCT	I: 19 C: 15	SSNRI (Venlafaxin 75 mg [V75]) + Schein-hypnose	Placebo + Schein-hypnose	USA; 2010 bis 2012	7 Wochen
Bouchard 2012	RCT	I: 160 C: 158	SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg [D100])	Placebo	Europa ^b , Mexiko, Südafrika; 2005 bis 2006	12 Wochen
Kalay 2007 (I) ^a	RCT	I: 25 C: 25	SSRI (Citalopram 20–40 mg [C20–40])	Placebo	Türkei; k. A.	8 Wochen
Kalay 2007 (II) ^a	RCT	I: 25 C: 25	SSRI (Citalopram 20–40 mg [C20–40]) + HRT	Placebo + HRT	Türkei; k. A.	8 Wochen
Simon 2013 (12W)	RCT	I: 306 C: 308	SSRI (Paroxetin 7,5 mg [P7,5])	Placebo	USA; 2011 bis 2012	12 Wochen
Simon 2013 (24W)	RCT	I: 285 C: 285	SSRI (Paroxetin 7,5 mg [P7,5])	Placebo	USA; 2010 bis 2011	24 Wochen
Soares 2008	RCT	N: 64 ^c	SSRI (Paroxetin 12,5–25 mg [P12,5–25])	Placebo	USA; 2004 bis 2006	6 Wochen
Stearns 2003 ^d	RCT	I ₁ : 51 I ₂ : 58 C: 56	I ₁ : SSRI (Paroxetin 12,5 mg [P12,5]) I ₂ : SSRI (Paroxetin 25 mg [P25])	Placebo	USA; 2001 bis 2002	6 Wochen
Suvanto-Luukkonen 2005 ^d	RCT	I ₁ : 50 I ₂ : 50 C: 50	I ₁ : SSRI (Fluoxetin 10–30 mg [F10–30]) I ₂ : SSRI (Citalopram 10–30 mg [C10–30])	Placebo	Finnland; k. A.	9 Monate

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

Phase Studie	Studien-design	Personen-zahl N	Prüfintervention (Wirkstoff, Dosierung, [Abkürzung für Metaanalysen])	Vergleichs-intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions-dauer
Peri- / Postmenopause						
Archer 2009 (12W) ^d	RCT	I ₁ : 153 I ₂ : 152 C: 153	I ₁ : SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg [D100]) I ₂ : SSNRI (Desvenlafaxin 150 mg [D150])	Placebo	USA; 2006 bis 2007	12 Wochen
Archer 2009 (26W) ^d	RCT	I ₁ : 190 I ₂ : 189 C: 188	I ₁ : SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg [D100]) I ₂ : SSNRI (Desvenlafaxin 150 mg [D150])	Placebo	USA; 2004 bis 2005	26 Wochen
Capriglione 2016	RCT	N: 86 ^e	SSRI (Paroxetin 7,5 mg [P7,5])	Placebo	Italien; 2014 bis 2016	16 Wochen
Clayton 2013 ^f	RCT	I: 218 C: 221	SSNRI (Desvenlafaxin 50 mg [D50])	Placebo	USA; 2010 bis 2011	10 Wochen
Davari-Tanha 2016 ^d	RCT	I ₁ : 20 I ₂ : 20 C: 20	I ₁ : SSNRI (Venlafaxin 75 mg [V75]) I ₂ : SSRI (Citalopram 20 mg [C20])	Placebo	Iran; 2012	8 Wochen
Gordon 2006	RCT (Cross-over)	N: 97	SSRI (Sertralin 50 mg [S50])	Placebo	USA; 2004	4 Wochen
Grady 2007	RCT	I: 50 C: 49	SSRI (Sertralin 50–100 mg [S50–100])	Placebo	USA; 2004 bis 2006	6 Wochen
Kornstein 2010 ^f	RCT	I: 261 C: 126	SSNRI (Desvenlafaxin 100–200 mg [D100–200])	Placebo	USA; 2006 bis 2008	8 Wochen
Liu 2004	RCT	I: 61 C: 62	SSRI (Fluoxetin 20–80 mg [F20–80]) + HRT	HRT (keine zusätzliche Behandlung)	China ^g ; k. A.	8 Wochen
MsFLASH 01 ^f	RCT	I: 104 C: 101	SSRI (Escitalopram 10–20 mg [E10–20])	Placebo	USA; 2009 bis 2010	8 Wochen

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

Phase Studie	Studien-design	Personen-zahl N	Prüfintervention (Wirkstoff, Dosierung, [Abkürzung für Metaanalysen])	Vergleichs-intervention	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions-dauer
MsFLASH 03 ^f	RCT	I: 96 C: 146	SSNRI (Venlafaxin 75 mg [V75])	Placebo	USA; 2011 bis 2013	8 Wochen
NCT00786188	RCT	I: 50 C: 52	SSRI (Paroxetin 7,5 mg [P7,5])	Placebo	USA; 2008 bis 2009	8 Wochen
Pinkerton 2013	RCT	I: 1101 C: 1085	SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg [D100])	Placebo	Kanada, USA; 2008 bis 2010	12 Monate
Speroff 2008 ^d	RCT	I ₁ : 154 I ₂ : 157 I ₃ : 163 I ₄ : 155 C: 78	I ₁ : SSNRI (Desvenlafaxin 50 mg [D50]) I ₂ : SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg [D100]) I ₃ : SSNRI (Desvenlafaxin 150 mg [D150]) I ₄ : SSNRI (Desvenlafaxin 200 mg [D200])	Placebo	USA; 2003 bis 2005	52 Wochen
a. Die Studie stellt mehrere relevante Vergleiche dar. b. Belgien, Finnland, Frankreich, Kroatien, Niederlande, Polen, Rumänien, Schweden, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich c. keine Angaben zur Randomisierung (Behandlungsbeginn: I: 28, C: 28) d. Die Studie enthält mehrere relevante Studienarme. e. 6 Drop-outs, deren Gruppenzuordnungen nicht berichtet werden (Studienbeendigung: I: 42, C: 38) f. Die Studie berichtet Subgruppenergebnisse für verschiedene Phasen des Klimakteriums (siehe Tabelle 8). g. keine Angaben zum Ort der Durchführung, jedoch Autorengruppe in dem jeweiligen Land verortet 12W: 12 Wochen Interventionsdauer; 24W: 24 Wochen Interventionsdauer; 26W: 26 Wochen Interventionsdauer; C: Vergleichsgruppe; HRT: Hormonersatztherapie; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Personen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer						

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

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichs- intervention
Postmenopause		
Aedo 2011	SSRI (Sertralin) <u>Dosierung:</u> 50 mg/Tag	Placebo
Barton 2017 (I) ^a	SSNRI (Venlafaxin) <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 37,5 mg/Tag ▪ ab Woche 2: 75 mg/Tag	Placebo
	Beide Gruppen: Hypnose <u>Zeitraum und Format:</u> ▪ Woche 1–4: 1-mal wöchentlich in Präsenz ▫ Fokus auf die Verringerung von Hitzewallungen ▫ Therapeuteninteraktion zu Hitzewallungen, Hypnoseerfahrungen und Bewältigungsstrategien ▪ Woche 5–7: mindestens 4-mal wöchentlich per Nutzung einer CD	
Barton 2017 (II) ^a	SSNRI (Venlafaxin) <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 37,5 mg/Tag ▪ ab Woche 2: 75 mg/Tag	Placebo
	Beide Gruppen: Scheinhypnose <u>Zeitraum und Format:</u> ▪ Woche 1–4: 1-mal wöchentlich in Präsenz ▫ Nutzung einer CD (weißes Rauschen) ▫ Therapeuteninteraktion zu Hitzewallungen, Erfahrungen mit dem weißen Rauschen und Bewältigungsstrategien ▪ Woche 5–7: mindestens 4-mal wöchentlich per Nutzung einer CD (weißes Rauschen)	
Bouchard 2012	SSNRI (Desvenlafaxin) <u>Dosierung:</u> 100 mg/Tag	Placebo
Kalay 2007 (I) ^a	SSRI (Citalopram) <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 10 mg/Tag ▪ ab Woche 2: 20 mg/Tag ▫ ab Woche 4 bei unverändert moderat-schweren vasomotorischen Beschwerden: 40 mg/Tag ^b	Placebo
	SSRI (Citalopram) <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 10 mg/Tag ▪ ab Woche 2: 20 mg/Tag ▫ ab Woche 4 bei unverändert moderat-schweren vasomotorischen Beschwerden: 40 mg/Tag ^c	

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

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichs- intervention
	Beide Gruppen: HRT <u>Dosierung:</u> ▪ konjugierte Östrogene: 0,625 mg/Tag + Medroxyprogesteron: 5 mg/Tag oder ▪ 17β-Östradiol: 2 mg/Tag + Norethisteronacetat: 1 mg/Tag (kontinuierlich) oder ▪ konjugierte Östrogene: 0,625 mg/Tag (bei vorangegangener Hysterektomie)	
Simon 2013 (12W)	SSRI (Paroxetin) <u>Dosierung:</u> 7,5 mg/Tag	Placebo
Simon 2013 (24W)	SSRI (Paroxetin) <u>Dosierung:</u> 7,5 mg/Tag	Placebo
Soares 2008	SSRI (Paroxetin) <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 12,5 mg/Tag ▫ ab Woche 2: Erhöhung auf 25 mg/Tag nach studienärztlichem Ermessen^d	Placebo
Stearns 2003 ^e	SSRI (Paroxetin) <u>Dosierung:</u> ▪ I₁: 12,5 mg/Tag ▪ I₂: 25 mg/Tag	Placebo
Suvanto-Luukkonen 2005 ^e	I₁: SSRI (Fluoxetin), I₂: SSRI (Citalopram) <u>Dosierung:</u> ▪ I₁ und I₂: ▫ Monat 1: 10 mg/Tag ▫ Monat 2–5: 20 mg/Tag ▫ ab Monat 6: 30 mg/Tag - Reduktion auf 20 mg/Tag bei Auftreten störender Nebenwirkungen^f	Placebo
Peri- / Postmenopause		
Archer 2009 (12W) ^e	SSNRI (Desvenlafaxin) <u>Dosierung:</u> ▪ I₁: ▫ Tag 1–3: 50 mg/Tag ▫ ab Tag 4: 100 mg/Tag ▪ I₂: ▫ Tag 1–3: 50 mg/Tag ▫ Tag 4–7: 100 mg/Tag ▫ ab Tag 8: 150 mg/Tag	Placebo
Archer 2009 (26W) ^e	SSNRI (Desvenlafaxin) <u>Dosierung:</u> ▪ I₁: 100 mg/Tag ▪ I₂: 150 mg/Tag	Placebo

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

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichs- intervention
Capriglione 2016	SSRI (Paroxetin) <u>Dosierung:</u> 7,5 mg/Tag	Placebo
Clayton 2013 ^g	SSNRI (Desvenlafaxin) <u>Dosierung:</u> 50 mg/Tag	Placebo
Davari-Tanha 2016 ^e	I₁: SSNRI (Venlafaxin), I₂: SSRI (Citalopram) <u>Dosierung:</u> ▪ I₁: ▫ Woche 1: 37,5 mg/Tag ▫ ab Woche 2: 75 mg/Tag ▪ I₂: ▫ Woche 1: 10 mg/Tag ▫ ab Woche 2: 20 mg/Tag	Placebo
Gordon 2006	SSRI (Sertralin) <u>Dosierung:</u> 50 mg/Tag	Placebo
Grady 2007	SSRI (Sertralin) <u>Dosierung:</u> ▪ 50 mg/Tag ▫ ab Woche 3 bei keinen erheblichen Nebenwirkungen: 100 mg/Tag^h	Placebo
Kornstein 2010 ^g	SSNRI (Desvenlafaxin) <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 50 mg/Tag ▪ Woche 2: 100 mg/Tag ▪ ab Woche 3: 100–200 mg/Tag ▫ Reduktion auf 100 mg/Tag nach studienärztlichem Ermessenⁱ	Placebo
Liu 2004	SSRI (Fluoxetin) <u>Dosierung:</u> ▪ 20 mg/Tag ▫ ab Woche 4: Erhöhung auf bis zu 80 mg/Tag nach studienärztlichem Ermessen^j	Keine zusätzliche Behandlung
	Beide Gruppen: HRT <u>Dosierung:</u> ▪ 2-mal 28-Tage-Zyklen: ▫ 14 Tage: konjugierte Östrogene 0,625 mg/Tag ▫ 14 Tage: konjugierte Östrogene 0,625 mg/Tag + Progesteron 5 mg/Tag	
MsFLASH 01 ^g	SSRI (Escitalopram) <u>Dosierung:</u> ▪ 10 mg/Tag ▫ ab Woche 4 bei ausbleibender Verringerung der Hitzewallungenhäufigkeit um $\geq 50\%$ oder des Hitzewallungenschweregrads: 20 mg/Tag^k	Placebo

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

Phase Studie	Prüfintervention	Vergleichs- intervention
MsFLASH 03 ^g	SSNRI (Venlafaxin) <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 37,5 mg/Tag ▪ ab Woche 2: 75 mg/Tag	Placebo
NCT00786188	SSRI (Paroxetin) <u>Dosierung:</u> 7,5 mg/Tag	Placebo
Pinkerton 2013	SSNRI (Desvenlafaxin) <u>Dosierung:</u> ▪ Woche 1: 50 mg/Tag ▪ ab Woche 2: 100 mg/Tag	Placebo
Speroff 2008 ^e	SSNRI (Desvenlafaxin) <u>Dosierung:</u> ▪ I ₁ : 50 mg/Tag ▪ I ₂ : 100 mg/Tag ▪ I ₃ : 150 mg/Tag ▪ I ₄ : 200 mg/Tag	Placebo
a. Die Studie stellt mehrere relevante Vergleiche dar. b. 40 mg/Tag ab Woche 4: I: 10/25 Personen; C: k. A. c. 40 mg/Tag ab Woche 4: I: 7/25 Personen; C: k. A. d. 25 mg/Tag ab Woche 2: I: 17/27 Personen; C: 19/23 Personen e. Die Studie enthält mehrere relevante Studienarme. f. 30 mg/Tag ab Monat 6: I₁: 29/30; I₂: 29/31 Personen; C: 28/33 Personen g. Die Studie berichtet Subgruppenergebnisse für verschiedene Phasen des Klimakteriums (siehe Tabelle 8). h. 100 mg/Tag ab Woche 3: I: 50/50 Personen; C: 47/49 Personen i. Durchschnittliche Dosierung ab Woche 3 [mg/Tag], Minimum; Maximum: I: 162; 175,8; C: k. A. j. 40 mg/Tag ab Woche 4: I: 5/59 Personen k. 20 mg/Tag ab Woche 4: I: 53/104 Personen; C: 71/101 Personen. Durchschnittliche Dosierung in Woche 8 [mg/Tag]: I: 15,4; C: k. A. 12W: 12 Wochen Interventionsdauer; 24W: 24 Wochen Interventionsdauer; 26W: 26 Wochen Interventionsdauer; C: Vergleichsgruppe; CD: Compact Disc; HRT: Hormonersatztherapie; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer		

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Postmenopause		
Aedo 2011 ^a	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö > 12 Monate und / oder FSH-Wert > 40 mIE/ml ▪ somatische und psychologische MRS-Subskalen: Score ≥ 16 ▪ Alter: 45–60 Jahre ▪ BMI: 21–35 kg/m² ▪ Nüchternglukose < 124 mg/dl ▪ TSH-Wert < 4,6 µIE/ml	▪ Überempfindlichkeit gegenüber oder Kontraindikation gegen Sertralin ▪ HRT innerhalb von ≤ 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ vorherige psychiatrische Behandlung (einschließlich Einnahme von Antidepressiva oder Anxiolytika) ▪ vorherige Krebs- oder Diabeteserkrankung
Barton 2017 ^a	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und FSH-Wert > 40 mIE/ml oder ▫ bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie > 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ störende Hitzewallungen: ≥ 4 pro Tag seit ≥ 1 Monat ▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ HRT nicht möglich oder nicht gewünscht	▪ Einnahme von Venlafaxin oder Anwendung von Hypnose innerhalb von ≤ 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ Allergie gegen Venlafaxin oder verwandte Wirkstoffe (SSRI) ▪ Einnahme von Antidepressiva während der Zeit der Studiendurchführung ▪ Einnahme pharmakologischer Wirkstoffe gegen Hitzewallungen während der Zeit der Studiendurchführung ▪ akute maligne Erkrankung ▪ Unterbrechung einer laufenden endokrinen Therapie (Tamoxifen oder Aromatasehemmer^b) während der Zeit der Studiendurchführung ▪ unkontrollierter Bluthochdruck (≥ 160/100 mmHg an 3 aufeinanderfolgenden Messungen im letzten Jahr)

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Bouchard 2012 ^a	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ FSH-Wert > 40 mIE/ml ▪ moderate bis schwere Hitzewallungen: ≥ 7 pro Tag oder ≥ 50 pro Woche an 7 aufeinanderfolgenden Tagen ▪ Alter: 40–65 Jahre ▪ gesunde Gebärmutter ▪ BMI: ≤ 34 kg/m²	▪ Überempfindlichkeit gegenüber Venlafaxin ▪ Einnahme von Desvenlafaxin innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Einnahme von: ▫ hormonhaltigen Medikamenten (einschließlich SERMs) innerhalb von 4 Wochen bis 6 Monaten vor Studienbeginn (je nach Verabreichungsart) ▫ psychoaktiven Medikamenten und allen Medikamenten (einschließlich pflanzlicher Heilmittel und Nahrungsergänzungsmittel), die zur Behandlung von vasomotorischen Beschwerden eingesetzt werden, innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Vorgeschichte oder Vorhandensein von: ▫ östrogenabhängiger Neoplasie ▫ Epilepsie ▫ aktiver oder kürzlich aufgetretener arterieller thromboembolischer Erkrankung (Herzinfarkt oder Angina pectoris) ▫ zerebrovaskulärem Unfall oder Schlaganfall ▫ venöser Thromboembolie ▫ maligner Tumorerkrankung (außer Basal- oder Plattenepithelkarzinom) bzw. Behandlung aufgrund dieser innerhalb von ≤ 2 Jahren vor Studienbeginn ▫ Leber-, Nieren- oder andere medizinische Erkrankungen ▫ therapiebedürftiger schwerer depressiver, bipolarer, psychotischer oder generalisierter Angststörung ▫ Engwinkelglaukom oder aktuell erhöhter Augeninnendruck ▫ unbehandelter Malabsorptionsstörung ▫ anhaltend erhöhtem Blutdruck oder anderer klinisch bedeutsamen Anomalien ▫ nicht diagnostizierter vaginaler Blutungen

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kalay 2007 ^a	▪ Postmenopause: ▫ natürlich oder chirurgisch ▪ Hitzewallungen: > 7 pro Tag ▪ Alter: k. A. ▪ normale Schilddrüsenfunktion	▪ Einnahme von: ▫ pflanzlichen Produkten ▫ dopaminergen oder antidopaminergen Medikamenten ▫ narkotischen Analgetika ▪ psychotische Erkrankung und / oder in psychiatrischer Behandlung befindend
Simon 2013 (12W) ^a , Simon 2013 (24W) ^a	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und FSH-Wert > 40 mIE/ml oder ▫ bilaterale Salpingoophorektomie mit oder ohne Hysterektomie > 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ moderate bis schwere Hitzewallungen: > 7–8 pro Tag oder > 50–60 pro Woche ▪ Alter: ≥ 40 Jahre	▪ Überempfindlichkeit gegenüber Paroxetin ▪ Einnahme von Paroxetin innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Nichtansprechen auf eine frühere SSRI- oder SSNRI-Behandlung vasomotorischer Beschwerden ▪ Einnahme östrogen- oder gestagenhaltiger Produkte: ▫ vaginale Hormonprodukte innerhalb von ≤ 1 Woche vor Studienbeginn ▫ transdermale Östrogen- oder Östrogen- / Gestagenprodukte innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▫ orale Östrogen- oder Östrogen- / Gestagentherapie innerhalb von ≤ 8 Wochen vor Studienbeginn ▪ Einnahme von Psychopharmaka: ▫ Thioridazin, Pimozid, trizyklische Antidepressiva, SSRIs (außer Fluoxetin), SSNRIs, Lithium und orale Neuroleptika sowie alle Sedativa und Hypnotika (außer Zolpidem, Zaleplon, Eszopiclon und Diphenhydramin) innerhalb von ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn ▫ Fluoxetin, Johanniskraut und Monoaminoxidasehemmer innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▫ Depotneuroleptika innerhalb von ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn ▪ Einnahme von (während der Zeit der Studiendurchführung): ▫ Tamoxifen ▫ Gabapentin und Pregabalin ▫ Soja und Produkten auf Sojabasis, isoflavonhaltigen Substanzen ▫ alternativen Therapien zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
		▪ unbehandelter Bluthochdruck ▪ eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion ▪ instabile Herzerkrankung ▪ vorheriges selbstverletzendes Verhalten ▪ vorherige klinische Diagnose oder Behandlung einer psychiatrischen Störung ▪ andere chronische Erkrankung ▪ klinisch bedeutsame Anomalien beim Screening
Soares 2008 ^c	▪ Perimenopause: ▫ Zyklen, die um > 7 Tage von der Norm abweichen - oder ▫ Amenorrhö ≥ 60 Tage und < 12 Monate ▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate ▪ vorherige HRT (Dauer: ≥ 2 Monate, Abbruch: 1–60 Monate vor Studienbeginn) ▫ Auftreten von vasomotorischen Beschwerden innerhalb von ≤ 12 Monaten nach Abbruch der HRT ▪ Hitzewallungen: ≥ 14 pro Woche ▪ moderate bis schwere vasomotorische Beschwerden (vasomotorische GCS-Subskala: Score > 3) ▪ Alter: ≥ 40 Jahre	▪ Einnahme innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn: ▫ hormonbasierte Medikamente ▫ rezeptfreie Produkte oder Psychopharmaka zur Verbesserung vasomotorischer Beschwerden oder zur Stimmungsverbesserung ▪ mittelschwere bis schwere Depressionssymptome (MADRS: Score > 19) oder Angstzustände (BAI: Score > 19) ▪ Achse-I-Störung nach Mini-International Neuropsychiatric Interview

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Stearns 2003 ^a	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und FSH-Wert > 40 mIE/ml und Östradiol-Spiegel < 20 pg/ml - oder ▫ bilaterale Oophorektomie ≥ 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ Hitzewallungen: ≥ 2–3 pro Tag oder ≥ 14 störende pro Woche ▪ Alter: >18 Jahre	▪ HRT innerhalb von ≤ 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ Einnahme von Psychopharmaka: ▫ trizyklische Antidepressiva, SSNRIs, SSRIs (außer Fluoxetin), Lithium und orale Neuroleptika sowie alle Sedativa und Hypnotika innerhalb von ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn ▫ Fluoxetin und Monoaminoxidasehemmer innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▫ Depotneuroleptika innerhalb von ≤ 12 Wochen vor Studienbeginn ▪ aktuelle Krebserkrankung oder laufende Chemo- oder Strahlentherapie ▪ Behandlungsbeginn mit SERMs (z. B. Tamoxifen) innerhalb von < 3 Monaten vor Studienbeginn oder Wechsel der Dosierung während der Studiendurchführung ▪ psychiatrische Störung ▪ schwere Depression ▪ SSRI-Unverträglichkeit ▪ Substanzabhängigkeit ▪ klinisch signifikante Stimmungs- oder Angstsymptome
Suvanto-Luukkonen 2005 ^a	▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und Serum-FSH-Wert > 30 IE/l ▪ vasomotorische Beschwerden: Linderung angestrebt ▪ Alter: k. A. ▪ mindestens 1 Eierstock vorhanden	▪ chirurgisch induzierte Menopause ▪ Hormontherapie oder pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel innerhalb von ≤ 2 Monaten vor Studienbeginn ▪ psychische Erkrankung ▪ psychiatrische Behandlung ▪ Einnahme von Psychopharmaka ▪ gestörte Schilddrüsenfunktion ▪ Vorgeschichte einer malignen Krebserkrankung

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Peri- / Postmenopause		
Archer 2009 (12W)	▪ Peri- / Postmenopause ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und Serum-FSH-Wert > 40 mIE/ml - oder ▫ bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie ≥ 6 Wochen vor Studienbeginn - oder ▫ Hysterektomie ohne bilaterale Oophorektomie und Serum-FSH-Wert > 40 mIE/ml ▪ moderate bis schwere Hitzewallungen: ≥ 7 pro Tag oder ≥ 50 pro Woche seit ≥ 2 Wochen ▪ Alter: k. A. ▪ BMI: ≤ 40 kg/m²	▪ Überempfindlichkeit gegenüber Desvenlafaxin ▪ Einnahme von Desvenlafaxin innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Einnahme hormonhaltiger Medikamente (einschließlich SERMs) innerhalb von 4 Wochen bis 6 Monaten vor Studienbeginn (je nach Verabreichungsart) ▪ psychoaktive Medikamente und alle Medikamente zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Vorgeschichte von: ▫ Epilepsie ▫ Herzinfarkt ≤ 6 Monate vor Studienbeginn ▫ maligner Tumorerkrankung (außer Basal- oder Plattenepithelkarzinom) bzw. Behandlung aufgrund dieser innerhalb von ≤ 2 Jahren vor Studienbeginn ▫ Engwinkelglaukom oder aktuell erhöhter Augeninnendruck ▫ Leber-, Nieren- oder andere medizinische Erkrankungen ▫ therapiebedürftige schwere depressive, bipolare, psychotische oder generalisierte Angststörung ▫ unbehandelte Malabsorptionsstörung ▫ anhaltend erhöhter Blutdruck oder andere klinisch bedeutsame Anomalien

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Archer 2009 (26W)	▪ Peri- / Postmenopause ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und Serum-FSH-Wert > 40 mIE/ml - oder ▫ bilaterale Oophorektomie ≥ 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ moderate bis schwere Hitzewallungen: ≥ 7 pro Tag oder ≥ 50 pro Woche seit ≥ 7 aufeinanderfolgenden Tagen ▪ Alter: k. A. ▪ BMI: ≤ 40 kg/m²	▪ Überempfindlichkeit gegenüber Venlafaxin ▪ Einnahme von Desvenlafaxin innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Einnahme hormonhaltiger Medikamente (einschließlich SERMs) innerhalb von 4 Wochen bis 6 Monaten vor Studienbeginn (je nach Verabreichungsart) ▪ psychoaktive Medikamente oder Medikamente zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Vorgeschichte von: ▫ Epilepsie ▫ Herzinfarkt ≤ 6 Monate vor Studienbeginn ▫ maligner Tumorerkrankung (außer Basal- oder Plattenepithelkarzinom) bzw. Behandlung aufgrund dieser innerhalb von ≤ 2 Jahren vor Studienbeginn ▫ Engwinkelglaukom oder aktuell erhöhter Augeninnendruck ▫ Leber-, Nieren- oder andere medizinische Erkrankungen ▫ therapiebedürftige schwere depressive, bipolare, psychotische oder generalisierte Angststörung ▫ unbehandelte Malabsorptionsstörung ▫ anhaltend erhöhter Blutdruck oder andere klinisch bedeutsame Anomalien

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Capriglione 2016	▪ Peri- / Postmenopause ▫ k. A. ▪ vorherige gynäkologische Eileiter-, Eierstock-, Peritoneal-, Gebärmutterhals- oder Gebärmutterkrebserkrankung (Stadium 0–III) ▪ Abschluss aller Krebsbehandlungen (einschließlich Operation, Strahlen-, Chemo- und Hormontherapie) ≥ 60 Tage vor Studienbeginn ▪ vasomotorische Beschwerden: k. A. ▪ Alter: 18–80 Jahre	▪ Überempfindlichkeit gegenüber Paroxetin ▪ Nichtansprechen auf eine frühere SSRI- oder SSNRI-Behandlung vasomotorischer Beschwerden ▪ metastasierender Krebs ▪ frühere andere maligne Krebserkrankungen ▪ unbehandelter Bluthochdruck ▪ eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion ▪ instabile Herzerkrankung ▪ vorheriges selbstverletzendes Verhalten ▪ vorherige klinische Diagnose oder Behandlung einer psychiatrischen Störung ▪ regelmäßige Nachtschichten: > 1 pro Monat ▪ Epilepsie (tägliche antiepileptische Medikation oder gleichzeitige Einnahme von Betablockern erforderlich) ▪ Einnahme von: ▫ Warfarin ▫ HRT ▫ Nahrungsergänzungsmitteln aus Cimicifuga racemosa, Leinsamen oder Soja ▫ Schlafmitteln ▪ klinisch bedeutsame Anomalien ▪ Einnahme von Melatoninpräparaten innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Clayton 2013 ^d	▪ Perimenopause: ▫ innerhalb von ≤ 6 Monaten vor Studienbeginn: - absolute Veränderung ≥ 7 Tage in der Länge des Menstruationszyklus - oder - Veränderung in der Menge des Menstruationsflusses (≥ 2 Flusskategorien) - oder - Veränderung in der Dauer der Menstruation (≥ 2 Tage) - oder - Amenorrhö ≥ 3 Monate ▪ Peri- / Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und Serum-FSH-Wert > 40 mIE/ml - oder ▫ bilaterale Oophorektomie ≥ 6 Monate vor Studienbeginn ▪ vasomotorische Beschwerden: k. A. ▪ Alter: 40–70 Jahre ▪ Primärdiagnose einer schweren Depression: ▫ einmalige oder wiederkehrende Episoden ▫ ohne psychotische Merkmale (bewertet mit modifiziertem Mini-International Neuropsychiatric Interview) ▫ Symptome seit ≥ 30 Tagen ▪ MADRS: Score ≥ 25 (und Verbesserung ≤ 5 Punkte zwischen Screening und Baseline)	▪ vorherige Behandlung mit Desvenlafaxin ▪ Behandlung mit Venlafaxin innerhalb von ≤ 1 Jahr vor Studienbeginn ▪ behandlungsresistente Depression ▪ Gewaltpotenzial oder erhebliches Suizidrisiko ▪ Missbrauch oder Abhängigkeit von psychoaktiven Substanzen innerhalb von ≤ 1 Jahr vor Studienbeginn ▪ manische Episode ▪ posttraumatische Belastungsstörung oder eine Zwangsstörung ▪ primäre Angststörung ▪ klinisch bedeutsame Persönlichkeitsstörung ▪ Lebenszeitdiagnose einer bipolaren oder psychotischen Störung ▪ klinisch bedeutsame medizinische Erkrankung oder schwere Krankheit ▪ klinisch bedeutsame Anomalien ▪ Einnahme von: ▫ medizinischem Marihuana ▫ Antipsychotika ▫ Antidepressiva ▫ sedierenden Hypnotika (außer Zaleplon, Zolpidem, Eszopiclon, Ramelteon oder Chloralhydrat) ▫ Psychopharmaka ▫ Triptanen ▫ pflanzlichen Produkten zur Behandlung von Angstzuständen, Schlaflosigkeit oder Depressionen ▪ formelle kognitive Therapie oder interpersonelle Therapie innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ transkranielle Magnetstimulation ▪ Vagusnervstimulation
Davari-Tanha 2016	▪ Peri- / Postmenopause ▫ STRAW-Stadien +1a bis +2 ▪ vasomotorische Beschwerden: k. A. ▪ Alter: k. A. ▪ Schlafstörungen	▪ vorherige Depression ▪ Einnahme von: ▫ Antidepressiva ▫ Benzodiazepinen ▪ HRT

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Gordon 2006	▪ Peri- / Postmenopause ▫ k. A. ▪ Hitzewallungen ▪ Alter: 40–65 Jahre ▪ keine vorherige Krebserkrankung	▪ Einnahme von: ▫ Östrogenen ▫ Antidepressiva ▫ pflanzlichen Präparaten gegen Hitzewallungen ▫ Warfarin ▫ Selegilin ▫ Sibutramin ▫ Bupiron ▫ Pethidin ▫ Tramadol
Grady 2007	▪ Peri- / Postmenopause ▫ k. A. ▪ Hitzewallungen: ≥ 14 pro Woche ▪ Alter: 40–60 Jahre	▪ Überempfindlichkeit gegenüber Sertralin oder SSRI ▪ Einnahme von: ▫ Östrogenen ▫ Gestagenen ▫ Androgenen ▫ SSRI ▫ Gabapentin ▪ Einnahme von bei Verwendung von Sertralin kontraindizierten Medikamenten ▪ Depression (BDI: Score > 18 oder Selbstmordgedanken) ▪ vorherige Brust- oder Eierstockkrebserkrankung ▪ chronische Nieren- oder Lebererkrankungen ▪ bipolare affektive Störungen ▪ Krampfanfälle

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kornstein 2010 ^d	▪ Perimenopause: ▫ innerhalb von ≤6 Monaten vor Studienbeginn: - absolute Veränderung ≥ 7 Tage in der Länge des Menstruationszyklus - oder - Veränderung der Menstruationsmenge (≥ 2 Flusskategorien) - oder - Veränderung in der Dauer der Menstruation (≥ 2 Tage) - oder - Amenorrhö ≥ 3 Monate ▪ Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie ≥ 6 Monate vor Studienbeginn ▪ vasomotorische Beschwerden: k. A. ▪ Alter: 40–70 Jahre ▪ Primärdiagnose einer schweren Depression: ▫ einmalige oder wiederkehrende Episoden ▫ ohne psychotische Merkmale ▫ Symptome seit ≥ 30 Tagen ▪ MADRS: Score ≥ 22 (und Verbesserung ≤ 5 Punkte zwischen Screening und Baseline)	▪ vorherige Behandlung mit Desvenlafaxin ▪ Überempfindlichkeit gegenüber Venlafaxin ▪ erhebliches Suizidrisiko nach klinischem Ermessen ▪ Missbrauch oder Abhängigkeit von psychoaktiven Substanzen innerhalb von ≤ 12 Monaten vor Studienbeginn ▪ manische Episoden ▪ posttraumatische Belastungsstörung ▪ Zwangsstörung ▪ klinisch bedeutsame Persönlichkeitsstörung ▪ Lebenszeitdiagnose einer bipolaren oder psychotischen Störung ▪ Depression in Verbindung mit einer organischen psychischen Störung ▪ Vorgeschichte einer Epilepsie ▪ klinisch bedeutsame medizinische Erkrankung (einschließlich unkontrolliertem Bluthochdruck oder instabiler Angina pectoris) ▪ Einnahme von: ▫ Hormonpräparaten innerhalb von 4 Wochen bis 6 Monaten vor Studienbeginn (je nach Verabreichungsart) ▫ Antidepressiva, Anxiolytika, sedierenden Hypnotika (außer Zaleplon, Eszopiclon oder Zolpidem), Serotoninvorläufern, Psychopharmaka oder nicht-psychotropen Medikamenten mit psychotroper Wirkung oder pflanzlichen Produkten zur Behandlung von Angstzuständen, Schlaflosigkeit oder Depressionen innerhalb von ≤ 7 Tagen vor Studienbeginn ▪ formelle kognitive Therapie, interpersonelle Therapie innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Elektrokrampftherapie oder formelle Psychotherapie innerhalb von ≤ 6 Monaten vor Studienbeginn

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Liu 2004 ^a	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 3 Monate und FSH-Wert > 40 mIE/ml und Östradiol-Spiegel < 20 pg/ml ▪ KMI: Score ≥ 17 ▪ Alter: 40–60 Jahre ▪ Erfüllung der diagnostischen Kriterien einer depressiven Störung (ICD-10) ▪ HAM-D: Score ≥ 16	▪ k. A.
MsFLASH 01 ^d	▪ Perimenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 60 Tage im letzten Jahr ▪ Postmenopause ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate oder ▫ bilaterale Oophorektomie ▪ Peri- / Postmenopause: ▫ Hysterektomie (und 1 oder beide Eierstöcke verbleiben) und Serum-FSH-Wert > 20 mIE/ml und Östradiol-Spiegel ≤ 50 pg/ml ▪ Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche: ▫ > 28 pro Woche seit 3 Wochen ▫ lästige oder schwerwiegende Hitzewallungen oder nächtliche Schweißausbrüche: an ≥ 4 Tagen pro Woche ▫ Häufigkeit in der 3. Woche nahm nicht um ≥ 50 % gegenüber der 1. und 2. Woche ab ▪ Alter: 40–62 Jahre	▪ Einnahme von Psychopharmaka oder verschreibungspflichtigen, rezeptfreien oder pflanzlichen Medikamenten gegen Hitzewallungen innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Einnahme von HRT, hormonellen Verhütungsmitteln, SERMs oder Aromatasehemmern innerhalb von ≤ 2 Monaten vor Studienbeginn ▪ aktuelle schwere medizinische Erkrankung ▪ schwere depressive Episode ▪ Drogen- oder Alkoholmissbrauch im letzten Jahr ▪ Suizidversuch in den letzten 3 Jahren ▪ Lebenszeitdiagnose einer bipolaren Störung oder Psychose ▪ unkontrollierter Bluthochdruck ▪ Vorgeschichte von Endometrium- oder Eierstockkrebs, Herzinfarkt, Angina pectoris oder zerebrovaskulären Ereignissen oder anderen Vorerkrankungen

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
MsFLASH 03 ^d	▪ Perimenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 60 Tage im letzten Jahr ▪ Postmenopause ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ bilaterale Oophorektomie ▪ Peri- / Postmenopause: ▫ Serum-FSH-Wert > 20 mIE/ml und Östradiol-Spiegel ≤ 50 pg/ml bei Fehlen eines zuverlässigen Menstruationsmarkers (Hysterektomie mit Erhaltung der Eierstöcke, Progesteron-freisetzendes Intrauterinpessar oder Endometriumablation) ▪ vasomotorische Beschwerden (z. T. lästig oder schwerwiegend): > 14 pro Woche seit 2 Wochen ▫ Häufigkeit in der Folgeweche nahm nicht um ≥ 50 % ab ▪ Alter: 40–62 Jahre	▪ Überempfindlichkeit gegenüber oder Kontraindikation gegen Östradiol oder Venlafaxin ▪ Einnahme psychotroper Medikamente oder Behandlungen von vasomotorischen Beschwerden innerhalb von ≤ 1 Monat vor Studienbeginn ▪ Einnahme von HRT, hormonellen Verhütungsmitteln, SERMs oder Aromatasehemmern innerhalb von ≤ 2 Monaten vor Studienbeginn ▪ schwere depressive Episode oder Drogen- oder Alkoholmissbrauch im letzten Jahr ▪ Suizidversuch in den letzten 3 Jahren ▪ Diagnose einer bipolaren Störung oder Psychose ▪ Vorgeschichte mit unkontrolliertem Bluthochdruck, kardiovaskulären, thrombotischen oder endometrialen Erkrankungen, Brustkrebsvorstufen, Brust- oder gynäkologischem Krebs oder instabilen medizinischen Erkrankungen
NCT00786188	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und Erfüllung biochemischer Kriterien der Menopause - oder ▫ bilaterale Salpingoophorektomie mit oder ohne Hysterektomie > 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ moderate bis schwere Hitzewallungen: durchschnittlich > 7–8 pro Tag oder > 50–60 pro Woche seit ≥ 30 Tagen ▪ Alter: > 40 Jahre	▪ Überempfindlichkeit gegenüber oder unerwünschte Reaktionen auf Paroxetin ▪ Einnahme von Paroxetin innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Pinkerton 2013	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und Serum-FSH-Wert > 40 mIE/ml - oder ▫ bilaterale Oophorektomie mit oder ohne Hysterektomie ≥ 6 Wochen vor Studienbeginn - oder ▫ Hysterektomie ohne bilaterale Oophorektomie vor Eintritt der Menopause und Serum-FSH-Wert > 40 mIE/ml ▪ GCS: Score ≥ 12 ▪ GCS Item 19 (Hitzewallungen): Score ≥ 2 ▪ Alter: ≥ 45 Jahre ▪ BMI: ≤ 34 kg/m² ▪ Teilpopulation: ▫ moderate bis schwere Hitzewallungen: ≥ 7 pro Tag oder ≥ 50 pro Woche seit ≥ 2 Wochen	▪ Überempfindlichkeit gegenüber Venlafaxin ▪ Einnahme von Desvenlafaxin innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Einnahme psychoaktiver Medikamente oder von Medikamenten gegen vasomotorische Beschwerden innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Einnahme hormonhaltiger Medikamente (einschließlich SERMs) innerhalb von 4 Wochen bis 6 Monaten vor Studienbeginn (je nach Verabreichungsart) ▪ Vorgeschichte von: ▫ Epilepsie ▫ Herzinfarkt ≤ 6 Monate vor Studienbeginn ▫ Engwinkelglaukom oder aktuell erhöhter Augeninnendruck ▫ maligner Tumorerkrankung (außer Basal- oder Plattenepithelkarzinom) bzw. Behandlung aufgrund dieser innerhalb von ≤ 2 Jahren vor Studienbeginn ▪ klinisch bedeutsame medizinische Erkrankung ▪ therapiebedürftige schwere depressive, bipolare, psychotische oder generalisierte Angststörung ▪ unbehandelte Malabsorptionsstörung ▪ anhaltend erhöhter Blutdruck oder andere klinisch bedeutsame Anomalien

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Speroff 2008	▪ Peri- / Postmenopause: ▫ Amenorrhö ≥ 12 Monate - oder ▫ Amenorrhö ≥ 6 Monate und FSH-Wert > 40 mIE/ml - oder ▫ bilaterale Oophorektomie ≥ 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ moderate bis schwere Hitzewallungen: ≥ 7 pro Tag oder ≥ 50 pro Woche ▪ Alter: keine Beschränkung ▪ BMI: ≤ 40 kg/m²	▪ Überempfindlichkeit gegenüber Venlafaxin ▪ Einnahme von Desvenlafaxin innerhalb von ≤ 30 Tagen vor Studienbeginn ▪ Einnahme von Östrogen-, Gestagen-, Androgen- oder SERMs-enhaltenden Medikamenten je nach Verabreichungsweg: ▫ oral, transdermal oder intrauterin innerhalb von ≤ 8 Wochen vor Studienbeginn ▫ vaginal innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▫ Gestagenimplantate oder Östrogeninjektionspräparate innerhalb von ≤ 3 Monaten vor Studienbeginn ▫ Östrogenpellets oder Gestageninjektionspräparate innerhalb von ≤ 6 Monaten vor Studienbeginn ▪ Einnahme von Medikamenten zur Linderung vasomotorischer Beschwerden oder psychoaktiven Medikamenten innerhalb von ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Vorgeschichte von: ▫ Epilepsie ▫ Herzinfarkt ≤ 6 Monate vor Studienbeginn ▫ maligner Tumorerkrankung (außer Basal- oder Plattenepithelkarzinom) innerhalb von ≤ 2 Jahren vor Studienbeginn ▫ Engwinkelglaukom oder aktuell erhöhter Augeninnendruck ▫ Leber-, Nieren- oder andere medizinische Erkrankungen ▪ therapiebedürftige schwere depressive, bipolare, psychotische oder generalisierte Angststörung ▪ unbehandelte Malabsorptionsstörung ▪ anhaltend erhöhter Blutdruck oder andere klinisch bedeutsame Anomalien

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

Phase Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
	a. aufgrund der Charakterisierung der Studienpopulation dieser Phase des Klimakteriums zugeordnet (siehe Tabelle 7) b. Tamoxifen: Barton 2017 (II), C: 7 %; Aromatasehemmer: Barton 2017 (I): C: 5 %; Barton 2017 (II), I: 5 % c. 3,6 % bzw. 7,2 % der Frauen befanden sich laut Angaben in der Publikation in der Perimenopause nach STRAW [6,7] d. Die Studie berichtet Subgruppenergebnisse für verschiedene Phasen des Klimakteriums (siehe Tabelle 8). 12W: 12 Wochen Interventionsdauer; 24W: 24 Wochen Interventionsdauer; 26W: 26 Wochen Interventionsdauer; BAI: Beck-Angst-Inventar; BDI: Beck-Depressions-Inventar; BMI: Body-Mass-Index; C: Vergleichsgruppe; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GCS: Greene Climacteric Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; HRT: Hormonersatztherapie; I: Interventionsgruppe; IE: Internationale Einheit; k. A.: keine Angabe; KMI: Kupperman Index; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MRS: Menopause Rating Scale; SERM: selektiver Estrogenrezeptormodulator; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon	

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	Natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebserkrankung n (%)
Postmenopause						
Aedo 2011						
SSRI (Sertralin 50 mg)	16 ^a	51 (3) ^b	48 (4) ^c	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	17 ^a	49 (3) ^b	47 (3) ^c		0 (0)	0 (0)
Barton 2017 (I)						
SSNRI (Venlafaxin 75 mg) + Hypnose	15	56 (k. A.)	84 ^d	11 (73)	0 (0)	0 (0) ^e
Placebo + Hypnose	22	54 (k. A.)	47 ^d	20 (90)	0 (0)	2 (5) ^e
Barton 2017 (II)						
SSNRI (Venlafaxin 75 mg) + Schein- hypnose	19	54 (k. A.)	42 ^d	16 (84)	0 (0)	2 (11) ^e
Placebo + Schein- hypnose	15	56 (k. A.)	84 ^d	11 (73)	0 (0)	1 (7) ^e
Bouchard 2012						
SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg)	137 ^f	54 (4)	5 (4) ^g	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	150 ^f	54 (5)	6 (4) ^g		0 (0)	
Kalay 2007 (I)						
SSRI (Citalopram 20–40 mg)	25	54 (5)	6,9 (5,1)	19 (76)	0 (0)	k. A.
Placebo	25	52 (5)	6,1 (3,4)	19 (76)	0 (0)	
Kalay 2007 (II)						
SSRI (Citalopram 20–40 mg) + HRT	25	53 (4)	7,3 (5,4)	17 (68)	25 (100)	k. A.
Placebo + HRT	25	54 (5)	6,0 (4,1)	22 (88)	25 (100)	
Simon 2013 (12W)						
SSRI (Paroxetin 7,5 mg)	301 ^h	54 (40; 73) ⁱ	k. A. ^j	242 (80)	0 (0)	k. A.
Placebo	305 ^h	53 (40; 79) ⁱ		253 (83)	0 (0)	

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	Natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebserkrankung n (%)
Simon 2013 (24W)						
SSRI (Paroxetin 7,5 mg)	284 ^h	54 (41; 70) ⁱ	k. A. ^j	227 (80)	0 (0)	k. A.
Placebo	284 ^h	54 (40; 74) ⁱ		230 (81)	0 (0)	
Soares 2008						
SSRI (Paroxetin 12,5–25 mg)	28 ^k	56 (3)	k. A.	19 (68)	0 (0)	k. A.
Placebo	28 ^k	57 (2)		18 (64)	0 (0)	
Stearns 2003						
SSRI (Paroxetin 12,5 mg)	51	54 (41; 76) ^l	42 (82) ^m	k. A.	0 (0)	2 (4) ^e
SSRI (Paroxetin 25 mg)	58	55 (39; 76) ^l	46 (79) ^m		0 (0)	6 (10) ^e
Placebo	56	54 (36; 68) ^l	41 (73) ^m		0 (0)	4 (7) ^e
Suvanto-Luukkonen 2005						
SSRI (Fluoxetin 10– 30 mg)	50	54 (45; 64) ^l	50 (42; 55) ^o	50 (100)	0 (0)	0 (0)
SSRI (Citalopram 10–30 mg)	49 ⁿ	54 (46; 64) ^l	50 (37; 57) ^o	49 (100)	0 (0)	0 (0)
Placebo	50	54 (48; 66) ^l	50 (41; 56) ^o	50 (100)	0 (0)	0 (0)
Peri- / Postmenopause						
Archer 2009 (12W)						
SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg)	150 ^k	53 (5)	4,4 (3,7) ^p	120 (80)	0 (0)	k. A.
SSNRI (Desvenlafaxin 150 mg)	151 ^k	53 (5)	4,5 (4,3) ^p	119 (79)	0 (0)	
Placebo	151 ^k	53 (5)	4,2 (3,7) ^p	122 (81)	0 (0)	

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	Natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebserkrankung n (%)
Archer 2009 (26W)						
SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg)	182 ^k	53 (5)	4,5 (4,0) ^p	131 (72)	0 (0)	k. A.
SSNRI (Desvenlafaxin 150 mg)	179 ^k	54 (5)	4,7 (4,2) ^p	140 (78)	0 (0)	
Placebo	180 ^k	54 (5)	5,3 (4,7) ^p	141 (78)	0 (0)	
Capriglione 2016						
SSRI (Paroxetin 7,5 mg)	42 ^a	54 (6)	k. A.	k. A.	0 (0)	42 (100)
Placebo	38 ^a	54 (6)			0 (0)	38 (100)
Clayton 2013 ^{q, r}						
SSNRI (Desvenlafaxin 50 mg)	216 ^s	53 (7)	k. A.	k. A.	13 (6)	k. A.
Placebo	216 ^s	53 (7)			8 (4)	
Clayton 2013 (Perimenopause)						
SSNRI (Desvenlafaxin 50 mg)	65 ^s	47 (4)	k. A.	k. A.	1 (2)	k. A.
Placebo	70 ^s	47 (3)			2 (3)	
Clayton 2013 (Peri- / Postmenopause)						
SSNRI (Desvenlafaxin 50 mg)	151 ^s	56 (6)	k. A.	k. A.	12 (8)	k. A.
Placebo	140 ^s	56 (6)			5 (4)	
Davari-Tanha 2016						
SSNRI (Venlafaxin 75 mg)	20	51 (4) ^t	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
SSRI (Citalopram 20 mg)	20				0 (0)	
Placebo	20				0 (0)	
Gordon 2006						
SSRI (Sertralin 50 mg)	46 ^a	52 (5)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)
Placebo	41 ^a	53 (5)			0 (0)	0 (0)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	Natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Kreberkrankung n (%)
Grady 2007						
SSRI (Sertralin 50–100 mg)	50	51 (5)	3,9 (5,2)	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	49	53 (4)	3,1 (3,6)		0 (0)	
Kornstein 2010 ^{a, r}						
SSNRI (Desvenlafaxin 100–200 mg)	247 ^f	52 (6)	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	125 ^f	53 (7)			0 (0)	
Kornstein 2010 (Perimenopause)						
SSNRI (Desvenlafaxin 100–200 mg)	84 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	37 ^f					
Kornstein 2010 (Postmenopause)						
SSNRI (Desvenlafaxin 100–200 mg)	163 ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	88 ^f					
Liu 2004 ^a						
SSRI (Fluoxetin 20–80 mg) + HRT	59 ^f	50 (5)	2,7 (2,7)	k. A.	59 (100)	k. A.
HRT	61 ^f	50 (4)	2,4 (2,5)		61 (100)	
MsFLASH 01 ^r						
SSRI (Escitalopram 10–20 mg)	104	53 (4)	k. A.	77 (74) ^u	0 (0)	k. A.
Placebo	101	54 (4)		78 (78) ^u	0 (0)	
MsFLASH 01 (Perimenopause)						
SSRI (Escitalopram 10–20 mg)	20	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	18				0 (0)	
MsFLASH 01 (Postmenopause)						
SSRI (Escitalopram 10–20 mg)	84	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	83				0 (0)	

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	Natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Kreberkrankung n (%)
MsFLASH 03^r						
SSNRI (Venlafaxin 75 mg)	96	55 (4)	k. A. ^v	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	146	54 (4)			0 (0)	
MsFLASH 03 (Perimenopause)						
SSNRI (Venlafaxin 75 mg)	16	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	22				0 (0)	
MsFLASH 03 (Postmenopause)						
SSNRI (Venlafaxin 75 mg)	72	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0)	k. A.
Placebo	110				0 (0)	
NCT00786188						
SSRI (Paroxetin 7,5 mg)	50	56 (k. A.)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	52	55 (k. A.)				
Pinkerton 2013						
SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg)	1066 ^k	54 (5)	5,1 (4,8) ^p	872 (82)	0 (0)	k. A.
Placebo	1052 ^k	54 (5)	4,9 (5,0) ^p	829 (79)	0 (0)	
Teilpopulation^w						
SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg)	184 ^k	54 (5)	5,4 (4,5) ^p	151 (82)	0 (0)	k. A.
Placebo	181 ^k	54 (5)	5,3 (5,0) ^p	139 (77)	0 (0)	
Speroff 2008						
SSNRI (Desvenlafaxin 50 mg)	141 ^f	53 (4)	4,4 (4,4) ^p	111 (79)	0 (0)	k. A.
SSNRI (Desvenlafaxin 100 mg)	145 ^f	54 (5)	4,2 (3,5) ^p	115 (79)	0 (0)	
SSNRI (Desvenlafaxin 150 mg)	137 ^f	53 (5)	4,4 (4,2) ^p	106 (77)	0 (0)	

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Zeit seit letzter Blutung [Jahre] MW (SD)	Natürliche Menopause n (%)	Aktuelle HRT n (%)	Vorherige Krebserkrankung n (%)
SSNRI (Desvenlafaxin 200 mg)	120 ^f	54 (5)	4,9 (4,5) ^p	94 (78)	0 (0)	
Placebo	77 ^f	54 (5)	6,4 (7,0) ^p	59 (77)	0 (0)	

a. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten Personen, sondern auf diejenigen, die die Studie abgeschlossen haben.
b. Median (Interquartilsabstand)
c. Alter zum Zeitpunkt der Menopause [Jahre] Median (Interquartilsabstand)
d. [Monate] MW
e. vorherige Brustkrebserkrankung n (%)
f. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten Personen, sondern auf die ITT-Population.
g. Für die Gesamtstudie, die zusätzlich 1 für diesen Bericht irrelevanten Studienarm (n = 164) umfasst, wurden lediglich 8 Personen mit Amenorrhö < 12 Monate eingeschlossen.
h. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten Personen, sondern auf die modifizierte ITT-Population.
i. Median (Minimum; Maximum)
j. Angaben für gepoolte Stichprobe (Simon 2013 [12W], Simon 2013 [24W]) aus Pinkerton 2015 [16], modifizierte ITT-Population, Anzahl an Personen mit Zeit seit letzter Blutung ≥ 5 Jahre n (%): SSRI (Paroxetin 7,5 mg): 568 (97); Placebo: 571 (97)
k. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten, sondern auf die analysierten Personen.
l. MW (Minimum; Maximum)
m. Anzahl an Personen mit Zeit seit letzter Blutung ≥ 12 Monate; n (%)
n. Daten von 1 Person nicht analysiert (Morbus Basedow 4 Monate nach Studienbeginn).
o. Alter zum Zeitpunkt der Menopause [Jahre] MW (Minimum; Maximum)
p. Angabe bezieht sich nur auf Personen mit einer Gebärmutter.
q. Mindestschwere depressiver Symptome als Einschlusskriterium (siehe Tabelle 6)
r. Die Studie berichtet Subgruppenergebnisse für verschiedene Phasen des Klimakteriums (siehe Tabelle 8).
s. Die Angaben beziehen sich nicht auf die randomisierten Personen, sondern auf die FAS-Population.
t. Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe, da keine Angaben für die einzelnen Studienarme vorlagen.
u. Anzahl an Personen ohne Hyster- und / oder Ovariectomie; n (%)
v. Zeit seit letzter Blutung ≥ 6 Jahre n (%): SSRI (Venlafaxin 75 mg): 33 (46); Placebo: 42 (38)
w. Mindestanzahl moderater bis schwerer Hitzewallungen als Einschlusskriterium (siehe Tabelle 6)
12W: 12 Wochen Interventionsdauer; 24W: 24 Wochen Interventionsdauer; 26W: 26 Wochen Interventionsdauer; FAS: Full Analysis Set; HRT: Hormonersatztherapie; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Personen; n: Anzahl an Personen mit Merkmal; SD: Standardabweichung; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 23 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 Burn-out-Syndrom wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 8: Matrix der einbezogenen Endpunkte (mehrsseitige Tabelle)

Phase Studie	Kritische Endpunkte					Wichtige Endpunkte		
	gesundheitsbezogene Lebensqualität	depressive Symptome	Angst	Schlafstörungen	unerwünschte Ereignisse	vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche)	Palpitationen	Burn-out-Syndrom
Postmenopause								
Aedo 2011	–	–	–	–	●	–	–	–
Barton 2017 (I) ^a	–	–	–	–	●	–	–	–
Barton 2017 (II) ^a	–	–	–	–	●	–	–	–
Bouchard 2012	●	–	–	–	●	●	●	–
Kalay 2007 (I) ^a	●	–	–	–	–	–	–	–
Kalay 2007 (II) ^a	●	–	–	–	–	–	–	–
Simon 2013 (12W)	●	–	–	–	●	●	●	–
Simon 2013 (24W)	●	–	–	–	●	●	●	–
Soares 2008	–	–	–	–	●	●	–	–
Stearns 2003 ^b	–	●	●	–	●	●	–	–
Suvanto-Luukkonen 2005 ^b	●	●	–	–	●	●	●	–
Peri- / Postmenopause								
Archer 2009 (12W) ^b	●	–	–	–	●	●	–	–
Archer 2009 (26W) ^b	●	–	–	–	●	●	–	–
Capriglione 2016	–	–	–	–	●	●	–	–
Clayton 2013	● ^c	● ^c	–	–	●	–	–	–
Davari-Tanha 2016 ^b	–	●	–	●	–	–	–	–
Gordon 2006	–	–	–	–	● ^d	● ^d	–	–
Grady 2007	●	–	–	●	–	●	–	–
Kornstein 2010	●	● ^e	●	–	●	–	● ^e	–
Liu 2004	●	●	–	–	●	–	–	–
MsFLASH 01	●	–	–	● ^e	●	●	–	–
MsFLASH 03	● ^e	●	●	● ^e	●	● ^e	–	–
NCT00786188	●	–	–	–	●	●	–	–
Pinkerton 2013	●	–	–	–	●	● ^f	●	–
Speroff 2008 ^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	Burn-out-Syndrom
●: 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. Subgruppenergebnisse: Perimenopause, Peri- / Postmenopause d. nur Daten der 1. Studienphase (Phase vor dem Cross-over) berücksichtigt e. Subgruppenergebnisse: Perimenopause, Postmenopause f. Teilpopulation								

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	I; C	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Perimenopause									
Menopausebezogene Lebensqualität^c – Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 2)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [31,56]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^e	79; 88	– ^f	–0,29 [–0,59; 0,02]	niedrig
Postmenopause									
Menopausebezogene Lebensqualität^c – Interventionsdauer: 2–3 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 2)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 6 [11,13,17,18,23,56]	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	795; 788	– ^f	–0,18 [–0,29; –0,06]	moderat
KMI [Skalenbereich: 0–51] – Interventionsende: 9 Monate [später Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 3)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [23]	sehr schwer-wiegend ^h	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^e	64; 30	–2,43 [–5,50; 0,64]	–0,34 [–0,78; 0,10]	sehr niedrig

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI 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		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Alle Phasen									
Menopausebezogene Lebensqualität^c – Interventionsdauer: 1,5–3 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 2)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 15 [11,13,17,18,23,24,27,31,38,40,42,46,56,59,63]	nicht schwerwiegend ⁱ	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	2937; 2628	– ^f	–0,28 [–0,36; –0,20]	hoch
Menopausebezogene Lebensqualität^c – Interventionsende: 9–12 Monate [später Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 3)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [23,60]	sehr schwerwiegend ^j	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	737; 748	– ^f	–0,24 [–0,34; –0,14]	niedrig

Tabelle 9: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI 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		Vertrauenswürdigkeit 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. GCS [Skalenbereich: 0–63]: Archer 2009 (12W), Archer 2009 (26W), Bouchard 2012, Grady 2007, NCT00786188, Pinkerton 2013, Simon 2013 (12W), Simon 2013 (24W); KMI [Skalenbereich: 0–51]: Kalay 2007, Liu 2004, Suvanto-Luukkonen 2005; MENQOL [Skalenbereich: 1–8]: MsFLASH 01, MsFLASH 03; MRS [Skalenbereich: 0–44]: Clayton 2013, Kornstein 2010 d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. e. 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. f. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Instrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist. g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 2 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 3 Studien unklar. 1 Studie war nicht verblindet und das ITT-Prinzip war in 4 Studien nicht adäquat umgesetzt. h. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war deutlich verletzt und damit nicht adäquat. i. Es lag 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurde. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 5 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 6 Studien unklar. 2 Studien waren nicht verblindet und das ITT-Prinzip war in 9 Studien nicht adäquat umgesetzt. j. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war in 1 Studie deutlich verletzt und damit nicht adäquat und in 1 Studie war die Umsetzung des ITT-Prinzips unklar und möglicherweise in vergleichbarem Umfang verletzt. C: Vergleichsgruppe; GCS: Greene Climacteric Scale; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KMI: Kupperman Index; MENQOL: Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire; MRS: Menopause Rating Scale; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer									

SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität, früher Zeitpunkt, Hedges' g

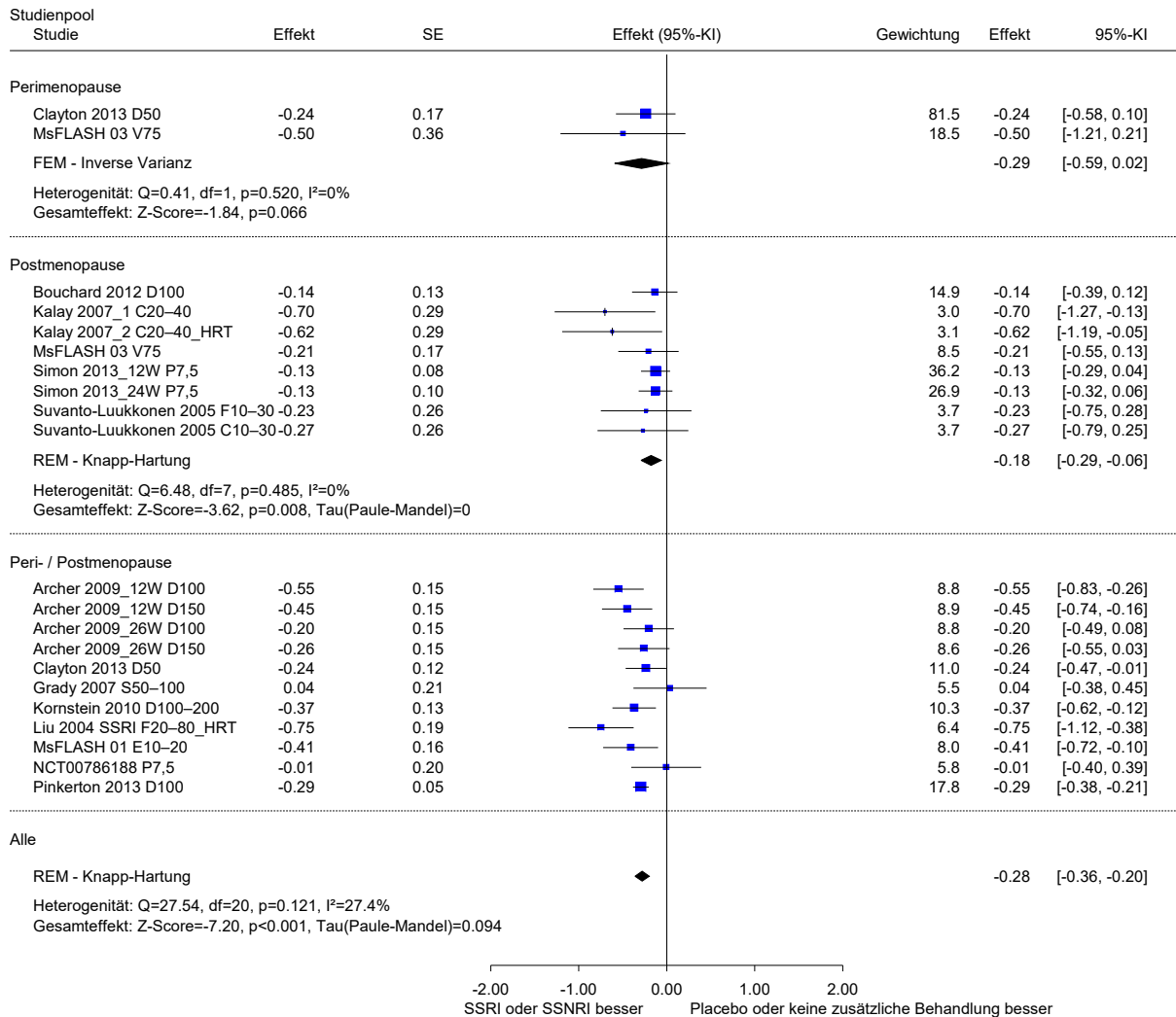


Abbildung 2: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung, früher Zeitpunkt (Interventionsdauer: 1,5–3 Monate) – Effektmaß: Hedges' g

SSRI oder SSNRI vs. Placebo
Gesundheitsbezogene Lebensqualität, später Zeitpunkt, Hedges' g

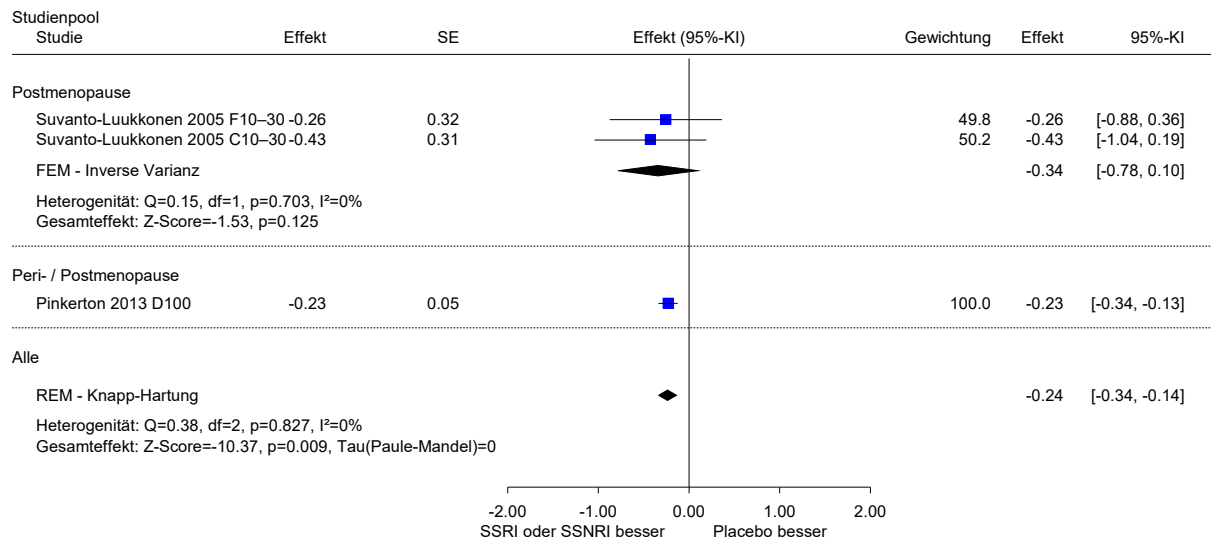


Abbildung 3: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, später Zeitpunkt (Interventionsende: 9–12 Monate) – Effektmaß: Hedges' g

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome

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

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	I; C	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Keine Mindestschwere depressiver Symptome^c									
Postmenopause									
BDI, BDI-II [Skalenbereich: 0–63] – Interventionsdauer: 1,5–3 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 4)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [21,23]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	190; 100	–1,39 [–3,45; 0,68]	–0,16 [–0,49; 0,17]	moderat
BDI [Skalenbereich: 0–63] – Interventionsende: 9 Monate [später Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 5)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [23]	sehr schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	64; 30	–3,68 [–6,58; –0,77]	– ^f	niedrig
Alle Phasen									
Schwere der Depression^g – Interventionsdauer: 1,5–3 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 4)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 4 [21,23,34,56]	schwer-wiegend ^h	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	320; 256	– ⁱ	–0,17 [–0,40; 0,06]	moderat

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

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Mindestschwere depressiver Symptome ^{c, j}									
Perimenopause									
HAM-D [Skalenbereich: 0–51] – Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 6)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [31,40]	nicht schwerwiegend ^k	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	149; 107	–3,35 [–5,04; –1,67]	– ^f	hoch
Postmenopause									
HAM-D [Skalenbereich: 0–51] – Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [40]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	163; 88	–3,27 [–5,07; –1,47]	– ^f	hoch
Alle Phasen									
HAM-D [Skalenbereich: 0–51] – Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 6)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 3 [31,40,42]	nicht schwerwiegend ^l	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	522; 396	–3,34 [–4,91; –1,76]	– ^f	hoch

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

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit 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. getrennte Berechnungen aufgrund bedeutsamer Heterogenität im Gesamtstudienpool (Alle Phasen): $p = 0,010$; $I^2 = 55,6\%$ (nicht dargestellt) d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in beiden Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig. e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war deutlich verletzt und damit nicht adäquat. f. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. g. BDI [Skalenbereich: 0–63]: Davari Tanha 2016, Suvanto-Luukkonen 2005; BDI-II [Skalenbereich: 0–63]: Stearns 2003; PHQ-9 [Skalenbereich: 0–27]: MsFLASH 03 h. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig. i. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Instrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist. j. Clayton 2013: MADRS-Score ≥ 25, Kornstein 2010: MADRS-Score ≥ 22, Liu 2004: HAM-D-Score ≥ 16 (siehe Tabelle 6) k. Es lag 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurde. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. l. Es lag 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurde. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 2 Studien unklar. 1 Studie war nicht verblindet. BDI: Beck-Depressions-Inventar; C: Vergleichsgruppe; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer									

SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung
Depressive Symptome, früher Zeitpunkt, Hedges' g

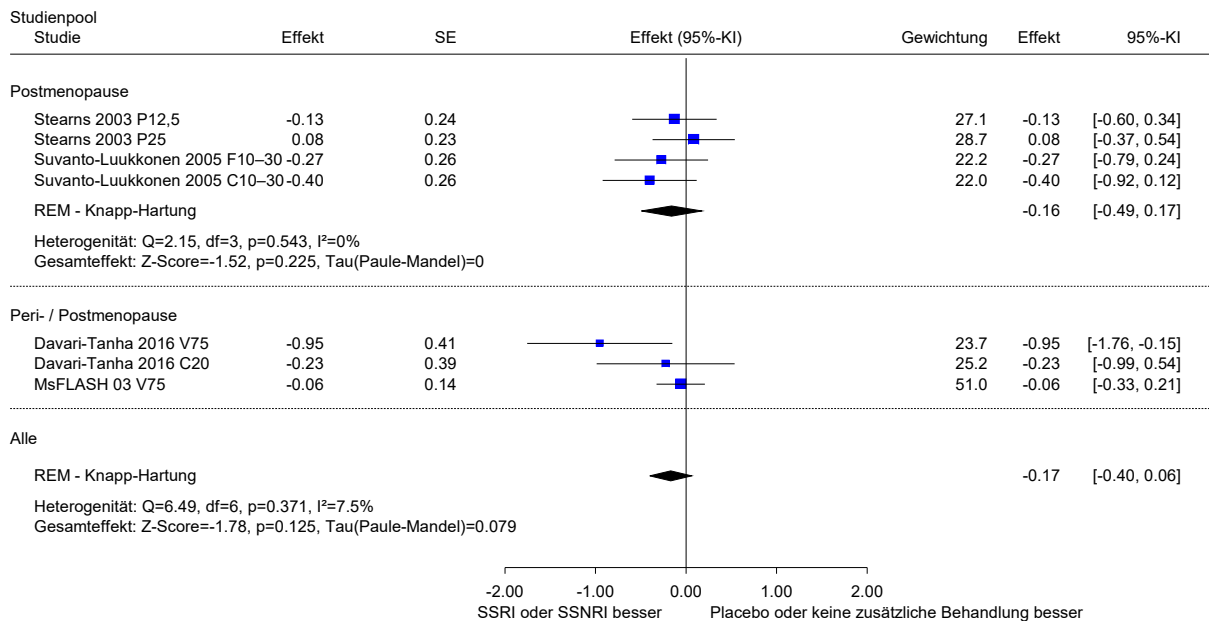


Abbildung 4: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome – Studienpool: keine Mindestschwere depressiver Symptome, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsdauer: 1,5–3 Monate) – Effektmaß: Hedges' g

SSRI vs. Placebo
Depressive Symptome, später Zeitpunkt, MWD

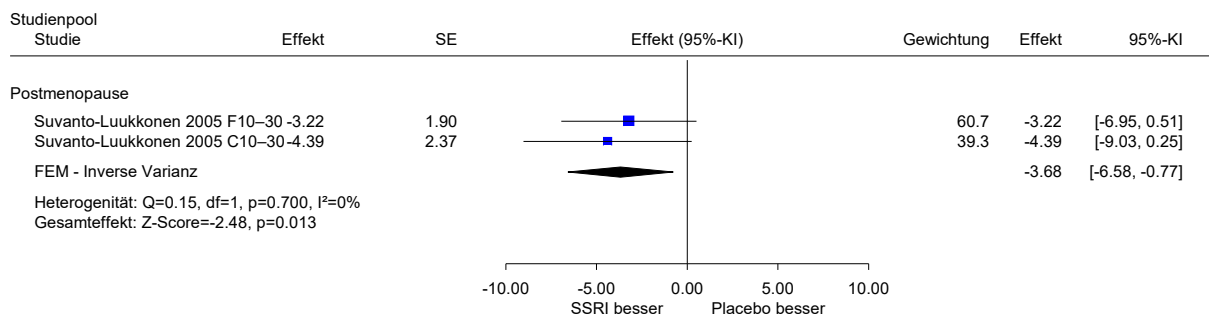


Abbildung 5: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome – Studienpool: keine Mindestschwere depressiver Symptome, SSRI vs. Placebo, später Zeitpunkt (Interventionsende: 9 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung
Depressive Symptome, früher Zeitpunkt, MWD

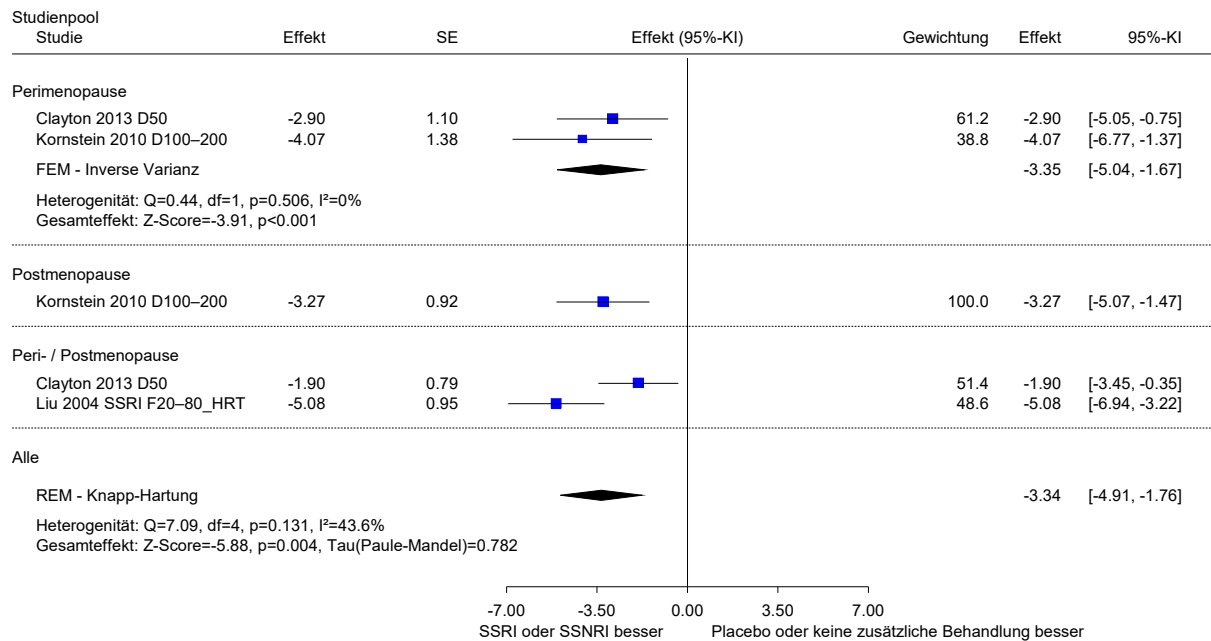


Abbildung 6: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt depressive Symptome – Studienpool: Mindestschwere depressiver Symptome, SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung, früher Zeitpunkt (Interventionsende: 2 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Angst

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Angst (stetige Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	I; C	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Keine Mindestschwere depressiver Symptome^c									
Postmenopause									
BAI-II [Skalenbereich: 0–63] – Interventionsende: 1,5 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 7)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [21]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	104; 56	–0,32 [–1,67; 1,02]	–0,08 [–0,40; 0,25]	moderat
Alle Phasen									
Schwere der Angstzustände^e – Interventionsende: 1,5–2 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 7)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [21,56]	nicht schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	194; 195	– ^g	–0,05 [–0,26; 0,15]	hoch
Mindestschwere depressiver Symptome^{c, h}									
Peri- / Postmenopause									
HAM-A [Skalenbereich: 0–56] – Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [41]	schwer-wiegend ⁱ	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	158; 81	–2,73 [–4,22; –1,24]	– ^j	moderat

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Angst (stetige Daten) (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit 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. getrennte Berechnungen aufgrund bedeutsamer Heterogenität zwischen den beiden Studienpools (keine Mindestschwere depressiver Symptome und Mindestschwere depressiver Symptome zu Studienbeginn): p = 0,011; I ² = 84,4 % (nicht dargestellt)									
d. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Berichterstattung war nicht ergebnisunabhängig.									
e. BAI-II [Skalenbereich: 0–63]: Stearns 2003; GAD-7 [Skalenbereich: 0–21]: MsFLASH 03									
f. Es lag 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurde. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig.									
g. Nicht dargestellt, da die Berechnung einer MWD aufgrund von unterschiedlichen Instrumenten in den Studien nicht sinnvoll ist.									
h. Kornstein 2010: MADRS-Score ≥ 22 (siehe Tabelle 6)									
i. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.									
j. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant.									
BAI: Beck-Angst-Inventar; C: Vergleichsgruppe; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer									

SSRI oder SSNRI vs. Placebo
Angst, früher Zeitpunkt, Hedges' g

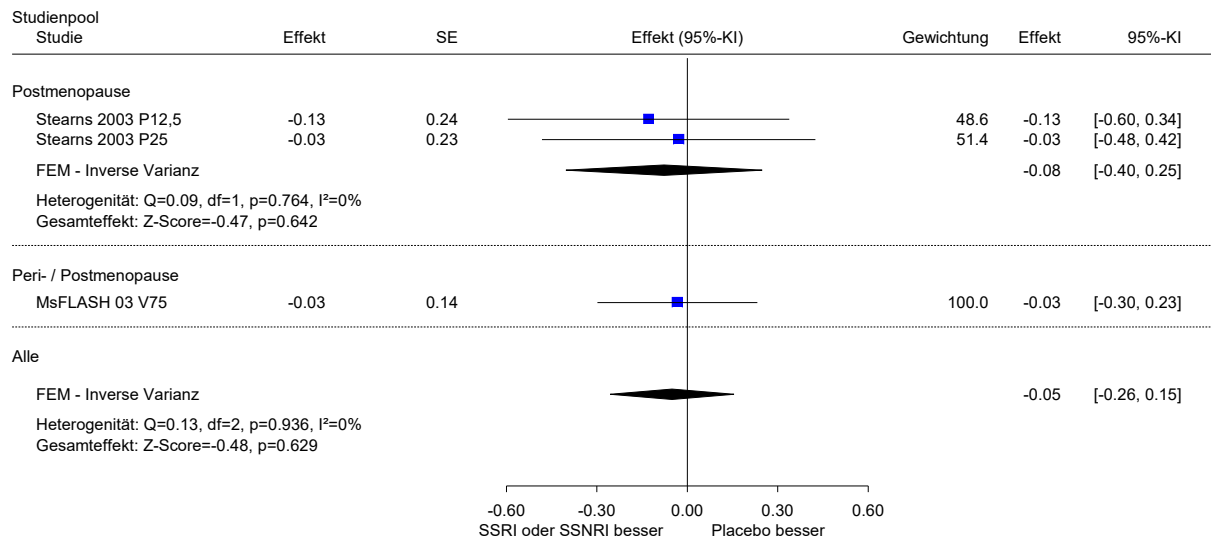


Abbildung 7: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt Angst – Studienpool: keine Mindestschwere depressiver Symptome, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsende: 1,5–2 Monate) – Effektmaß: Hedges' g

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	I; C	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Perimenopause									
PSQI [Skalenbereich: 0–21] – Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 8)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [45,57]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	35; 39	–0,76 [–1,61; 0,10]	–0,40 [–0,87; 0,06]	niedrig
Postmenopause									
PSQI [Skalenbereich: 0–21] – Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 8)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 2 [45,57]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	159; 201	–0,94 [–1,44; –0,45]	– ^e	moderat
Alle Phasen									
PSQI [Skalenbereich: 0–21] – Interventionsende: 1,5–2 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 8)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 4 [34,38,45,57]	schwer-wiegend ^f	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt ^g	nicht schwer-wiegend	279; 304	–0,97 [–1,68; –0,25]	– ^e	moderat

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen (stetige Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	I; C	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 Umsetzung des ITT-Prinzips war in 1 Studie unklar und die ergebnisunabhängige Berichterstattung war in beiden Studien unklar. d. 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. e. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant. f. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig. g. Der Anteil an potenziell fehlenden Ergebnissen aus 1 Registereintrag ohne veröffentlichte Ergebnisse liegt bei 19,4 % (siehe Tabelle 3). Aufgrund der Datenlage kann angenommen werden, dass diese nicht zu einer substantziellen Änderung der Effektschätzung führen würden. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer									

SSRI oder SSNRI vs. Placebo
Schlafstörungen, früher Zeitpunkt, MWD

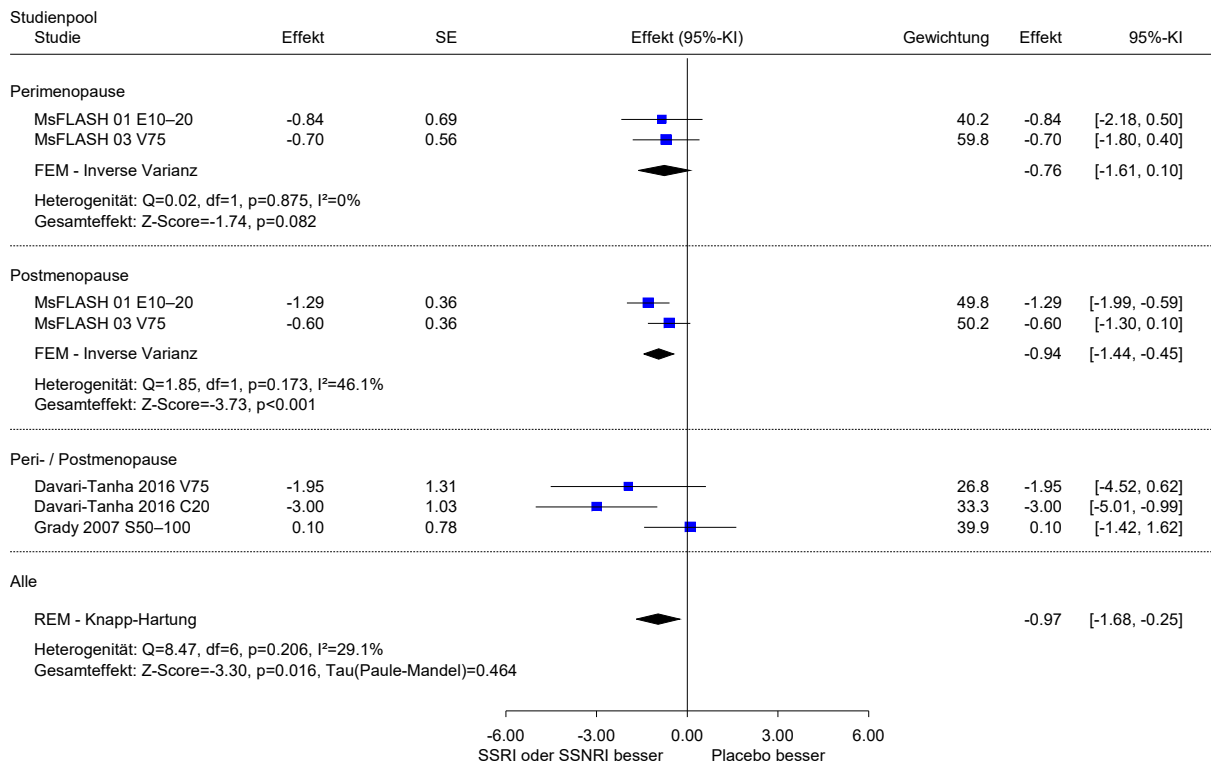


Abbildung 8: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt Schlafstörungen, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsende: 1,5–2 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI 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	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Postmenopause											
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Beobachtungsdauer: 1,5–9 Monate (Metaanalyse: Abbildung 9)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 8 [8,9,11,14,19,21,23]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	87 / 1033	41 / 929	4	1,85 [1,17; 2,93]	3 [1; 6]	moderat
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Beobachtungsdauer: 3–5,5 Monate (Metaanalyse: Abbildung 10)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 3 [11,17,18]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	sehr schwer-wiegend ^f	17 / 740	12 / 738	2	1,43 [0,26; 8,00]	1 [–2; 14]	sehr niedrig
Alle Phasen											
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse – Beobachtungsdauer: 1,5–12 Monate (Metaanalyse: Abbildung 9)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 18 [1,8,9,11,14,19,21,23,24,27,30,40,42,43,54,59,60,64]	nicht schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	646 / 4157	197 / 3092	5	2,18 [1,81; 2,63]	6 [4; 8]	hoch

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI 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	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Beobachtungsdauer: 1–12 Monate (Metaanalyse: Abbildung 10)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 13 [11,17,18,24,27,29,33,36,40,43,58,59,63]	nicht schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	73 / 3278	56 / 2842	1,1	1,18 [0,78; 1,79]	0,2 [-0,2; 0,9]	hoch
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 5 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 6 Studien unklar. 1 Studie war nicht verblindet und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. g. Es lag 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurde. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war in 8 Studien unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 9 Studien unklar. 2 Studien waren nicht verblindet und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig. h. Es lagen mehrere Studien mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurden. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 4 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 1 Studie nicht ergebnisunabhängig. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer											

SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, alle Zeitpunkte

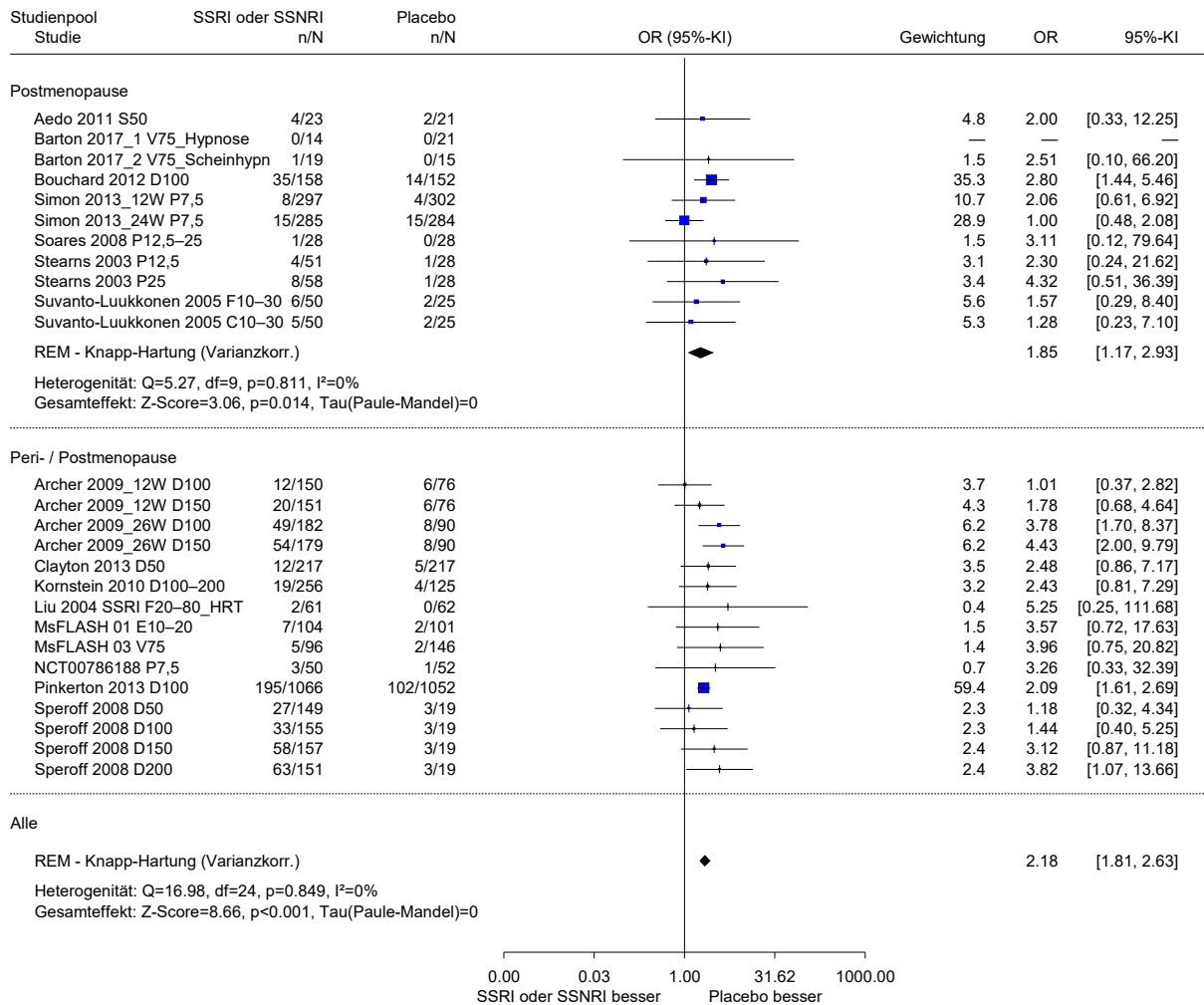


Abbildung 9: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung (Beobachtungsdauer: 1,5–12 Monate) – Effektmaß: Odds Ratio

SSRI oder SSNRI vs. Placebo
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, alle Zeitpunkte

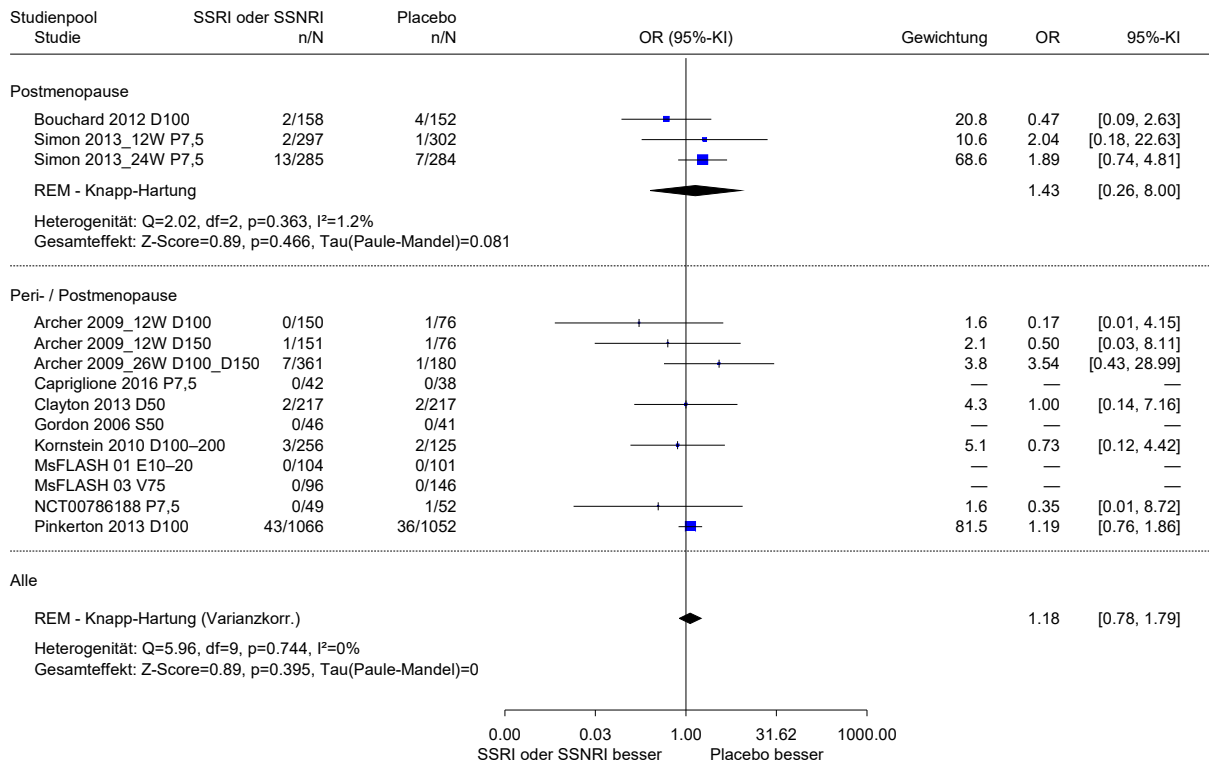


Abbildung 10: Metaanalyse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse – schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, SSRI oder SSNRI vs. Placebo (Beobachtungsdauer: 1–12 Monate) – Effektmaß: Odds Ratio

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

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	I; C	MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Perimenopause									
Anzahl Hitzewallungen pro Tag – Interventionsende: 2 Monate [früher Zeitpunkt]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [54]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	14; 20	-1,34 [-4,64; 1,96]	-0,28 [-0,97; 0,41]	niedrig
Postmenopause									
Anzahl Hitzewallungen pro Tag – Interventionsdauer: 1,5–3 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 11)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 4 [19,21,23,54]	schwer-wiegend ^e	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	285; 285	-1,59 [-2,41; -0,77]	- ^f	moderat
Anzahl moderat–schwerer Hitzewallungen pro Tag – Interventionsdauer: 3 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 12)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 3 [11,17,18]	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	schwer-wiegend ^d	722; 739	-0,76 [-2,52; 1,00]	-0,17 [-0,51; 0,18]	niedrig
Anzahl moderat–schwerer Hitzewallungen pro Tag – Interventionsende: 5,5 Monate [später Zeitpunkt]									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 1 [14]	schwer-wiegend ^h	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	235; 218	-1,70 [-2,88; -0,52]	- ^f	moderat

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ^a
Studien-design; N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit		MWD [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Alle Phasen									
Anzahl Hitzewallungen pro Tag – Interventionsdauer: 1–3 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 11)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 10 [19,21,2 3,24,27, 36,38,43 ,54,64]	schwer-wiegend ⁱ	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	1622; 891	–1,43 [–1,82; –1,03]	– ^f	moderat
Anzahl moderat–schwerer Hitzewallungen pro Tag – Interventionsdauer: 2–4 Monate [früher Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 12)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 9 [11,17,1 8,24,27, 29,59,63 ,64]	schwer-wiegend ^j	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	2132; 1414	–1,29 [–1,71; –0,86]	– ^f	moderat
Anzahl moderat–schwerer Hitzewallungen pro Tag – Interventionsdauer: 5,5–6 Monate [später Zeitpunkt] (Metaanalyse: Abbildung 13)									
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.									
RCT; 3 [14,27,6 3]	sehr schwer-wiegend ^k	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	keiner entdeckt	nicht schwer-wiegend	590; 480	–1,60 [–2,44; –0,76]	– ^f	niedrig

Tabelle 14: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) (stetige Daten) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz						Anzahl der Personen I; C	Effekt		Vertrauenswürdigkeit 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. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.									
d. 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.									
e. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 2 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 2 Studien nicht ergebnisunabhängig.									
f. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da MWD signifikant.									
g. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 1 Studie unklar. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt.									
h. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat umgesetzt.									
i. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 8 Studien nicht adäquat umgesetzt und die Berichterstattung war in 3 Studien nicht ergebnisunabhängig.									
j. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 3 Studien unklar. Das ITT-Prinzip war in 4 Studien nicht adäquat umgesetzt.									
k. Das ITT-Prinzip war in 1 Studie nicht adäquat umgesetzt und die Umsetzung des ITT-Prinzips war in 2 Studien deutlich verletzt und damit nicht adäquat.									
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer									

SSRI oder SSNRI vs. Placebo
Anzahl Hitzewallungen pro Tag, früher Zeitpunkt, MWD

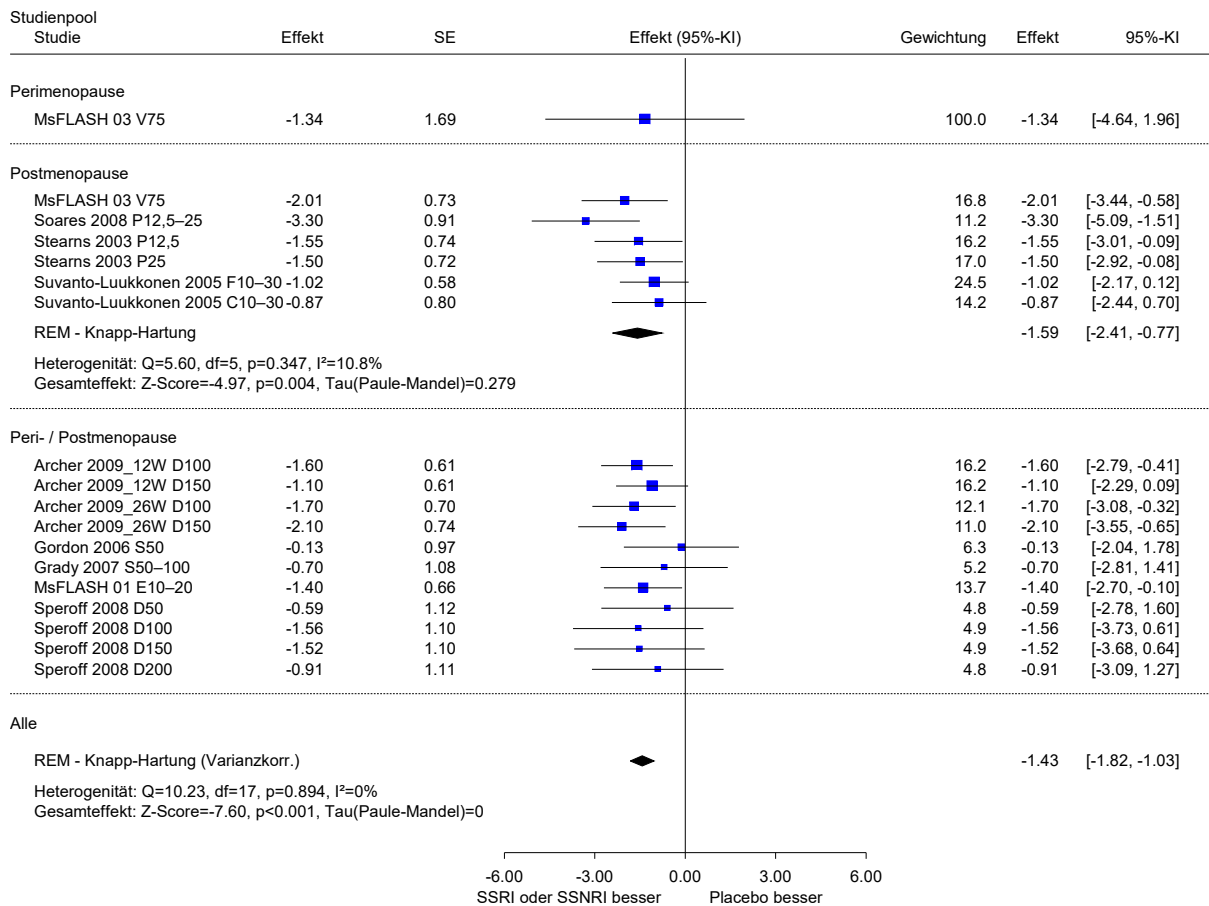


Abbildung 11: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl Hitzewallungen pro Tag, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsdauer: 1–3 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

SSRI oder SSNRI vs. Placebo

Anzahl moderat-schwerer Hitzewallungen pro Tag, früher Zeitpunkt, MWD

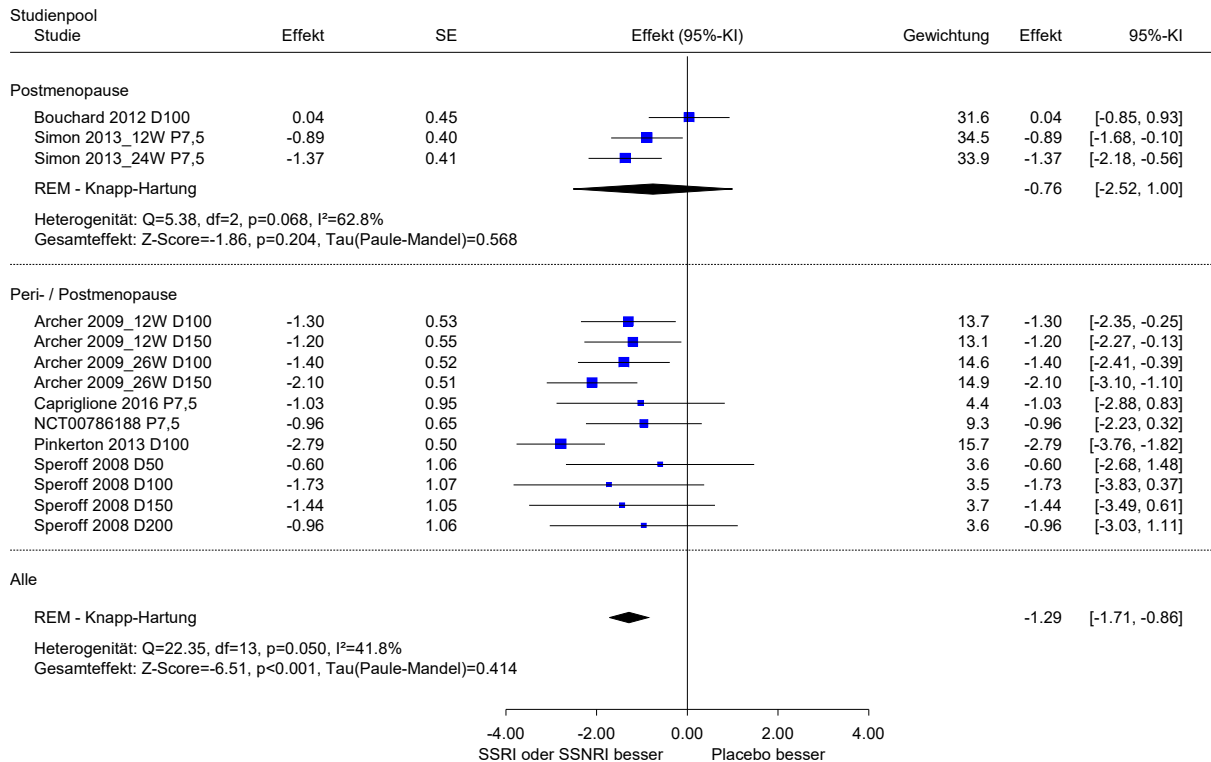


Abbildung 12: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl moderat–schwerer Hitzewallungen pro Tag, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, früher Zeitpunkt (Interventionsdauer: 2–4 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

SSRI oder SSNRI vs. Placebo

Anzahl moderat-schwerer Hitzewallungen pro Tag, später Zeitpunkt, MWD

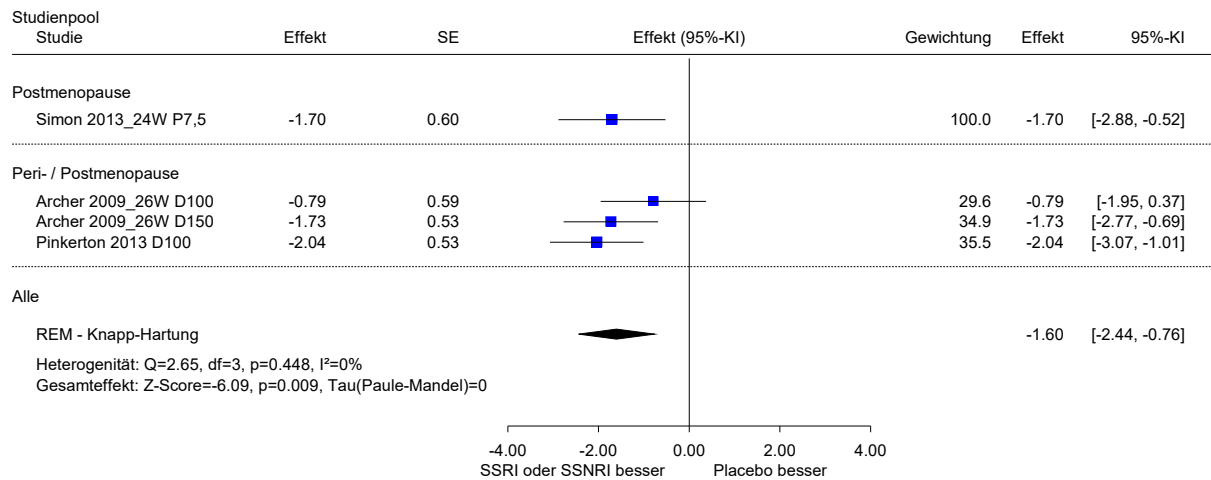


Abbildung 13: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) – Anzahl moderat–schwerer Hitzewallungen pro Tag, SSRI oder SSNRI vs. Placebo, später Zeitpunkt (Interventionsdauer: 5,5–6 Monate) – Effektmaß: Mittelwertdifferenz

5.4.7 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Palpitationen

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Palpitationen (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	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Perimenopause											
Unerwünschtes Ereignis Palpitationen – Beobachtungsdauer: 2 Monate											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 1 [32]	nicht schwerwiegend	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^d	6 / 87	1 / 37	3	2,67 [0,31; 22,96]	4 [-8; 12]	niedrig
Postmenopause											
Unerwünschtes Ereignis Palpitation(en) ^e – Beobachtungsdauer: 2–9 Monate (Metaanalyse: Abbildung 14)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 3 [11,23,32]	nicht schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	sehr schwerwiegend ^d	18 / 427	11 / 290	4	1,37 [0,43; 4,32]	1 [-2; 11]	niedrig
Alle Phasen											
Unerwünschtes Ereignis Palpitation(en) ^e – Beobachtungsdauer: 2–12 Monate (Metaanalyse: Abbildung 14)											
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Prüfinterventionsgruppe.											
RCT; 6 [11,17,18,23,32,63]	nicht schwerwiegend ^g	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keiner entdeckt	nicht schwerwiegend	62 / 2166	47 / 1969	3	1,18 [0,73; 1,89]	1 [-1; 2]	hoch

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo für den wichtigen Endpunkt Palpitationen (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	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit				OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
						[I]	[C]				
a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) Risiko der Vergleichsgruppen der berücksichtigte(n) Studie(n) (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. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden. e. In Suvanto-Luukkonen 2005 wird der Abbruch wegen Palpitation berichtet. f. Es lag 1 Studie mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurde. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 2 Studien unklar. g. Es lagen mehrere Studien mit nicht schwerwiegenden Studienlimitationen vor, die als zentral für die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit angesehen wurden. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren in 2 Studien unklar. C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz; SSNRI: selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer											

SSRI oder SSNRI vs. Placebo
Palpitationen, alle Zeitpunkte

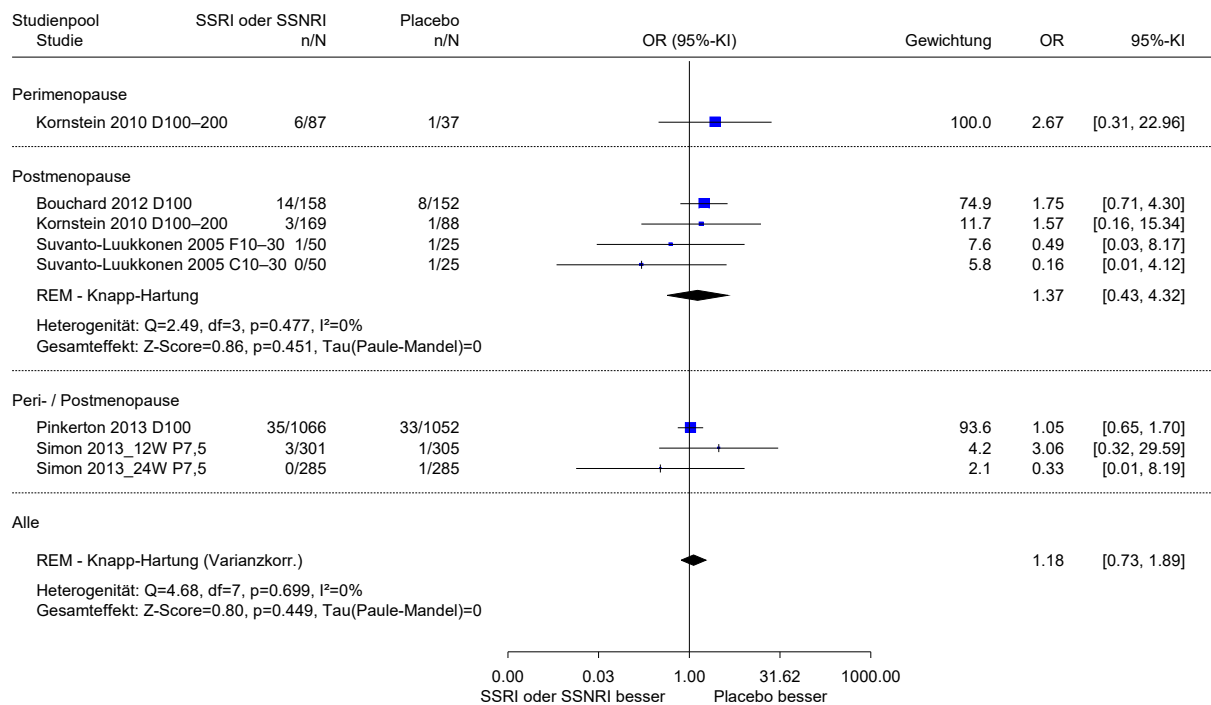


Abbildung 14: Metaanalyse zum wichtigen Endpunkt Palpitationen, SSRI oder SSNRI vs. Placebo (Beobachtungsdauer: 2–12 Monate) – Effektmaß: Odds Ratio

6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die untersuchte Fragestellung bezüglich der Effekte einer Behandlung mit einem SSRI oder einem SSNRI im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung bei symptomatischen Frauen in der Peri- / Postmenopause ohne onkologische Erkrankungen wurden insgesamt 28 Studien identifiziert. Von diesen waren in 23 Studien verwertbare Daten zu 5 kritischen und 2 wichtigen Endpunkten enthalten. Für den wichtigen Endpunkt Burn-out-Syndrom wurden in keiner Studie Daten berichtet. Zu den Wirkstoffen Duloxetin, Fluvoxamin und Milnacipran wurden keine Studien eingeschlossen.

Für den kritischen Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden insgesamt 15 RCTs identifiziert. Bezogen auf die subjektive Beeinträchtigung im täglichen Leben durch typische Symptome des Klimakteriums zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (6 RCTs; Vergleich: SSRI oder SSNRI vs. Placebo, Interventionsdauer: 2–3 Monate) sowie bei hoher Vertrauenswürdigkeit in der gemeinsamen Analyse über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg (15 RCTs, Vergleich: SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung, Interventionsdauer: 1,5–3 Monate) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Prüfintervention zu einem frühen Messzeitpunkt. Bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Perimenopause (2 RCTs) zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den Vergleich SSNRI vs. Placebo zu einem frühen Messzeitpunkt (Interventionsende: 2 Monate). Zu einem späten Messzeitpunkt zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg (2 RCTs, Interventionsende: 9–12 Monate) ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einem SSRI oder einem SSNRI gegenüber der Behandlung mit Placebo. Bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (1 RCT) lag bei sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für den Vergleich SSRI vs. Placebo zu einem späten Messzeitpunkt vor (Interventionsende: 9 Monate).

Für den kritischen Endpunkt depressive Symptome wurden insgesamt 7 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Depression zeigte sich in der Teilpopulation der Frauen in der Postmenopause *ohne* Mindestschwere depressiver Symptome zu Studienbeginn (4 RCTs) bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit einem SSRI gegenüber der Behandlung mit Placebo zu einem späten Messzeitpunkt (1 RCT, Interventionsende: 9 Monate). Zu einem frühen Messzeitpunkt (Interventionsdauer: 1,5–3 Monate) lagen bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz weder bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (2 RCTs, Vergleich: SSRI vs. Placebo) noch in der gemeinsamen Analyse über alle Phasen des Klimakteriums

hinweg (4 RCTs, Vergleich: SSRI oder SSNRI vs. Placebo) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen vor. In der Teilpopulation der Frauen *mit* einer Mindestschwere depressiver Symptome zu Studienbeginn (3 RCTs) zeigten sich bei hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz in allen Analysen (Perimenopause: 2 RCTs; Postmenopause: 1 RCT; Vergleich: jeweils SSNRI vs. Placebo; alle Phasen: 3 RCTs, Vergleich: SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung) statistisch signifikante Vorteile für die Prüfintervention zu einem frühen Messzeitpunkt (Interventionsende: 2 Monate).

Für den kritischen Endpunkt Angst wurden insgesamt 3 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Schwere der Angstzustände zeigten sich für die Teilpopulation der Frauen *ohne* Mindestschwere depressiver Symptome zu Studienbeginn (2 RCTs) bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (1 RCT, Vergleich: SSRI vs. Placebo; Interventionsende: 1,5 Monate) sowie bei hoher Vertrauenswürdigkeit in der gemeinsamen Analyse über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg (2 RCTs, Vergleich: SSRI oder SSNRI vs. Placebo; Interventionsende: 1,5–2 Monate) keine statistisch signifikanten Unterschiede zu einem frühen Messzeitpunkt. In der Teilpopulation der Frauen *mit* einer Mindestschwere depressiver Symptome zu Studienbeginn (hier: Peri- / Postmenopause) zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit einem SSNRI gegenüber der Behandlung mit Placebo zu einem frühen Messzeitpunkt (1 RCT, Interventionsende: 2 Monate).

Für den kritischen Endpunkt Schlafstörungen wurden insgesamt 4 RCTs identifiziert. Bezogen auf die subjektive Schlafqualität zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einem SSRI oder einem SSNRI gegenüber der Behandlung mit Placebo zu einem frühen Messzeitpunkt bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (2 RCTs, Interventionsende: 2 Monate) und in der gemeinsamen Analyse über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg (4 RCTs). Bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Perimenopause (2 RCTs, Interventionsende: 2 Monate) zeigte sich bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo zu einem frühen Messzeitpunkt (Interventionsende: 1,5–2 Monate).

Für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden insgesamt 20 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Operationalisierung Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (8 RCTs, Vergleich: SSRI oder SSNRI vs. Placebo, Beobachtungsdauer: 1,5–9 Monate) und in der gemeinsamen Analyse über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg (18 RCTs, Vergleich: SSRI oder SSNRI vs. Placebo oder keine zusätzliche Behandlung, Beobachtungsdauer: 1,5–12 Monate) ein statistisch signifikanter Nachteil für die

Prüfintervention. Bezogen auf das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigten sich bei sehr niedriger bzw. hoher Vertrauenswürdigkeit der Evidenz keine signifikanten Unterschiede für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (3 RCTs Beobachtungsdauer: 3–5,5 Monate) bzw. in der gemeinsamen Analyse über alle Phasen des Klimakteriums hinweg (13 RCTs, Beobachtungsdauer: 1–12 Monate).

Für den wichtigen Endpunkt vasomotorische Beschwerden (z. B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche) wurden insgesamt 16 RCTs identifiziert. Bezogen auf die Anzahl der Hitzewallungen pro Tag zeigte sich bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einem SSRI oder SSNRI gegenüber der Behandlung mit Placebo zu einem frühen Messzeitpunkt bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause (4 RCTs, Interventionsdauer: 1,5–3 Monate) und in der gemeinsamen Analyse über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg (10 RCTs, Interventionsdauer: 1–3 Monate). Für Frauen in der Perimenopause (1 RCT, Interventionsdauer: 2 Monate) lag bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich SSNRI vs. Placebo vor. Bezogen auf die Anzahl moderater und schwerer Hitzewallungen pro Tag zeigte sich bei moderater bzw. niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einem SSRI oder SSNRI gegenüber der Behandlung mit Placebo zu einem frühen (9 RCTs, Interventionsdauer: 2–4 Monate) bzw. auch zu einem späten (3 RCTs, Interventionsdauer: 5,5–6 Monate) Messzeitpunkt in der gemeinsamen Analyse über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg. Bei Beschränkung der Analyse auf Frauen in der Postmenopause lag bei moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit einem SSRI gegenüber der Behandlung mit Placebo zu einem späten Messzeitpunkt (1 RCT, Interventionsdauer: 5,5 Monate) vor, während für den frühen Messzeitpunkt (3 RCTs, Interventionsdauer: 3 Monate) bei niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz kein statistisch signifikanter Unterschied für den Vergleich SSRI oder SSNRI vs. Placebo vorlag.

Für den wichtigen Endpunkt Palpitationen wurden insgesamt 6 RCTs identifiziert. Bezogen auf das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Palpitation(en) lagen bei hoher bzw. niedriger Vertrauenswürdigkeit der Evidenz keine statistisch signifikanten Unterschiede vor (Perimenopause: 1 RCT, Vergleich: SSNRI vs. Placebo, Beobachtungsdauer: 2 Monate; Postmenopause 3 RCTs; alle Phasen: 6 RCTs, Vergleich: jeweils SSRI oder SSNRI vs. Placebo, Beobachtungsdauer: 2–9 bzw. 2–12 Monate).

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

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 auch 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. Studien, bei denen anhand der Angaben zur Zeit seit letzter Blutung geschätzt werden konnte, dass bei mehr als 80 % der Stichprobe die letzte Regelblutung > 12 Monate zurücklag und / oder eine iatrogene Menopause vorlag, wurden der Phase Postmenopause zugeordnet.

In 2 Studien (Capriglione 2016, Davari-Tanha 2016) war das Vorliegen von Symptomen des Klimakteriums kein Einschlusskriterium, allerdings konnte über die vorliegenden Daten in den Publikationen abgeleitet werden, dass die eingeschlossenen Frauen symptomatisch waren. In 3 Studien (Clayton 2013, Kornstein 2010 und Liu 2004) wurden Frauen mit einer Mindestschwere depressiver Symptome eingeschlossen, ohne dass Angaben zu vasomotorischen Beschwerden als Einschlusskriterium vorlagen.

Lediglich aus 4 der 23 berücksichtigten RCTs lagen Daten zu späteren Auswertungszeitpunkten vor: Archer 2009 (26W) (Interventionsdauer: 6 Monate), Pinkerton 2013 (12 Monate), Simon 2013 (24W) (5,5 Monate) und Suvanto-Luukkonen 2005 (9 Monate). Problematisch ist zudem, dass bei den wenigen verfügbaren Ergebnissen für spätere Auswertungszeitpunkte wiederholt ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden ist.

Die Ergebnisse der 3 RCTs, in denen der Vergleich nicht auf SSRI oder SSNRI vs. Placebo beschränkt war (Barton 2017: zusätzlich Hypnose bzw. Scheinhypnose in beiden Gruppen, Kalay 2007 [in 1 von 2 relevanten Vergleichen]: zusätzlich Hormonersatztherapie [HRT] in beiden Gruppen, Liu 2004: HRT in beiden Gruppen), stehen den Gesamtergebnissen nicht entgegen.

Zu den kritischen Endpunkten depressive Symptome und Angst erfolgten aufgrund bedeutsamer Heterogenität im Gesamtstudienpool bzw. Heterogenität zwischen den beiden Studienpools getrennte Berechnungen: keine Mindestschwere depressiver Symptome und Mindestschwere depressiver Symptome zu Studienbeginn. Die Prüfinerventionen in den Studien, in denen als Einschlusskriterium ein Fragebogen-Cut-off-Wert hinsichtlich einer Mindestschwere depressiver Symptome festgelegt wurde (Clayton 2013, Kornstein 2010 und Liu 2004), sind dahin gehend nicht als Off-Label-Einsatz von SSRI oder SSNRI für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden einzuordnen.

Nur wenige Studien berichteten Daten allein für Frauen in der Perimenopause. Bei Studien, die dem Studienpool „Peri- / Postmenopause“ zugeordnet wurden, ging weder aus den Einschlusskriterien noch aus den Charakteristika der Studienpopulationen hervor, wie groß der Anteil an Frauen in der Peri- oder Postmenopause war. Bei der Ergebnisinterpretation sollte beachtet werden, dass die gemeinsamen Analysen über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg („Alle Phasen“) durch die Hinzunahme von jeweilig vorliegenden Daten aus dem Studienpool „Perimenopause“ bzw. „Postmenopause“ beeinflusst sind: In den Fällen, in denen keine oder nur wenige Daten allein für Frauen in der Perimenopause vorliegen, bleibt unklar, ob die Effekte der gemeinsamen Analysen über alle betrachteten Phasen des Klimakteriums hinweg auch für Frauen in der Perimenopause erwartbar wären. Dies gilt analog in Fällen, in denen keine oder nur wenige Daten allein für Frauen in der Postmenopause vorliegen.

In den Studien Simon 2013 (12W), Simon 2013 (24W), Soares 2008 und Stearns 2003 wurden Run-in-Phasen durchgeführt, um potenzielle Placeboresponder hinsichtlich vasomotorischer Beschwerden auszuschließen. Studienübergreifend war eine Reduktion vasomotorischer Beschwerden (z. B. Anzahl moderater und schwerer Hitzewallungen pro Tag) auch in Vergleichsgruppen sichtbar. Beispielsweise zeigten sich nach 3 Monaten Interventionsdauer durchschnittliche Veränderungen in der Interventions- bzw. Vergleichsgruppe von:

- Simon 2013 (12W): –6,22 bei 11,79 zu Baseline vs. –5,33 bei 11,65 zu Baseline [17],
- Simon 2013 (24W): –5,31 bei 10,83 zu Baseline vs. –3,94 bei 10,90 zu Baseline [18],
- Pinkerton 2013: –7,31 bei 11,7 zu Baseline vs. –4,52 bei 11,9 zu Baseline [60,63].

Den statistisch signifikanten Vorteilen einer Behandlung mit einem SSRI oder einem SSNRI im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo oder keiner zusätzlichen Behandlung (siehe Abschnitt 6.1) stehen statistisch signifikante Nachteile für Frauen in der Postmenopause und über alle Phasen des Klimakteriums hinweg in Bezug auf den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, operationalisiert als Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, gegenüber.

SSRIs und SSNRIs sind laut Fach- und Gebrauchsinformation sowie Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie in Deutschland [68] nicht für die Behandlung peri- und postmenopausaler Beschwerden zugelassen. Die Evidenzdarstellung erfolgte auf expliziten Wunsch der Leitliniengruppe.

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. Aedo S, Cavada G, Campodonico I et al. Sertraline improves the somatic and psychological symptoms of the climacteric syndrome. Climacteric 2011; 14(5): 590-595. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.568645>.
9. Barton DL, Schroeder KCF, Banerjee T et al. Efficacy of a biobehavioral intervention for hot flashes: a randomized controlled pilot study. Menopause 2017; 24(7): 774-782. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000837>.
10. Mayo Clinic. Venlafaxine and Hypnosis or Focused Attention In Treating Patients With Hot Flashes [online]. 2016 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01000623>.
11. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ et al. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. Climacteric 2012; 15(1): 12-20. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.586445>.

12. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating DVS-233 SR for Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause [online]. 2007 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00195546>.
13. Kalay AE, Demir B, Haberal A et al. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. Menopause 2007; 14(2): 223-229. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000243571.55699.4a>.
14. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. Menopause 2013; 20(10): 1027-1035. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a66aa7>.
15. Portman DJ, Kaunitz AM, Kazempour K et al. Effects of low-dose paroxetine 7.5 mg on weight and sexual function during treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. Menopause 2014; 21(10): 1082-1090. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000210>.
16. Pinkerton JV, Joffe H, Kazempour K et al. Low-dose paroxetine (7.5 mg) improves sleep in women with vasomotor symptoms associated with menopause. Menopause 2015; 22(1): 50-58. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000311>.
17. Noven Therapeutics. Efficacy/Safety Study of Brisdelle (Formerly Known as Mesafem) in the Treatment of Vasomotor Symptoms (VMS) (N30-003) [online]. 2015 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01361308>.
18. Noven Therapeutics. 24-Week Efficacy & Safety Study of Brisdelle (Formerly Known as Mesafem) in the Treatment of Vasomotor Symptoms [online]. 2015 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01101841>.
19. Soares CN, Joffe H, Viguera AC et al. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation. Am J Med 2008; 121(2): 159-162.e1. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.10.007>.
20. Massachusetts General Hospital. Study of Paxil Use in Menopausal Women [online]. 2010 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00225914>.
21. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289(21): 2827-2834. <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.2827>.
22. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. J Clin Oncol 2009; 27(17): 2831-2837. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.6253>.
23. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. Menopause 2005; 12(1): 18-26. <https://doi.org/10.1097/00042192-200512010-00006>.

24. Archer DF, Seidman L, Constantine GD et al. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2): 172.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.09.877>.
25. Cheng RJ, Dupont C, Archer DF et al. Effect of desvenlafaxine on mood and climacteric symptoms in menopausal women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Climacteric* 2013; 16(1): 17-27. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.672495>.
26. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study of the Safety and Efficacy of Desvenlafaxine Succinate for Vasomotor Symptoms in Postmenopausal Women [online]. 2007 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00369434>.
27. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD et al. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(3): 238.e1-238.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.10.057>.
28. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating DVS-233 SR to Treat Vasomotor Systems Associated With Menopause [online]. 2006 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00256685>.
29. Capriglione S, Plotti F, Montera R et al. Role of paroxetine in the management of hot flashes in gynecological cancer survivors: Results of the first randomized single-center controlled trial. *Gynecol Oncol* 2016; 143(3): 584-588. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.10.006>.
30. Clayton AH, Kornstein SG, Dunlop BW et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/d in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(10): 1010-1017. <https://doi.org/10.4088/JCP.12m08065>.
31. Kornstein SG, Clayton A, Bao W, Guico-Pabia CJ. Post hoc analysis of the efficacy and safety of desvenlafaxine 50 mg/day in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause* 2014; 21(8): 799-806. <https://doi.org/10.1097/gme.000000000000178>.
32. Kornstein SG, Clayton AH, Bao W, Guico-Pabia CJ. A pooled analysis of the efficacy of desvenlafaxine for the treatment of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health* 2015; 24(4): 281-290. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4900>.

33. Pfizer. Study Evaluating Desvenlafaxine Succinate Sustained-Release (DVS SR) In The Treatment Of Peri- And Postmenopausal Women With Major Depressive Disorder (DVS 3364) [online]. 2012 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01121484>.
34. Davari-Tanha F, Soleymani-Farsani M, Asadi M et al. Comparison of citalopram and venlafaxine's role in treating sleep disturbances in menopausal women, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gynecol Obstet 2016; 293(5): 1007-1013. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3900-1>.
35. Deputy research of Tehran university of Medical Sciences. Comparison between venlafaxine and citaloperam in menopausal women with sleep disorder [online]. [Zugriff: 01.08.2024]. URL: <https://irct.behdasht.gov.ir/trial/2332>.
36. Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. Menopause 2006; 13(4): 568-575. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000196595.82452.ca>.
37. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. Menopause 2007; 14(5): 841-845. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802e7f22>.
38. Grady D, Cohen B, Tice J et al. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007; 109(4): 823-830. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000258278.73505.fa>.
39. University of California, San Francisco. Flushes and Sertraline Trial [online]. 2006 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00283192>.
40. Kornstein SG, Jiang Q, Reddy S et al. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2010; 71(8): 1088-1096. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06018blu>.
41. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Desvenlafaxine Succinate Sustained Release (DVS SR) Versus Placebo in Peri- and Postmenopausal Women [online]. 2012 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00369343>.
42. Liu P, He FF, Bai WP et al. Menopausal depression: comparison of hormone replacement therapy and hormone replacement therapy plus fluoxetine. Chin Med J (Engl) 2004; 117(2): 189-194.
43. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305(3): 267-274. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.2016>.

44. Carpenter JS, Guthrie KA, Larson JC et al. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2012; 97(6): 1399-404.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.03.001>.
45. Ensrud KE, Joffe H, Guthrie KA et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2012; 19(8): 848-855. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182476099>.
46. LaCroix AZ, Freeman EW, Larson J et al. Effects of escitalopram on menopause-specific quality of life and pain in healthy menopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Maturitas* 2012; 73(4): 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.09.006>.
47. Reed SD, Guthrie KA, Joffe H et al. Sexual function in nondepressed women using escitalopram for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119(3): 527-538. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182475fa4>.
48. Newton KM, Carpenter JS, Guthrie KA et al. Methods for the design of vasomotor symptom trials: the menopausal strategies: finding lasting answers to symptoms and health network. *Menopause* 2014; 21(1): 45-58. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31829337a4>.
49. Freeman EW, Ensrud KE, Larson JC et al. Placebo improvement in pharmacologic treatment of menopausal hot flashes: time course, duration, and predictors. *Psychosom Med* 2015; 77(2): 167-175. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000143>.
50. Guthrie KA, LaCroix AZ, Ensrud KE et al. Pooled Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol* 2015; 126(2): 413-422. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000927>.
51. Guthrie KA, Larson JC, Ensrud KE et al. Effects of Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions on Insomnia Symptoms and Self-reported Sleep Quality in Women With Hot Flashes: A Pooled Analysis of Individual Participant Data From Four MsFLASH Trials. *Sleep* 2018; 41(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx190>.
52. Diem SJ, LaCroix AZ, Reed SD et al. Effects of pharmacologic and nonpharmacologic interventions on menopause-related quality of life: a pooled analysis of individual participant data from four MsFLASH trials. *Menopause* 2020; 27(10): 1126-1136. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001597>.
53. Fred Hutchinson Cancer Center. MsFLASH-01: Escitalopram for Menopausal Symptoms in Midlife Women [online]. 2013 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00894543>.

54. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174(7): 1058-1066.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.1891>.
55. Reed SD, Mitchell CM, Joffe H et al. Sexual function in women on estradiol or venlafaxine for hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 233-241.
<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000386>.
56. Caan B, LaCroix AZ, Joffe H et al. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause* 2015; 22(6): 607-615.
<https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000364>.
57. Ensrud KE, Guthrie KA, Hohensee C et al. Effects of estradiol and venlafaxine on insomnia symptoms and sleep quality in women with hot flashes. *Sleep* 2015; 38(1): 97-108.
<https://doi.org/10.5665/sleep.4332>.
58. Fred Hutchinson Cancer Center. MsFLASH-03: Comparative Efficacy of Low-Dose Estradiol and Venlafaxine XR for Treatment of Menopausal Symptoms [online]. 2014 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01418209>.
59. Noven Therapeutics. Eight-Week Efficacy & Safety Study of Brisdelle (Formerly Known as Mesafem) in the Treatment of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause [online]. 2015 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00786188>.
60. Pinkerton JV, Archer DF, Guico-Pabia CJ et al. Maintenance of the efficacy of desvenlafaxine in menopausal vasomotor symptoms: a 1-year randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20(1): 38-46. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e318274699f>.
61. Pinkerton JV, Constantine G, Hwang E, Cheng RF. Desvenlafaxine compared with placebo for treatment of menopausal vasomotor symptoms: a 12-week, multicenter, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Menopause* 2013; 20(1): 28-37.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31826421a8>.
62. Archer DF, Pinkerton JV, Guico-Pabia CJ et al. Cardiovascular, cerebrovascular, and hepatic safety of desvenlafaxine for 1 year in women with vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause* 2013; 20(1): 47-56.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182775fe9>.
63. Pfizer. Study Evaluating The Safety And Efficacy Of Desvenlafaxine Succinate For Vasomotor Symptoms In Menopausal Women [online]. 2011 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00683800>.

64. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 111(1): 77-87.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000297371.89129.b3>.
65. Wyrwich KW, Spratt DI, Gass M et al. Identifying meaningful differences in vasomotor symptoms among menopausal women. *Menopause* 2008; 15(4 Pt 1): 698-705.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31815f892d>.
66. Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating the Safety & Efficacy of DVS-223 SR for Relief of Vasomotor Symptoms Associated With Menopause [online]. 2007 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00421031>.
67. Rio de Janeiro State University. Hot Flash as a Marker of Cardiovascular Risk in Recent Postmenopause: Effects of Non-hormonal Treatments [online]. 2018 [Zugriff: 29.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03149419>.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2024 [Zugriff: 27.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-973/AM-RL-VI-Off-label-2024-12-31.pdf>.
69. 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.
70. 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. Azizi M, Khani S, Kamali M, Elyasi F. The Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors in the Treatment of Menopausal Hot Flashes: A Systematic Review of Clinical Trials. Iranian Journal of Medical Sciences 2022; 47(3): 173-193. <https://doi.org/10.30476/ijms.2020.87687.1817>.
2. Wu CK, Tseng PT, Wu MK et al. Antidepressants during and after Menopausal Transition: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sci Rep 2020; 10(1): 8026. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64910-8>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen

Nicht E1

1. Barton D, La Vasseur B, Loprinzi C et al. Venlafaxine for the control of hot flashes: results of a longitudinal continuation study. Oncol Nurs Forum 2002; 29(1): 33-40. <https://doi.org/10.1188/02.Onf.33-40>.
2. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. J Clin Oncol 2010; 28(20): 3278-3283. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.6379>.
3. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2011; 29(29): 3862-3868. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.33.1298>.
4. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. Oncologist 2007; 12(1): 124-135. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-1-124>.
5. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2000; 356(9247): 2059-2063. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03403-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03403-6).
6. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. J Clin Oncol 2002; 20(6): 1578-1583. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.20.6.1578>.
7. Nagata H, Nozaki M, Nakano H. Short-term combinational therapy of low-dose estrogen with selective serotonin re-uptake inhibitor (fluvoxamine) for oophorectomized women with hot flashes and depressive tendencies. J Obstet Gynaecol Res 2005; 31(2): 107-114. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2005.00254.x>.

8. Ouellet D, Bramson C, Roman D et al. Effects of three cytochrome P450 inhibitors, ketoconazole, fluconazole, and paroxetine, on the pharmacokinetics of lasofoxifene. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(1): 59-66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02709.x>.
9. Schneider LS, Small GW, Hamilton SH et al. Estrogen replacement and response to fluoxetine in a multicenter geriatric depression trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5(2): 97-106.
10. Stearns V, Slack R, Greep N et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(28): 6919-6930. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.10.081>.
11. Wu MF, Hilsenbeck SG, Tham YL et al. The efficacy of sertraline for controlling hot flashes in women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(2): 369-375. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0425-y>.

Nicht E3

1. Joffe H, Guthrie KA, Larson J et al. Relapse of vasomotor symptoms after discontinuation of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram: results from the menopause strategies: finding lasting answers for symptoms and health research network. *Menopause* 2013; 20(3): 261-268. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31826d3108>.

Nicht E4

1. Bondi M, Menozzi R, Bertolini M et al. Metabolic effects of fluoxetine in obese menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23(5): 280-286. <https://doi.org/10.1007/bf03343724>.
2. Diem SJ, Joffe H, Larson JC et al. Effects of escitalopram on markers of bone turnover: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): E1732-1737. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2288>.
3. Mitchell CM, Srinivasan S, Plantinga A et al. Associations between improvement in genitourinary symptoms of menopause and changes in the vaginal ecosystem. *Menopause* 2018; 25(5): 500-507. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001037>.
4. Urban RJ, Veldhuis JD. A selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine hydrochloride, modulates the pulsatile release of prolactin in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(1 Pt 1): 147-152. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90645-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90645-8).

Nicht E5

1. Medroxyprogesterone acetate better than venlafaxine at relieving hot flashes. *J Support Oncol* 2005; 3(4): 312.
2. Medroxyprogesterone acetate better than venlafaxine at relieving hot flashes. *Oncology report* 2005; (Fall): 127.

3. Venlafaxine for hot flushes? Pharm J 2000; 265(7128): 907.
4. Casper RF. Is paroxetine an effective treatment for hot flashes? Nature clinical practice endocrinology and metabolism 2006; 2(5): 250-251.
<https://doi.org/10.1038/ncpendmet0158>.
5. Crawford Faucher A. Escitalopram effective for reducing hot flashes in menopausal women. Am Fam Physician 2011; 84(11): 1293-1294.
6. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B. Escitalopram may reduce hot flashes in healthy menopausal women. Brown university geriatric psychopharmacology update 2011; 15(4): 4-5.
7. Generali J, Cada DJ. Venlafaxine: hot flashes. Hosp Pharm 2001; 36(8): 870-877.
8. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA et al. Newer antidepressants for hot flashes--should their efficacy still be up for debate? Menopause 2009; 16(1): 184-187.
<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31817dfd2b>.
9. Lotke P, Garcia F. Paroxetine controlled release was effective and tolerable for treating menopausal hot flash symptoms in women. Evid Based Med 2004; 9(1): 23.
10. Plouffe L Jr, Trott EA, Largoza M, Hansen KA. An open trial of sertraline for menopausal hot flushes: potential involvement of serotonin in vasomotor instability. Del Med J 1997; 69(9): 481-482.
11. Sloan JA. Paroxetine reduced the frequency and severity of hot flushes in some postmenopausal women. Evidence based obstetrics & gynecology 2004; 6(2): 93-94.
12. Tong IL. Treatment of menopausal hot flashes. Med Health R I 2008; 91(3): 73-76.

Nicht E6

1. Akhavan S, Zandvakili F, Arab M et al. Comparison of the therapeutic effects of fluoxetine, citalopram, estrogen and progesterone and placebo in the treatment of hot flushes in perimenopausal women. Scientific journal of kurdistan university of medical sciences 2011; 16(3).
2. Yuan R, Peng Q, Liao Q, Li HX. Efficacy of hormone replacement plus antidepressant for anxiety and depression in patients with menopause syndrome. Chinese journal of clinical rehabilitation 2006; 10(2): 162-163.

Nicht E7

1. SSRIs ineffective for hot flashes. S Afr Fam Pract (2004) 2005; 47(3): 17.
2. Archer DF, Pinkerton JV, Guico Pabia CJ et al. Cardiovascular, cerebrovascular and hepatic safety of desvenlafaxine over 1 year in women with vasomotor symptoms associated with menopause. Menopause (New York, NY) 2011; 18(12): 1348s-20.

3. Biglia N, Sgandurra P, Peano E et al. Duloxetine and escitalopram for treatment of hot flushes in breast cancer survivors. *Maturitas* 2009; 63(Suppl 1): S34.
4. Boekhout AH, Vincent A, Bosch J et al. Management of Hot Flashes in Breast Cancer Patients with Venlafaxine and Clonidine: a Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Cancer Res* 2010; 70(24 Suppl): Abstract PD08-04. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Sabcs10-pd08-04>.
5. Christopher GJ, Strzinek RA, Cheng RF et al. Desvenlafaxine dose titration and tapering in postmenopausal women. *Climacteric* 2011; 14: 133.
6. Ensrud K, Larson J, Guthrie K et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy menopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial in the msflash network. *Menopause (New York, NY)* 2011; 18(12): 1346 s-14.
7. Freeman EW, Anderson GL, Caan BJ et al. Efficacy of escitalopram for menopausal hot flashes: a randomized controlled trial in the MsFlash network. *Menopause (New York, NY)* 2010; 17(6): 1217.
8. Joffe H, Guthrie KA, Cohen L et al. Hot flashes recur rapidly after discontinuation of the ssri escitalopram: results from the msflash research network. *Menopause (New York, NY)* 2011; 18(12): 1347s-15.
9. Kaunitz A, Sanacora G, Bhaskar S, Lippman J. Safety and efficacy of low-dose mesylate salt of paroxetine (LDMP) for the treatment of vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause: a 12-week, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Menopause (New York, NY)* 2012; 19(12): 1402-1403.
10. Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA et al. Preliminary data from a randomized evaluation of fluoxetine (Prozac) for treating hot flashes in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57(1): 34.
11. O'Connell MJ. Phase III randomised study of venlafaxine for hot flashes in women with prior breast cancer. *Pdq, ncctg 979254, nci p98 0135* 1998.
12. Pinkerton J, Constantine G, Cheng RF. Desvenlafaxine efficacy vs placebo for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 2011; 14: 172.
13. Portman D, Pinkerton JV, Bhaskar S, Lippman J. Paroxetine 7.5 mg provided a rapid and durable reduction in vasomotor symptoms associated with menopause following treatment initiation. *Menopause (New York, NY)* 2014; 21(12): 1333.
14. Simon JA, Sanacora G, Bhaskar S, Lippman J. Safety and efficacy of low-dose mesylate salt of paroxetine (LDMP) for the treatment of vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause: a 24-week, randomized, placebo-controlled phase 3 study. *Menopause (New York, NY)* 2012; 19(12): 1402-1403.

8.3 Liste der zur Evidenzdarstellung nicht berücksichtigten Publikationen

Keine Daten zu ausgewählten Operationalisierungen bzw. Auswertungen verfügbar

1. Freedman RR, Kruger ML, Tancer ME. Escitalopram treatment of menopausal hot flashes. *Menopause* 2011; 18(8): 893-896. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31820ccae9>.
2. Shirazi M, Jalalian MN, Abed M, Ghaemi M. The Effectiveness of Melissa Officinalis L. versus Citalopram on Quality of Life of Menopausal Women with Sleep Disorder: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* 2021; 43(2): 126-130. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721857>.
3. Vice chancellor for research, Tehran University of Medical Sciences. Comparative efficacy of citalopram and compound of *Asperugo procumbens* and *foeniculum vulgare* in treatment of sleep disorders in menopausal women in Vali-e-Asr Hospital and women's general hospital (Mirza Koochak Khan) in 1391-1392 [online]. [Zugriff: 12.02.2025]. URL: <https://irct.behdasht.gov.ir/trial/13828>.

Keine verwertbaren Daten zu ausgewählten Operationalisierungen bzw. Auswertungen verfügbar

1. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E et al. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 161-166. <https://doi.org/10.1097/01.Aog.0000147840.06947.46>.
2. Simon JA, Chandler J, Gottesdiener K et al. Diary of hot flashes reported upon occurrence: results of a randomized double-blind study of raloxifene, placebo, and paroxetine. *Menopause* 2014; 21(9): 938-944. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000218>.

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
Archer 2009 (12W) ^a	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Archer 2009 (26W) ^a	ja	ja	unklar	nein	unklar	ja
Bouchard 2012	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Clayton 2013 ^b	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Grady 2007	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Kalay 2007 ^a	ja	unklar	nein	ja	nein	ja
Kornstein 2010	ja	ja	unklar	nein	ja	ja
Liu 2004	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
MsFLASH 01	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
MsFLASH 03	ja	ja	ja	ja ^c / nein ^d	unklar	ja
NCT00786188	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Pinkerton 2013	ja	ja	ja	ja ^e / unklar ^f	ja	ja
Simon 2013 (12W)	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Simon 2013 (24W)	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Suvanto-Luukkonen 2005 ^{a, g}	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
a. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche b. identische Bewertung für beide Subgruppen c. Perimenopause d. Postmenopause e. früher Zeitpunkt f. später Zeitpunkt g. 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
Clayton 2013 ^a	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Davari-Tanha 2016 ^b	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Kornstein 2010 ^a	ja	ja	unklar	ja	ja	ja
Liu 2004	unklar	unklar	nein	unklar	unklar	ja
MsFLASH 03	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Stearns 2003 ^b	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	ja
Suvanto-Luukkonen 2005 ^{b, c}	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
a. identische Bewertung für beide Subgruppen b. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche c. identische Bewertung für alle berücksichtigten Beobachtungszeitpunkte 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
Kornstein 2010	ja	ja	unklar	nein	ja	ja
MsFLASH 03	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Stearns 2003 ^a	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	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
Davari-Tanha 2016 ^a	unklar	unklar	ja	ja	nein	ja
Grady 2007	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
MsFLASH 01 ^b	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
MsFLASH 03 ^b	ja	ja	ja	unklar	unklar	ja
a. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche						
b. identische Bewertung für beide Subgruppen						
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
Aedo 2011	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Archer 2009 (12W) ^{a, b}	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Archer 2009 (26W) ^{a, b}	ja	ja	unklar	ja	unklar	ja
Barton 2017 ^b	ja	unklar	nein	ja	unklar	ja
Bouchard 2012 ^a	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Capriglione 2016	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja
Clayton 2013 ^a	unklar	unklar	ja	ja	unklar	ja
Gordon 2006	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Kornstein 2010 ^a	ja	ja	unklar	ja	ja	ja
Liu 2004	unklar	unklar	nein	ja	unklar	ja
MsFLASH 01 ^a	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
MsFLASH 03 ^a	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
NCT00786188 ^a	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Pinkerton 2013 ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Simon 2013 (12W) ^a	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Simon 2013 (24W) ^a	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Soares 2008	unklar	unklar	ja	ja	nein	ja
Speroff 2008 ^b	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Stearns 2003 ^b	unklar	unklar	unklar	ja	nein	ja
Suvanto-Luukkonen 2005 ^b	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
a. identische Bewertung für alle berücksichtigten Operationalisierungen b. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche 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
Archer 2009 (12W) ^{a, b}	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Archer 2009 (26W) ^{a, b, c}	ja	ja	unklar	nein	unklar	ja
Bouchard 2012	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
Capriglione 2016	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar	ja
Gordon 2006	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Grady 2007	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
MsFLASH 01	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
MsFLASH 03	ja	ja	ja	nein ^d / ja ^e	unklar	ja
NCT00786188	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Pinkerton 2013	ja	ja	ja	ja ^f / nein ^g	ja	ja
Simon 2013 (12W)	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Simon 2013 (24W)	ja	ja	ja	ja ^f / nein ^g	unklar	ja
Soares 2008	unklar	unklar	ja	nein	nein	ja
Speroff 2008 ^{a, b}	ja	ja	ja	nein	unklar	ja
Stearns 2003 ^b	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	ja
Suvanto-Luukkonen 2005 ^b	unklar	unklar	unklar	nein	unklar	ja
a. identische Bewertung für alle berücksichtigten Operationalisierungen b. identische Bewertung für alle relevanten Studienarme bzw. Vergleiche c. identische Bewertung für alle berücksichtigten Beobachtungszeitpunkte d. Perimenopause e. Postmenopause f. früher Zeitpunkt g. später Zeitpunkt ITT: Intention to treat						

Tabelle 22: Kriterien des Verzerrungspotenzials zum wichtigen Endpunkt Palpitationen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte
Bouchard 2012	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
Kornstein 2010 ^a	ja	ja	unklar	ja	ja	ja
Pinkerton 2013	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Simon 2013 (12W)	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Simon 2013 (24W)	ja	ja	ja	ja	unklar	ja
Suvanto-Luukkonen 2005 ^b	unklar	unklar	unklar	ja	unklar	ja
a. identische Bewertung für beide Subgruppen b. 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 16, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [69] – 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	(SSRI? or Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*).mp.
7	(SNRI? or NRI? or ((Norepinephrine or Noradrenaline) adj Reuptake Inhibitor*)).mp.
8	(escitalopram* or paroxetine* or sertraline* or citalopram* or fluoxetine* or fluvoxamine* or venlafaxine* or desvenlafaxine* or duloxetine* or milnacipran*).mp.
9	or/6-8
10	and/5,9
11	cochrane database of systematic reviews.jn.
12	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
13	(meta analysis or systematic review).pt.
14	or/11-13 [Wong - High specificity strategy]
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	and/10,15
17	16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
18	limit 17 to 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	SSRI* OR (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*)
7	SNRI* or NRI* or ((Norepinephrine or Noradrenaline) AND Reuptake Inhibitor*)
8	escitalopram* or paroxetine* or sertraline* or citalopram* or fluoxetine* or fluvoxamine* or venlafaxine* or desvenlafaxine* or duloxetine* or milnacipran*
9	#8 OR #7 OR #6
10	#9 AND #5
11	(*) FROM 2019 TO 2024
12	#11 AND #10

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 11, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [70] – 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	(escitalopram* or paroxetine* or sertraline* or citalopram* or fluoxetine* or fluvoxamine* or venlafaxine* or desvenlafaxine* or duloxetine* or milnacipran*).mp.
7	and/5-6
8	exp Randomized controlled Trial/
9	controlled clinical trial.pt.

#	Searches
10	(randomized or placebo or randomly).ab.
11	clinical trials as topic.sh.
12	trial.ti.
13	or/8-12
14	exp animals/ not humans.sh.
15	13 not 14
16	and/7,15
17	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
18	hi.fs. or case report.mp.
19	or/17-18
20	16 not 19
21	20 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

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 NEAR/1 fl?sh*):ti,ab
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
#6	(escitalopram* OR paroxetine* OR sertraline* OR citalopram* OR fluoxetine* OR fluvoxamine* OR venlafaxine* OR desvenlafaxine* OR duloxetine* OR milnacipran*):ti,ab,kw
#7	#5 AND #6
#8	#7 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#9	#8 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)))
#10	#9 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 (Condotion) AND escitalopram OR paroxetine OR BRL-29060 OR FG-7051 OR sertraline OR citalopram OR Lu-10-171 OR fluoxetine OR Lilly-110140 OR fluvoxamine OR DU-23000 OR venlafaxine OR Wy-45030 OR desvenlafaxine OR WY-45233 OR DVS-233 OR duloxetine OR LY-227942 OR LY-248686 OR milnacipran OR F-2207 [Other terms] / Studies 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